

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	484.698	10	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	3-10-79		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO			
7809986		3 de octubre de 1.978	Holanda
7900021		3 de enero de 1.979	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K 31/43	

64 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento de obtención de preparados de amoxicilina sódica.

71 SOLICITANTE (S)
G.I.S.T.-BROCADES N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
P.O. Box 1, 2600 MA Delft, Holanda.

72 INVENTOR (ES)
Hayo de Jonge, Jan Willem Groenendaal, Gerrit Jan Sijbrands, Annita Bagerman-Deetman.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de amoxicilina sódica de mejorada calidad, adecuada para utilizarse en preparados inyectables, así como en preparados inyectables dosificados que contienen dicho compuesto y su preparado, y más particularmente se relaciona con un procedimiento para la obtención de amoxicilina sódica de calidad mejorada mediante un proceso de liofilización.

Dicho proceso ya es conocido, por ejemplo, por la solicitud de Patente publicada holandesa No. 7707494. Esta solicitud de patente describe un proceso que consiste en liofilizar una solución de amoxicilina sódica en un sistema disolvente, conteniendo agua y, como estabilizador, al menos un alcohol secundario o terciario con 4 ó 5 átomos de carbono, que es insoluble en agua a 25°C para al menos 5 % en peso, mientras que preferiblemente está presente 4-50 % en peso del alcohol secundario o terciario.

El alcohol terciario es preferiblemente t-butanol, pero se ha indicado que el sistema disolvente puede contener también pequeñas cantidades de otros disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes primarios.

Una desventaja de estas preparaciones es la presencia de residuos de disolventes corporalmente extraños los cuales, aunque son toxicológicamente aceptables, pueden dar lugar a diversas reacciones secundarias indeseadas después de la administración del preparado inyectable final. El contenido de estos residuos disolventes puede ascender hasta 6 % en el producto seco.

Igualmente, es conocido preparar cefalosporinas cristalinas, adecuadas para administración parenteral, que se preparan por liofilización. Por ejemplo, puede mencionarse la

Patente USA No. 4.029.655 y más especialmente la Patente belga No. 861.135, relativas a la preparación de polvo estable de cefalotina sódica para administración parenteral por medio de liofilización de una solución previamente preparada de cefalotina sódica en una solución acuosa conteniendo 2-10 % de alcohol o acetona. Además, puede mencionarse la solicitud de Patente holandesa publicada No. 7712823, relativa a la preparación de cefazolina sódica cristalina, de fácil disolución, por medio de liofilización de una solución acuosa conteniendo 2-25 % de alcohol, mientras se enfría lentamente la solución de partida. Sin embargo, en las preparaciones obtenidas se observan las mismas desventajas que las indicadas anteriormente.

Por otro lado, en un gran número de publicaciones de patentes, aparecidas en los últimos años, puede encontrarse una gran actividad dirigida a la investigación de preparaciones de amoxicilina adecuadas, que pueden convertirse fácilmente a las soluciones inyectables usuales, suficientemente estables, y que además tienen que ser suficientemente estables en forma seca. Podrá apreciarse a partir de esta literatura de patentes que la concepción desarrollada general de los expertos en la materia es, que para la preparación de preparados inyectables de amoxicilina, no pueden emplearse con seguridad los métodos usuales, tal y como se aplica a las penicilinas semisintéticas primeramente desarrolladas, tal como ampicilina, sin tomar medidas adicionales, con referencia a las propiedades químicas y físicas claramente diferenciadas de la amoxicilina.

Por consiguiente, y por un lado, todos los tipos de propuestas se efectúan con el fin de llegar a una preparación adaptada de composiciones, que contengan las sales usuales de metales alcalinos de amoxicilina y sus derivados y, por otro

lado, los expertos en la materia parecen inclinarse hacia la busca de preparados bien conservables y bien inyectables, conteniendo sales de amoxicilina que tengan otros cationes.

5 Por ejemplo, la solicitud de Patente holandesa publicada No. 75.09701 describe un procedimiento para la preparación de la sal colina y la sal N-metil-D-glucamina de amoxicilina respectivamente, de acuerdo con métodos conocidos per se, mientras que en la solicitud de Patente holandesa publicada No. 75.09698, se describe la preparación de la sal de arginina de amoxicilina. Estas sales de amoxicilina deben conducir a 10 nuevas formas no tóxicas, parenteralmente administrables, de amoxicilina, manteniendo las propiedades antibióticas. Además, en la página 1 se menciona explícitamente que la amoxicilina misma así como sus sales que son conocidas hasta el presente, 15 no pueden administrarse parenteralmente de forma satisfactoria. Igualmente, en el ejemplo 4 de la solicitud de Patente japonesa publicada No. 51.032.723, se describe la preparación de una solución inyectable adecuada conteniendo amoxicilina y la sal sódica de glicina.

20 Por ejemplo, en la solicitud de patente alemana publicada No. 2.540.523, se describe un proceso para la preparación de sales de D-alfa-carboxiamino-p-hidroxibencilpenicilina, así como la obtención de preparados de amoxicilina satisfactoriamente inyectables. Pero también en la página 2 de esta solicitud, se establece de nuevo explícitamente que la preparación 25 de preparados de amoxicilina inyectables parece ser mucho más difícil que lo esperado inicialmente por los expertos, lo cual fue atribuido a la inestabilidad de soluciones conteniendo amoxicilina, causada por la descomposición de las sales de amoxicilina en soluciones acuosas. De acuerdo con esta última solici- 30

tud mencionada, deben aplicarse preferiblemente mezclas de la sal sódica de amoxicilina y sal disódica de D-alfa-carboxiamino-p-hidroxibencilpenicilina.

5 En la solicitud de patente holandesa publicada No. 76.02180, se describe un proceso para la preparación de un preparado inyectable de amoxicilina, que posee una buena estabilidad y que es bien tolerado en la administración de una solución preparada inyectable. Este preparado está compuesto de un polvo, el cual se puede convertir fácilmente en un preparado
10 inyectable por adición de un vehículo acuoso. El polvo consiste en partículas finas de trihidrato de amoxicilina, revestidas con un agente dispersante, siendo la relación entre el trihidrato de amoxicilina y el agente dispersante del orden de 1.000:1 a 20:1. Las partículas finas consideradas pueden tener un diámetro
15 de 2 a 20 micras en promedio, mientras que al menos el 95 % deben tener un diámetro comprendido entre 0,5 y 50 micras, y del 10 al 100 % de la superficie debe estar revestida con agente dispersante. Como agente dispersante se propone una mezcla de compuesto, conteniendo al menos un material polimérico soluble
20 en agua y que tiene un peso molecular promedio de 6.000 a 400.000 tal como polivinilpirrolidona, vinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, dextrano y alginato sódico, con preferencia polivinilpirrolidona, y un agente humectante tal como lecitina, fosfolípido, ésteres de sorbitol de ácidos grasos y más particularmente lecitina.
25

30 Por las mismas razones, la investigación fue dirigida hacia derivados de amoxicilina químicamente modificados, que se descomponen en el cuerpo de tal modo que se forma de nuevo amoxicilina. A este respecto, puede hacerse referencia

a la Patente USA No. 4.035.381 y a la solicitud de Patente holandesa publicada No. 7701480.

5 Como resultado de las investigaciones y experimentaciones llevadas a cabo se ha encontrado ahora sorprendentemente que pueden prepararse preparados de amoxicilina sódica mejorados, que tienen una larga estabilidad relativa, y que pueden convertirse facilmente en soluciones estables bien inyectables, libres de productos químicos causantes de reacciones alérgicas, por adición de un exceso de hidróxido sódico, de una
10 forma tan rápida pero gradual como sea posible, a una suspensión acuosa de trihidrato de amoxicilina hasta que la amoxicilina se ha disuelto completamente, tras lo cual, opcionalmente, se neutraliza inmediatamente una parte del exceso de la base con solución de ácido clorhídrico, con lo cual la temperatura
15 se mantiene entre 0 y 30°C y con preferencia entre 20 y 25°C, seguido por la filtración estéril de la solución obtenida, congelación de la solución y liofilización del sólido obtenido en matraces de inyección o en masa. Preferiblemente, se aplica un gran exceso de hidróxido sódico y a continuación se neutraliza parcialmente por adición de una solución de ácido clorhídrico.
20

Preferiblemente, las cantidades de partida de trihidrato de amoxicilina, hidróxido sódico y ácido clorhídrico se eligen de manera que se alcance una concentración final de 2,5-15 % en peso de amoxicilina sódica y más preferiblemente inferior al 5 %.
25

La solución clara de sal de amoxicilina puede obtenerse por adición gradual, es decir al objeto de evitar concentraciones de base locales indeseadas en la mayor medida posible, de una solución acuosa de hidróxido sódico bajo agitación vigorosa, a una suspensión de trihidrato de amoxicilina
30

5 en agua hasta que se alcanza un exceso molar de hidróxido
sódico de como máximo 15 moles % y con preferencia superior
a 9 %, tras lo cual el exceso de hidróxido sódico se neutrali-
za de la forma más rápidamente posible hasta que está presente
un exceso de al menos 3 moles % aproximadamente y con prefe-
rencia 5 moles % aproximadamente de hidróxido sódico. Como re-
sultado de esta neutralización parcial, en la solución está
presente también 10 moles % aproximadamente de cloruro sódico.

10 De acuerdo con una modalidad alternativa, se
puede obtener una solución clara por adición de una solución
de hidróxido sódico, bajo agitación vigorosa, a una suspensión
de trihidrato de amoxicilina en agua hasta que se alcanza un
exceso molar de hidróxido sódico de aproximadamente 5 moles %.
Sin embargo, para la preparación de lotes relativamente mayo-
res y concentraciones superiores de amoxicilina sódica, se
15 aplica un gran exceso inicial de hidróxido sódico el cual se
neutraliza entonces parcialmente y de forma inmediata por la
adición de solución de ácido clorhídrico.

20 Podrá apreciarse que la solución de amoxicilina
ha de ser filtrada, congelada y liofilizada en matraces o en
masa bajo condiciones asépticas.

25 Si la solución se congela y liofiliza en matraces,
se emplean preferiblemente matraces de inyección y tapones de
caucho especialmente proyectados para la liofilización. Los
matraces se llenan de tal modo que contengan una cantidad de
0,10 a 5 g y con preferencia 0,25, 0,5 y 1 g de preparado seco
final de amoxicilina sódica.

30 El congelado y liofilización pueden realizarse
por aplicación del equipo que en general se utiliza para estos
fines, tal como una instalación de liofilización de laboratorio

Sec. Froid SA CH-1024 lyolab D ó una instalación de liofilización de producción Leybold. Podrá apreciarse que la congelación puede también tener lugar fuera de la instalación real de liofilización.

5 Para la congelación, la solución de amoxicilina obtenida se enfría preferiblemente en 0,5-2,5 horas a una temperatura de -20 a -70°C y más preferiblemente se enfría en 0,5-1 hora a una temperatura de -20 a -30°C a presión atmosférica. A continuación, la presión se reduce a 9-12 N/M² y con
10 preferencia a 10 N/M² y la temperatura se eleva lentamente a 0°C en 24-30 horas y con preferencia en 25 horas aproximadamente, mientras el vacío se eleva lentamente a unos 8 N/M². A continuación, la temperatura se eleva por calentamiento a temperatura ambiente en 4-5 horas mientras se mantiene el vacío en
15 8 N/M².

 De acuerdo con una modalidad alternativa y más preferida del presente procedimiento, la congelación y liofilización de la solución de la amoxicilina después de la filtración estéril, pueden tener también lugar en masa vertiendo
20 esta solución bajo condiciones asépticas en, por ejemplo, bandejas o platos de acero inoxidable de hoja plástica esterilizada soportada por una estructura metálica esterilizada teniendo
 ambos un reborde ascendente con una altura de hasta 4 cm aproximadamente.

25 La hoja de plástico ha sido equipada de tal modo que se obtenga un contacto óptimo de la solución con los platos de secado. El nivel final del líquido puede ser de 0,5 a 3 cm y con preferencia es de 1 cm aproximadamente. Los platos de
 secado de la instalación de liofilización se enfrían preferiblemente de forma previa a una temperatura de -25 a -50°C y
30

con preferencia a unos -40°C . La capacidad de enfriamiento de la instalación de liofilización ha de seleccionarse bastante con el fin de congelar la solución, que tiene un nivel de 0,5 a 3 cm y con preferencia de 1 a 2 cm, en el espacio de 60-30 minutos y con preferencia en el espacio de 50-40 minutos a una temperatura de -10 a -30°C y con preferencia -15 a -20°C . El tiempo entre la suspensión del trihidrato de amoxicilina y el cierre de la instalación de liofilización después llevar los matracas o verter la solución sobre los platos, no asciende preferiblemente a más de 30 minutos, mientras que el tiempo que es necesario para la preparación de la solución, filtración, llenado de los matracas y/o colocación de la solución en la instalación de liofilización y congelación, no asciende preferiblemente a más de 90 minutos.

Podrá apreciarse que la congelación puede tener lugar también fuera de la instalación real de liofilización. De acuerdo con un ejemplo específico de las modalidades de la alternativa de liofilización en masa como anteriormente se ha descrito, el condensador se conecta y se disminuye la presión en el ambiente de secado a unos 100 N/M^2 tan pronto como ocurre la formación de hielo y ha sido disminuida la temperatura del producto a unos -10°C .

Después de 0,5-2 horas a la misma presión, se desconecta el enfriamiento de los platos y se conecta el calentador de los platos de secado, con lo cual la temperatura del líquido de calentamiento se eleva lentamente y de forma lineal, en el espacio de 60 minutos, a temperatura ambiente. El ulterior periodo de secado asciende a 20-40 horas y con preferencia a 30 horas aproximadamente. Durante todo el proceso de congelación y liofilización, se anota la temperatura del

producto, del líquido de calentamiento de los platos, de los platos de secado mismos y del condensador, así como la presión en el ambiente de secado y en el condensador.

5 El ulterior secado puede tener lugar, por ejemplo, durante 5-8 horas a una temperatura de 30°C de los platos de secado.

10 El vacío del ambiente de secado se elimina por el suministro de nitrógeno seco, el cual ha sido filtrado a través de un filtro de 0,2 micras, tras lo cual la amoxicilina sódica seca se separa del ambiente de secado y se almacena bajo nitrógeno a una temperatura de 0-10°C bajo condiciones asépticas.

15 A continuación, la amoxicilina sódica obtenida se molutura bajo condiciones asépticas a un tamaño de partícula en el cual puede pasarse un tamiz de 2 mm, tras lo cual se introducen cantidades de 250, 500 ó 1.000 mg en matraces de inyección esterilizados bajo condiciones secas y asépticas, para cerrarse entonces de forma hermética los matraces del modo usual.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los preparados de amoxicilina sódico que contienen de 4,5 a 3% y con preferencia 3,5% en peso aproximadamente de productos de descomposición y que muestran una estabilidad mejorada, tanto en forma de un preparado seco como en solución, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, mientras que al mismo tiempo
25 no están presentes estabilizadores o disolventes orgánicos, que pueden causar los fenómenos secundarios indeseados.

30 De acuerdo con la modalidad alternativa del presente procedimiento con matraces previamente rellenos, se preparan matraces preferiblemente conteniendo 0,5 g del preparado

5

seco final llenando los matraces con 10 ml de una solución al 5 % en peso de amoxicilina sódica, congelando y liofilizando, o bien se preparan matraces que contienen 1 g del preparado final mediante relleno de los matraces con 20 ml de una solución al 5 % en peso de amoxicilina sódica, congelación y liofilización.

Por cada 500 mg de cada preparado de amoxicilina sódica, están presentes, en el preparado final, de 5 a 12 mg y con preferencia de 7 a 8 mg de cloruro sódico.

10

Ha sido admitido, por ejemplo por la solicitud de Patente alemana No. 2.623.835, que es conocido ya preparar ampicilina sódica por medio de liofilización, por adición de una solución acuosa de una cantidad equimolecular o una cantidad de hasta 10 % en defecto de hidróxido sódico, bicarbonato sódico o carbonato sódico a una suspensión acuosa de ampicilina, a una temperatura no superior a 4°C, de tal modo que no se presente localmente ninguna concentración demasiado elevada de la base, filtración esteril inmediata de la solución obtenida y congelación y liofilización del filtrado. Sin embargo, y con respecto a las diferencias bien conocidas en las propiedades químicas y físicas entre ampicilina y amoxicilina, ciertamente no fue predecible para los expertos en la materia que pudiera utilizarse un método de preparación aplicable a la obtención de ampicilina sódica de forma análoga a la preparación de amoxicilina sódica prácticamente pura. En tanto en cuanto los esfuerzos realizados han fallado o han conducido solo a resultados parciales, no puede hablarse ya de la predecibilidad de la adecuabilidad de un nuevo método.

15

20

25

30

Ninguna de las concepciones de los expertos en esta materia de la química de las penicilinas, que han sido

indicadas anteriormente como pálidas en aquel tiempo, tal y como se establecieron o aparecieron implícitamente a partir de las soluciones recientemente propuestas del problema para alcanzar preparados inyectables adecuados de amoxicilina, ni tampoco las indicaciones dadas en la Patente alemana No. 2.623.835, estableciendo que podría aplicarse como máximo una cantidad equimolecular de hidróxido sódico y que habría de evitarse el empleo de un exceso de base, pueden conducir a un experto en la materia a la idea de aplicar cantidades mayores de hidróxido sódico a las utilizadas como estrictamente necesarias. Además, esta medida de acuerdo con la presente invención no podría considerarse ciertamente como evidente teniendo en cuenta los contenidos, por ejemplo, de Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences 12 (1977) no. 3, p. 83, columna de la derecha, en donde aparece que el pH de la máxima estabilidad de amoxicilina es de 5,77 y que la velocidad de descomposición no parece aumentar hasta que el pH se encuentra por debajo de 5,5 o por encima de 6,5, mientras que las condiciones óptimas para la estabilidad de soluciones acuosas de amoxicilina se encuentran en la gama de pH 5,8 a 6,5 bajo aplicación de un tampón citrato y mientras se alcanza temporalmente un pH de 8-9 de acuerdo con el proceso actualmente propuesto.

Los preparados obtenidos según la presente invención pueden convertirse a las soluciones acuosas inyectables deseadas de acuerdo con métodos conocidos per se.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Se suspenden 64,5 mmoles (27,06 g) de trihidrato de amoxicilina, por medio de un homogeneizador Ila del tipo X-1020,

a una temperatura de 20-25°C, en el espacio de 5 minutos, en aproximadamente 350 ml de agua esteril libre de pirógenos. En 5 minutos se añaden gota a gota, bajo fuerte agitación, 74,2 mmoles (2,97 g) de hidróxido sódico en 50 ml de agua esteril libre de pirógenos. La solución clara se neutraliza inmediatamente con 6,45 mmoles (12,9 ml) de ácido clorhídrico 0,50 N.

La solución se transfiere a un matríz medidor de 500 ml y se añade agua esteril libre de pirógenos para ajustar el volumen exacto. La solución se filtra para eliminar bacterias bajo condiciones asépticas por medio, por ejemplo, de un equipo de filtración Sartorius de acero inoxidable del tipo 16245 proporcionado con un filtro de membrana Sartorius que tiene un tamaño de poros de 0,2 micras del tipo 11307 conectado a un compresor de aire Sartorius del tipo AL-17. Se introducen porciones de 10 ml de la solución filtrada en matraces de inyección de 20 ml por medio de un dispensador Brand del tipo 7050-15 bajo condiciones asépticas. Se acoplan en tres matraces sensores de temperatura, pertenecientes a la instalación de liofilización Sec. Froid del tipo Lyolab D. Los matraces se proporcionan con tapones de caucho que están especialmente destinados para la liofilización. Los matraces llenos se transmiten sobre uno de los tres platos de secado de la cámara de secado después de que los platos han sido ajustados a una temperatura de -20 a -25°C por medio del baño de congelación, con lo cual la cámara de secado se inunda con aproximadamente 600 litros/hora de gas nitrógeno, filtrado a través de 0,2 micras. Se conecta un sensor de temperatura en el plato de secado sobre el cual se colocan los matraces. Durante todo el proceso, la temperatura de los tres matraces y del plato de secado se registra por medio de un registrador Sec. Froid.

En el ejemplo 1, el transcurso de respectivamente la temperatura del producto, la temperatura del plato de secado y la presión absoluta con el tiempo, se indican desde el comienzo de la congelación a modo de un ejemplo característico del presente procedimiento. El transcurso de la temperatura del producto viene indicado por medio de la curva (a), el transcurso de la temperatura del plato de secado por medio de la curva (b) y el transcurso de la presión absoluta por medio de la curva (c).

El punto (1) en la curva (c) indica la conexión de la bomba de vacío, mientras el punto (2) en la curva (b) indica la conexión del calentamiento del plato de secado.

Una vez que se ha presentado la formación de hielo en los matraces y ha disminuido la temperatura en el espacio de 1 hora a -20°C , se evacua la cámara de secado una vez cortado el suministro de hidrógeno y se conecta el condensador.

El enfriamiento de los platos de secado se desconecta con lo cual los platos se elevan lentamente en temperatura. El periodo de secado tiene lugar en 24 horas aproximadamente. Se conecta el termostato del calentamiento de platos una vez que la temperatura del producto ha sido elevada por encima de 10°C y llega a ser igual a la temperatura de los platos y una vez que el hielo de los matraces no puede observarse visualmente. La temperatura del termostato se ajusta a 30°C y se efectúa el secado durante 5 horas aproximadamente. El termostato, bomba de vacío y enfriamiento del condensador se desconectan y se elimina el vacío de la cámara de secado por suministro de nitrógeno filtrado a través de un filtro de 0,2 micras. Los matraces se cierran en la instalación de liofilización. Una vez extraídos de la instalación de liofilización, los matraces

se sellan con cápsulas de doblado de aluminio por medio de un plegador Fermipress tipo H-207.

5 Las cargas así obtenidas se analizan ulteriormente con respecto al contenido en amoxicilina sódica, contenido de productos de descomposición, contenido de agua, contenido de cloruro sódico, claridad de la solución, pH de la solución, espectro infrarrojo y espectro RMP.

Los resultados del análisis del lote preparado son los siguientes:

10 contenido (microbiológico) en amoxicilina sódica 93,3 %
contenido (mercurimétrico) en amoxicilina sódica 94,4 %
contenido en productos de descomposición
(mercurimétrico) 3,6 %
solubilidad: solución al 10 % p/v en agua permanece clara durante al menos 1 hora.
15 pH de la solución recientemente preparada
en agua 10 % p/v 8,7 %
contenido en agua (Karl Fischer) 2,2 %

La estructura de amoxicilina sódica se confirma por los espectros IR y RMP.

20 EJEMPLO 2

De acuerdo con el mismo método de preparación del ejemplo 1, se preparan varias cargas de composiciones de amoxicilina sódica, pero variando diversos parámetros en comparación con los ofrecidos en el ejemplo 1.

25 Los resultados obtenidos en los ejemplos 1 y 2 se resumen en la siguiente Tabla 1 y en las figuras 2, 3 y 4.

Resultados del análisis de las cargas de ensayo (después de la liofilización)

Cantidad de carga	Temp. de preparación de solución	Exceso de NaOH antes de la neutralización	Exceso de NaOH después de la neutralización	amoxicilina	amoxicilina	Product. de descomp. (determinado mercurimetricamente)	Contenido en agua	Solución al 10 % P/v	pH Calculado
				sódica (determinada mercurimetricamente)	sódica teórica				
	°C	mol %	mol %	%	%	%	%	claridad	
A 20 matraces de 0,5 g	20-25	15	5	94,3	95,8	3,6	2,2	claro	8,7
B 20 matraces de 0,5 g	0-5	20	10	95,2	95,3	3,2	2,3	claro	8,9
C 10 matraces de 1 g	0-5	30	15	92,1	94,8	5,2	1,6	claro	9,0
D 10 matraces de 1 g	20-25	15	5	-	-	-	-	turbia	8,75
E 50 matraces de 0,5 g	0-5	20	10	94,1	95,1	5,0	2,5	claro	8,9
F 20 matraces de 1 g	0-5	30	15	91,7	93,8	5,3	2,6	claro	9,05
G 50 matraces de 0,5 g	20-25	15	5	95,8	95,8	3,3	2,3	claro	8,7
H 20 matraces de 1 g	20-25	15	7	93,9	96,3	4,8	1,8	claro	8,8

La caracterización de la estructura de amoxicilina de todas las cargas ensayadas pudo confirmarse por los espectros IR y RMP.

En la figura 2 se ha expresado la relación entre la estabilidad de una solución al 5 % y al 10 % en peso de amoxicilina sódica antes de la congelación y liofilización y el tiempo, con lo que la curva (d) se relaciona con una solución al 10 % en peso de amoxicilina sódica y la curva (e) con una solución al 5 % en peso. A lo largo de los ejes están trazados respectivamente de productos de descomposición, medido por medio de valoración mercurimétrica, y el tiempo.

En la figura 3 se ha expresado la relación existente entre la estabilidad de la amoxicilina sódica liofilizada disuelta en agua y el tiempo, relacionándose la curva (f) con una solución al 20 % en peso, la curva (g) con una solución al 10 % en peso y la curva (h) con una solución al 5 % en peso.

A lo largo de los ejes se han trazado, respectivamente, el porcentaje de productos de descomposición, medido por valoración mercurimétrica, y el tiempo.

El preparado de partida liofilizado, tal y como se utiliza para la figura 3, se prepara suspendiendo trihidrato de amoxicilina en agua a temperatura ambiente, seguido por la adición de un exceso de 15 moles % de hidróxido sódico, neutralización con una solución de ácido clorhídrico hasta un exceso de 5 moles % de hidróxido sódico, filtración de la solución obtenida por medio de un filtro de 0,2 micras y llenado en matraces F20 de 10 ml de una solución al 5 % en peso de amoxicilina sódica, seguido por congelación y liofilizado.

Los matraces conteniendo al preparado liofilizado se almacenan a 5°C durante 10 semanas.

EJEMPLO 3

Por medio de un Vibro Mischer, se suspenden 2,58 moles (1082 g) de trihidrato de amoxicilina a 20-25°C,

en 10 minutos, en aproximadamente 12,5 litros de agua libre de pirógenos. Se añaden entonces 2,97 moles (119 g) de hidróxido sódico en 2 litros de agua libre de pirógenos, a una velocidad de unos 380 ml/minuto bajo fuerte agitación. La solución clara se neutraliza entonces inmediatamente con 0,26 moles (516 ml) de ácido clorhídrico 0,50 M. La solución se ajusta con agua libre de pirógenos a 20 litros (20,28 kg) y se mezcla. La solución se filtra bajo condiciones asépticas por medio de un filtro Seitz, que tiene 9 platos EKS de 20x20 cm. El filtrado se recoge bajo condiciones asépticas en matraces de 4 litros. La solución se transfiere bajo condiciones asépticas sobre una hoja de plástico esterilizada que está acoplada sobre los platos de secado y se conectan sensores de temperatura, cerrándose la cámara de secado. La hoja había sido fijada previamente sobre los platos de secado y tenía un reborde ascendente con una altura de 4 cm soportada por una estructura metálica esterilizada, mientras que la hoja había sido fijada de tal modo que se obtiene un contacto óptimo de la solución con los platos de secado. Los platos de secado de la instalación de liofilización se enfrían preferiblemente con anterioridad a una temperatura de -40°C . La capacidad de enfriamiento del liofilizador ha de seleccionarse con el fin de congelar la solución, teniendo un nivel de aproximadamente 1 cm en el espacio de 60 minutos a -10°C . El tiempo entre la suspensión del trihidrato de amoxicilina y el cierre de la instalación de liofilización después de verter la solución sobre los platos, no debe exceder de 30 minutos. Tan pronto como ocurre la formación de hielo y una vez que la temperatura del producto ha sido rebajada a unos -10°C , se conecta el condensador y se disminuye la presión en la cámara de secado a 1 Torr. Después de mantenerse la presión

en la cámara de secado durante 1 hora en 1 Torr, se desconecta el enfriamiento de los platos. Se conecta entonces el calentamiento de los platos de secado con lo cual la temperatura del equipo de calentamiento se eleva lenta y linealmente a 25°C durante 60 minutos. Durante el periodo de secado, que tiene lugar en unas 35 horas, se anotan la temperatura del producto, del calentador de las placas, de las placas de secado mismas y del condensador, así como la presión en la cámara de secado y en el condensador. Midiendo las diferencias de presión entre la cámara de secado y el condensador, durante cortas interrupciones de la conexión entre la cámara de secado y el condensador, se determina el momento en el cual el producto está prácticamente seco. Se pone en marcha el secado después del proceso por medio de una bomba de difusión, teniendo lugar en 6 horas. Al mismo tiempo, se ajusta el calentamiento de los platos de secado a 30°C. Se elimina el vacío de la cámara de secado suministrando nitrógeno seco, filtrado a través de un filtro esterilizado de 0,2 micras. La amoxicilina sódica seca se separa de la cámara de secado y se almacena bajo nitrógeno a 5°C bajo condiciones asépticas.

De acuerdo con el proceso anterior se liofilizan tres cargas adicionales de amoxicilina sódica. Las cuatro cargas de 1 kg se molturan por medio de un molino Peppink bajo condiciones asépticas hasta que las fracciones pueden pasar por un tamiz de 2 mm. Las cargas se combinan y se ponen cantidades de 250, 500 ó 1.000 mg. en matraces de inyección esterilizados por medio de un equipo de llenado Hofflicher Karg bajo condiciones secas y asépticas. Bajo las mismas condiciones, los matraces se proporcionan con tapones de caucho esterilizados y se sellan con cápsulas de doblado de aluminio.

Los resultados del análisis de la carga combinada preparada son los siguientes:

	contenido (microbiológico) en amoxicilina sódica	931 microgramos/mg	
5	Contenido (mercurimétrico) en amoxicilina sódica	94,1 %	
	Contenido (mercurimétrico) en productos de descomposición	3,7 %	
	Solubilidad: la solución al 10 % t/v en agua permanece clara durante al menos 1 hora		
	pH de una solución recientemente preparada en agua, 10 % p/v		8,8
10	Contenido en agua (Karl Fischer)	2,9 %	

EJEMPLO 4

2,58 moles (1083 g) de trihidrato de amoxicilina conteniendo menos de 1 % en peso de productos de descomposición, se suspenden a 20-25°C, en 10 minutos, bajo fuerte mezclado, por medio de un Vibro Mischer, en aproximadamente 14 litros de agua libre de pirógeno. Se añade a continuación una solución de hidróxido sódico conteniendo 2,72 moles (108,73 g) en 2 litros de agua libre de pirógenos en una proporción de 350 a 400 ml/minuto de tal modo que el exceso de base sea finalmente de 5,3 moles %. La solución clara se ajusta a un peso total de 20,3 kg con agua libre de pirógenos bajo agitación y el pH se mide. La solución se filtra bajo condiciones asépticas por medio de un filtro Seitz, que tiene 9 placas EKS de 20 x 20 cm. El filtrado se recoge bajo condiciones asépticas y se transfiere a 12 bandejas de acero inoxidable previamente enfriadas y esterilizadas, conteniendo cada bandeja de este modo 1.666 ml de la solución, siendo el nivel de líquido en la bandeja de aproximadamente 1 cm y estando colocadas las bandejas en la cámara de secado (2 bandejas sobre uno de los platos de secado) de una instalación de liofilización. Se acoplan los

sensores de temperatura y se cierra la cámara de secado. Los platos de secado de la instalación de liofilización se enfrían preferiblemente con anterioridad durante 3 horas a una temperatura de -40 a -45°C . La capacidad de enfriamiento del liofilizador ha de seleccionarse con el fin de congelar la solución, teniendo un nivel de aproximadamente 1 cm en el espacio de 60 minutos a -10°C . El tiempo entre la suspensión del trihidrato de amoxicilina y el cierre de la instalación de liofilización después de verter la solución, no debe exceder de 30 minutos. Tan pronto como ocurre la formación de hielo bajo congelación por presión atmosférica a una temperatura indicada de los sensores, de -40 a -45°C , se conecta el condensador y se disminuye la presión en la cámara de secado a 0,3 Torr, mientras se continúa el enfriamiento de los platos. Los platos se enfrían adicionalmente durante una hora, tras lo cual la temperatura del líquido de calentamiento se aumenta a 45°C durante dos horas. El proceso de secado se continúa hasta que el producto está prácticamente seco.

Se inicia el secado después del proceso por medio de una bomba de difusión, requiriendo aproximadamente 6 horas. El vacío de la cámara de secado se elimina suministrando nitrógeno seco, filtrado a través de un filtro esterilizado de 0,2 micras. La amoxicilina sódica seca se separa de la cámara de secado y se almacena bajo nitrógeno a 5°C bajo condiciones asépticas en bolsas de plástico de doble pared y se toman muestras de cada plato para el control analítico de la esterilidad deseada.

Durante el periodo de secado, que requiere 30 horas aproximadamente, se anotan la temperatura del producto del calentador de los platos, de los platos de secado mismos

y del condensador, así como la presión en la cámara de secado en el condensador. Midiendo las diferencias de presión entre la cámara de secado y el condensador durante cortas interrupciones de la conexión entre la cámara de secado y el condensador, se determinan cuando está prácticamente seco el producto.

5

De acuerdo con el proceso anterior, se preparan lotes de 1 kg. Estos lotes se molturan por medio de un molino Peppink bajo condiciones asépticas, hasta que pueden pasar por un tamiz de 2 mm.

10

Se colocan cantidades de 250, 500 ó 1.000 mg en matraces de inyección esterilizados por medio de un equipo de llenado Hofflicher y Karg bajo condiciones secas y asépticas. Bajo las mismas condiciones, los matraces se proporcionan con tapones de caucho esterilizados y se sellan con capsulas de doblado de aluminio.

15

Los resultados del análisis de dicho lote preparado son los siguientes:

Contenido (mercurimétrico) en productos de descomposición: 4,1%

20

Solubilidad: la solución al 10 % p/v en agua permanece clara durante al menos una hora, mientras que la solución recientemente preparada es tan clara como el agua;

Color de la solución recientemente preparada al 10 %

p/v: $\leq Y 6$

25

pH de la solución recientemente preparada en agua al 10 % p/v:

8,79

Color de la solución recientemente preparada al

20 % p/v: $\leq Y 5$

pH de la solución recientemente preparada en agua,

20 p/v : 8.85

30

Contenido en agua (Karl Fischer) 3,9 %

Los valores Y se determinan de acuerdo con la farmacopea europea.

EJEMPLO 5

De acuerdo exactamente con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 4, se prepara un lote de 1 kg de amoxicilina sódica, cuyos resultados de análisis son los siguientes:

5	Contenido (mercurimétrico) en productos de descomposición:	3,5 %
	Solubilidad: solución al 10 % p/v en agua permanece clara durante al menos una hora, mientras que la solución recientemente preparada es tan clara como el agua;	
10	Color de la solución recientemente preparada en agua, 10 % p/v:	≤ Y 6
	pH de la solución recientemente preparada en agua, 10 % p/v:	8,69
15	Color de la solución recientemente preparada en agua, 20 % p/v:	≤ Y 5
	pH de la solución recientemente preparada en agua, 20% p/v:	8,80
	Contenido en agua (Karl Fischer):	4,1 %

EJEMPLO 6

20 Se prepara un lote de 1 kg de amoxicilina sódica liofilizada de acuerdo prácticamente con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 4, pero con la diferencia de que después de la adición de la solución de hidróxido sódico conteniendo 118,7 g en dos litros de agua libre de pirógenos en una proporción de 350 a 400 ml/minuto, se neutraliza inmediatamente 25 una parte del hidróxido sódico por adición de 500 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,50 N en aproximadamente un minuto bajo fuerte agitación, dando lugar a un exceso final de hidróxido sódico de 5,3 moles %, tras lo cual la solución clara 30 se ajusta en peso total de 20,3 kg con agua libre de pirógenos

y se mide el pH.

Los resultados del análisis del lote obtenido son los siguientes:

	Contenido (mercurimétrico) en productos de descomposición:	4,3 %
5	Solubilidad: la solución al 10 % p/v en agua permanece clara durante al menos una hora, mientras que la solución recientemente preparada es tan clara como el agua	
	Color de la solución recientemente preparada en agua, 10 % p/v:	≤ y 5
10	pH de la solución recientemente preparada en agua, 10 % p/v:	8,75
	Color de la solución recientemente preparada en agua, 20 % p/v:	≤ y 5
15	pH de la solución recientemente preparada en agua, 20 p/v:	8,78
	Contenido en agua (Karl Fischer):	3,85 %

EJEMPLO 7

De acuerdo exactamente con el mismo procedimiento del ejemplo 6, se prepara un lote de 1 kg de amoxicilina sódica, cuyos resultados de análisis son los siguientes:

	Contenido (mercurimétrico) en productos de descomposición:	3,5 %
	Solubilidad: la solución al 10 % p/v en agua permanece clara durante al menos una hora, mientras que la solución recientemente preparada es tan clara como el agua;	
25	Color de la solución recientemente preparada en agua, 10% p/v:	≤ y 6
	pH de la solución recientemente preparada en agua, 10 % p/v:	8,80
30		

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de preparados de amoxicilina sódica, que pueden convertirse fácilmente en soluciones estables adecuadamente inyectables, libres de productos químicos causantes de reacciones alérgicas, y que contienen hidróxido sódico además de amoxicilina sódica; caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) añadir un exceso de hidróxido sódico tan rápidamente, pero gradualmente, como sea posible a una suspensión de trihidrato de amoxicilina en agua hasta que la amoxicilina se disuelve completamente;

(b) opcionalmente, neutralizar inmediatamente una parte del exceso de base con ácido clorhídrico, con lo cual la temperatura se mantiene entre 0 y 30°C; y

(c) filtración esteril de la solución obtenida, congelación y liofilización.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se añade una solución de hidróxido sódico a una suspensión de trihidrato de amoxicilina en agua hasta que se alcanza un exceso molar de hidróxido sódico de como máximo 15 moles %, tras lo cual el exceso de hidróxido sódico se neutraliza, tan rápidamente como sea posible, con una solución de ácido clorhídrico hasta que está presente un exceso de al menos 3 moles % aproximadamente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se añade hidróxido sódico en un exceso molar inicial superior a 9 moles %.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el exceso final de hidróxido sódico en la solución final es de 5 moles % aproximadamente.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque las cantidades de partida de trihidrato de amoxicilina, hidróxido sódico y ácido clorhídrico, se eligen de tal modo que se alcance una concentración final de amoxicilina sódica igual o inferior a 5% en peso.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el tiempo necesario para la preparación de la solución, filtración, llenado opcional en matraces y/o introducción de la solución en la instalación de liofilizado y congelación, no excede de 30 minutos.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque además de amoxicilina e hidróxido sódico, se emplea cloruro sódico.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque por cada 500 mg de amoxicilina sódica, se emplean de 5 a 12 mg de cloruro sódico.

9.- Procedimiento de obtención de preparados de amoxicilina sódica, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

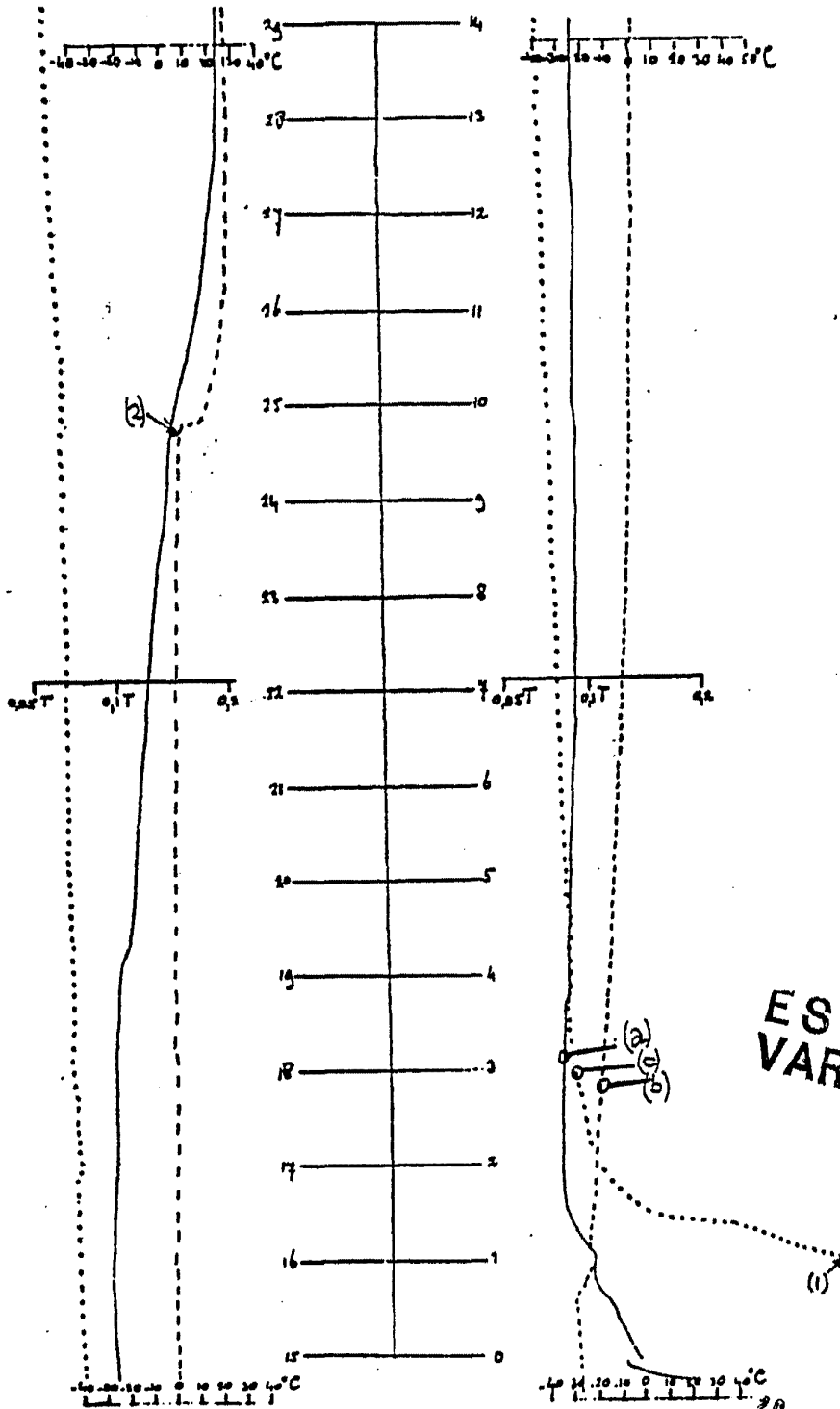
Madrid,

20 NOV. 1979

GIST-BROCADES H. V.
A. M. GOMEZ AGEBO Y PARRA
p. n. Firmados J. Suarez Diaz

Fig. 1

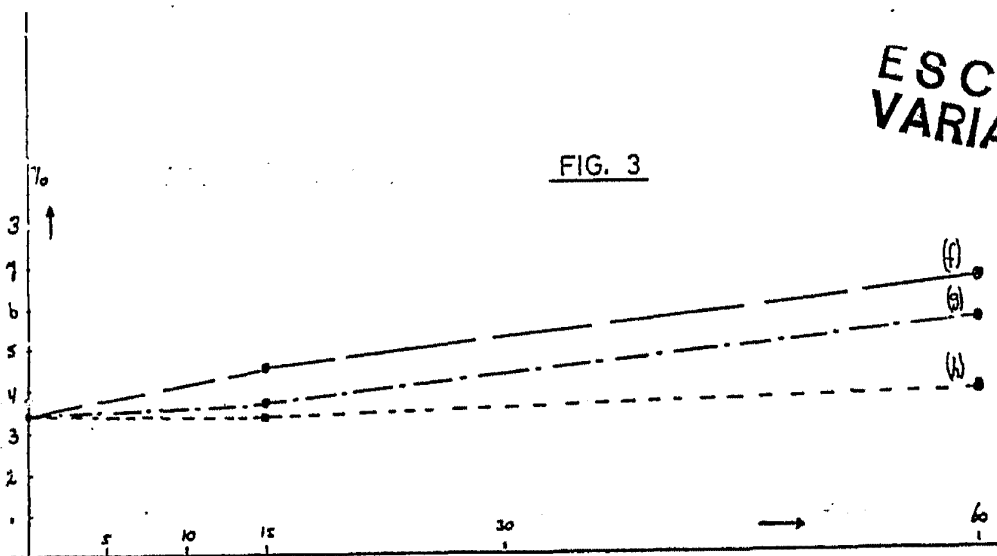
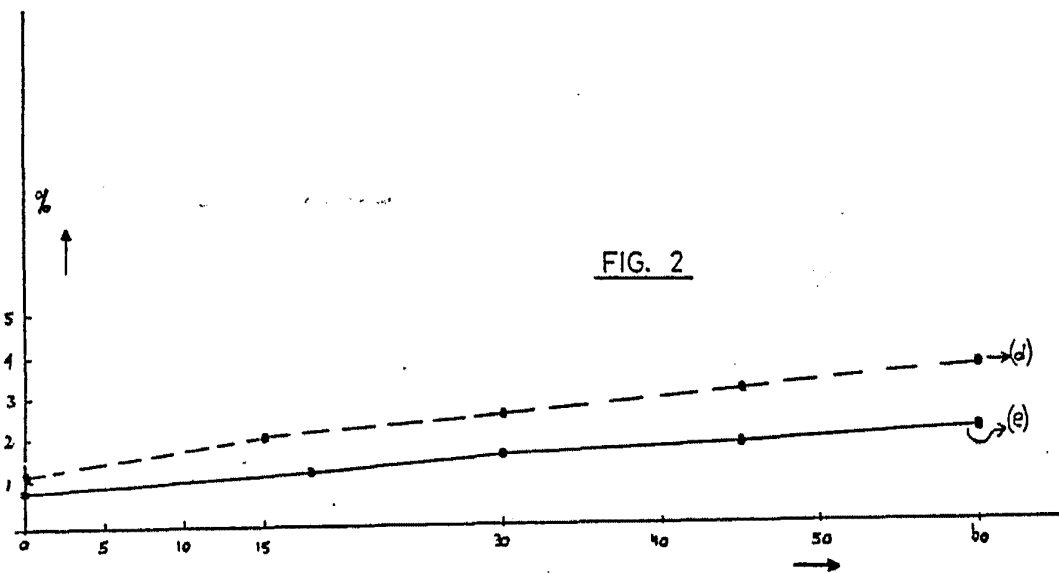
FIG. 1



ESCALA VARIABLE

Madrid 20 NOV 1879

J. M. GOMEZ ACEBO Y PUMPU
By P. Firmado: J. Suarez Diaz



Madrid 20 Nov. 1970
J. M. GOMEZ-AGERO Y PUMARIN
Dr. P. Firmador de GUSTAS RINZ