



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235524

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/435

(22) Přihlášeno 08 01 82
(21) (PV 174-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 09 01 81
(223672) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 11 86

(72) Autor vynálezu AGUIAR ARMANDO JOSEPH, RASADI BIJAN, GALES FERRY,
CONNECTITUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob solubilizace derivátů levonantradolu

Předmětem vynálezu je způsob solubilizace derivátů levonantradolu vyznačující se tím, že účinná látka vybraná ze skupiny zahrnující levonantradol hydrochlorid a N-methyllevonantradol hydrochlorid se uvádí v koncentraci 0,01 až 5 mg/ml do vodného roztoku zbaveného plynů a za sterilních podmínek, za přítomnosti alespoň jednoho esteru polyoxyethylensorbitanu s alifatickou kyselinou v kritické nebo vyšší micelární koncentraci, citronanu sodného a alespoň jedné anti-oxidační látky vybrané ze skupiny, zahrnující hydrogensířičitan nebo metahydrogensířičitan alkalického kovu.

Vynález se týká způsobu výroby farmaceutického přípravku pro parenterální podání, zejména vodných micelárních roztoků účinných anestetických a antiemetických prostředků levonantradolu a N-methyllevonantradolu, jakož i lyofilních prostředků levonantradolu a N-methyllevonantradolu se zvýšenou stálostí, tyto prostředky jsou vzácně cenné pro nitro-svalové podání těchto analgetických látek.

Levonantradol se chemicky $[6S-(3S^X, 6\alpha, 6a\alpha, 9\beta, 10a\beta)]-5,6,6a,7,8,9,10,10a$ -oktahydro-6-methyl-3-(1-methyl-4-fenylbutoxy)-1,9-fenantridinediol-1-acetáthydrochlorid a N-methyllevonantradol, jeho N-methylovaný derivát jsou účinné analgetické a antiemetické látky, které jsou prosté narkotického účinku a nevzniká na ně závislost. Belgický patentový spis č. 854 655 ze 16. listopadu 1977 popisuje výrobu a použití těchto sloučenin a jejich podání v lékových formách, které obsahují farmaceutický nosič podle zvolené cesty podání a podle běžné farmaceutické praxe. Rovněž je popsáno podání ve formě tablet, pilulek, prášků, kapslí nebo granul s obsahem nosiči, jako mléčného cukru, nebo ve formě suspenzí, roztoků, sirupů a elixírů.

Micelární rozpustnost látek, které jsou jinak nerozpustné ve vodě nebo málo rozpustné, je užívána k vytváření čirých vodných roztoků těchto látek. Například včlenění benzokainu do povrchových micel zpomaluje rychlost hydrolyzy enterů, tato a další farmaceutické aplikace micelární rozpustnosti jsou popsány v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. vydání, Mack Publishing Company (1975), str. 283 až 320.

Nyní bylo prokázáno, že levonantradol a N-methyllevonantradol, které se rozkládají při skladování, zejména v roztoku za současné tvorby barevných vedlejších produktů, ztráty aktivity a samozřejmě i hodpodářských ztrát je možno zpracovat na stálé vodné roztoky při použití micelární rozpustnosti s tvorbou lyofilních prostředků za pomoci neiontového amfifilního prostředku jako podstatné složky.

Předmětem vynálezu je způsob solubilizace derivátů levonantradolu vyznačující se tím, že účinná látka vybraná ze skupiny zahrnující levonantradol hydrochlorid a N-methyllevonantradol hydrochlorid se uvádí v koncentraci 0,01 až 5 mg/ml do vodného roztoku zbaveného plynné a za sterilních podmínek, za přítomnosti alespoň jednoho esteru polyoxyethylensorbitanu s alifatickou kyselinou v kritické nebo vyšší micelární koncentraci, citronanu sodného a alespoň jedné antioxidační látky vybrané ze skupiny, zahrnující hydrogensířičitan nebo metahydrogensířičitan alkalického kovu.

Pokud jde o vodné micelární roztoky, je možno je získat rozpuštěním účinné složky, to jest levonantradolu hydrochloridu nebo N-methyllevonantradolu hydrochloridu v roztoku zvolené amfifilní látky v celkovém objemu vody, který je o něco menší než má být ve výsledném prostředku.

Po rozpuštění účinné látky se přidají antioxidační látky, další pomocné látky a pufry, v případě potřeby se upraví pH a přidá se další voda k dosažení požadované koncentrace účinné látky ve výsledném prostředku.

Takto získané vodné micelární roztoky jsou čiré roztoky, které jsou stálé po poměrně dlouhou dobu a po podání člověku rychle účinkují. Levonantradol je v těchto roztocích zcela stálý alespoň po 9 týdnů při teplotě 37 °C.

Lyofilní prostředky je možno získat lyofilizací vodných micelárních roztoků a jsou určeny k rekonstituci přidáním vody.

Vodné micelární roztoky levonantradolu nebo N-methyllevonantradolu se připravují tak, že se požadované množství hydrochloridu levonantradolu nebo N-methyllevonantradolu s kyselinou jako účinné složky uvedou do vodního roztoku příslušného neiontového amfifilního prostředku (povrchově aktivního činidla) ve sterilní vodě, zbavené plynné. V tomto stupni přípravy se užije menší než konečný objem vody, aby bylo možno později prostředek doplnit

na požadovanou koncentraci účinné látky. Obvykle se v tomto stupni užije 40 až 80 % výsledného objemu vody. Látkami tohoto typu jsou estery polyoxyethylensorbitanu s alifatickými kyselinami. Typickým esterem polyoxyethylensorbitanu jsou monooleáty (Polysorbát 80) monostearát (Polysorbát 60), monolaurát (Polysorbát 20) a tristearát (Polysorbát 65), (Atlas Chemical Industries, Inc. Wilmington, Delaware).

Volba vhodné neiontové amfifilní látky se v prvním přiblížení může vztahovat na číslo udávající hydrofilnílipofilní rovnováhu s hodnotou HLB 11 až 18 jsou zvláště vhodné pro použití prostředku podle vynálezu. Ještě výhodnější jsou látky s hodnotou HLB 13 až 17, protože dovoluují větší změny koncentrace účinné látky při daném množství amfifilní látky než sloučeniny s hodnotou HLB mimo uvedené rozmezí.

Je samozřejmě rovněž možno užít směsi neiontových amfifilních látek, z nichž jedna má vysokou a druhá nízkou hodnotu HLB za vzniku směsi, jejíž hodnota HLB leží v udaném rozmezí. Pro jednoduchost je však nejvhodnější užít jedinou amfifilní látku.

Koncentrace použité amfifilní látky se mění v závislosti na povaze sloučeniny, na účinné složce a je možno ji stanovit pokusem. Musí samozřejmě být dodržena hodnota nad kritickou micelární koncentrací (cmc) zvolené amfifilní látky. Je známo že cmc neiontových amfifilních sloučenin se zvyšuje se zvyšující se hodnotou HLB v závislosti na sloučenině a mimoto na vzestupu nebo poklesu teploty. Samozřejmě, že roztok musí obsahovat dostatečné množství amfifilní látky k překročení cmc v teplotním rozmezí, které se předpokládá při použití nebo skladování farmaceutického přípravku.

Protože levonantradol i N-methyллеvanantradol mají sníženou rozpustnost ve vodě se snižující se teplotou, neměla by koncentrace účinné látky převýšit rozpustnost při nejnižší teplotě, která se předpokládá. Tato závislost rozpustnosti na teplotě může být zlepšena použitím dostatečného množství amfifilní látky nad hodnotou cmc, takže rozpustnost účinné složky je vyšší i při nejnižší předpokládané teplotě. V následující tabulce I je uvedena rozpustnost účinné složky pro levonantradol v micelárním roztoku prostředku Polysorbát 80 USP při pH 5,0 a teplotě 25 °C.

Hustotní koncentrace Polysorbátu 80 USP g na 100 ml	Rozpustnost (mg/ml) levo- nantradolu.HCl ^x 25 °C, pH 5,0
0,0	-
0,1	0,0022
0,2	0,067
0,3	0,130
0,4	0,29
0,5	0,43
0,8	0,88
1,0	1,23
1,5	2,04
2,0	2,85
2,5	3,81
3,0	4,44
3,5	5,60
4,0	6,30
4,5	6,99
5,0	7,55
7,0	11,28

* koncentrace 88,8 %.

Je tedy zřejmé, že rozpustnost levonantradolhydrochloridu ve vodě se velmi zvyšuje za přítomnosti poměrně nízké koncentrace prostředku Polysorbát 80. Tato skutečnost dovoluje přípravu vodných roztoků levonantradolu a dosažení analgetického a antiemetického účinku při použití poměrně malého objemu.

V případě, že cmc pro amfifilní látku není známá, je možno ji stanovit pokusně měřením vlastností vodného roztoku s různou koncentrací této látky, například osmotického tlaku, indexu lomu, povrchového napětí nebo rozpustnosti sloučeniny s nízkou rozpustností ve vodě, například levonantradolu. Tím, že se vynese cmc měřené vlastnosti proti koncentraci amfifilní látky, získá se výsledná křivka.

Vodné micelární roztoky podle vynálezu dovoluují výrobu farmaceutických přípravků, které umožňují podat účinnou látku levonantradolu nebo N-methyllevonantradolu v co nejmenším objemu roztoku. Z praktického hlediska je možno užít přípravky s obsahem 0,01 až 5,0 mg účinné složky, vztaženo na volnou látku. Výhodné přípravky, obsahující 0,1 až 5 mg/ml účinné složky nejvýhodnější je koncentrace 0,5 až 2 mg/ml.

Popsané přípravky s obsahem levonantradolu a N-methyllevonantradolu jsou zvláště cenné pro parenterální podání účinných analgetických a antismetických dávek účinných sloučenin. V tomto případě je nutno podat dostatečné množství přípravku k dosažení denní dávky 0,005 až 100 mg jednotlivě nebo rozděleně. Obvykle se podává 0,01 až 20 mg denně.

Aby bylo možno dosáhnout dokonalého farmaceutického přípravku, je vhodné přidat ještě další látky, jako antioxidační činidla, stabilizátory, pufrů, nosiče, kyseliny nebo zásady k dosažení požadovaného pH a v případě parenterálního podání, například nitrosvalového podání, látky k získání isotonického roztoku. Všechny tyto látky samozřejmě musí být přijatelné z farmaceutického hlediska.

Jako antioxidační látky lze užít také sulfity alkalických kovů a metabisulfitů alkalických kovů. Výhodnými antioxidačními prostředky jsou metahydrogensířičitan sodný a hydrogensířičitan sodný. Tyto látky se užívají v účinném množství, to jest 0,1 a 2 g/l.

Vodné micelární roztoky podle vynálezu se s výhodou udržují na pH 4 až 8, protože v tomto rozmezí jsou nejstálější. Výhodné rozmezí pH je 4 až 7, zejména 5 až 6. Je zapotřebí užít netoxického pufru. Vhodným pufrem je citronan sodný, octan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný a podobné látky. Citronan sodný je nejvýhodnější, protože stálost roztoku při jeho použití je poněkud vyšší než při použití octanu nebo dihydrogenfosforečnanu sodného, i když tyto látky jsou také plně použitelné. Je nutné užít dostatečného množství pufru k udržení požadovaného pH. Obvykle se užívá 0,5 až 5 g/l citronanu sodného. V případě použití jiného pufru může se jeho množství měnit.

Při hodnotách pH 4 až 8 existuje levonantradol a N-methyllevonantradol převážně ve vodné formě. To se týká zejména užšího rozmezí 5 až 6.

Použití chelatačního činidla, například kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA) k inaktivaci polyvalentních kovových iontů, které mohou být přítomny jako nečistoty je někdy výhodné. V tomto případě se užívají koncentrace přibližně 0,2 EDTA (g/l).

Vodné micelární roztoky je možno upravit na isotonické roztoky přidáním mannitolu, chloridu sodného nebo směsi chloridů sodného, draselného a vápenatého.

Lyofilní prostředky se získají lyofilizací uvedených vodných micelárních roztoků. Je samozřejmé, že tyto roztoky není nutné upravovat na konečný objem před lyofilizací, je možno lyofilizovat jakmile přejdou všechny složky do roztoku.

Lyofilní přípravky se snadno rekonstituují přidáním požadovaného objemu vody. Skladují se v těsně uzavřených tmavých nádobkách v dusíkové atmosféře.

Přidání rozpouštědla, mísitelného s vodou, například alkoholu o 1 až 4 atomech uhlíku, dioxanu, tetrahydropyranu, s výhodou ethanolu před lyofilizací usnadňuje lyofilizaci bez vysrážení účinné složky z roztoku. Objem ethanolu není kritický, je nutno užít dostatečné množství k zábráně vysrážení v průběhu lyofilizace. Uvedené množství však nemá bránit zmrazení směsi. Obvykle se užívá 10 až 30 objemových % ethanolu.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

V příkladech jsou všechna procenta vyjádřena jako hmotnostní/objemová %.

Příklad 1

V tomto příkladu bude popsána příprava micelárního roztoku s koncentrací 2 mg levonantradolu/ml, roztok je vhodný pro nitrosvalové podání a má následující složení:

Složka	g na 100 ml roztoku
levonantradolhydrochlorid	0,2
Polysorbát 80 USP	2,0
mannitol	3,5
citronan sodný	0,25
metahydrogensířičitan sodný	0,1
čištěná voda zbavená plynu	
o pH 5,2 do	100

Postupuje se tak, že se Polysorbát 80 USP rozpustí v přibližně 60 % vody, předem zbavené rozpuštěného vzduchu při teplotě místnosti. Pak se přidá levonantradolhydrochlorid a směs se míchá do vzniku roztoku. Pak se popřípadě přidá mannitol, citronan sodný a metahydrogensířičitan sodný s 20 až 25 % zbývajících vody. Hodnota pH se upraví na 5,5 přidáním 10% kyseliny chlorovodíkové a přidá se zbytek vody. Výsledný prostředek se sterilizuje filtrací a skladuje se v tmavých nádobkách v dusíkové atmosféře.

Po skladování po dobu 4 týdnů při teplotě 37 nebo 50 °C nebyla pozorována žádná ztráta účinnosti.

Vzorky byly analyzovány na svou účinnost vysokotlakou kapalinovou chromatografií při použití sloupce Chromegabond C-8 (kysličník křemičitý, silylovaný oktyltrichlorsilanem, E. S. Industries, 8 South Maple Avenue, Marlton, N. J. 08053). Sloupec má vnitřní průměr 4,6 mm a délku 30 cm. Mobilní fáze je směs 60 % acetonitrilu a 40 % fosfátového pufru o koncentraci 0,05 M při pH 6,3, rychlost průtoku 2 ml za minutu. Detekce byla prováděna ultrafialovým světlem při 210 nm.

Příklad 2

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, čímž se získá micelární roztok levonantradolu, v němž se mannitol nahradí chloridem sodným. Rostok má následující složení:

Složka	g na 100 ml roztoku
levonantradolhydrochlorid	0,2
Polysorbát 80 USP	2,0
chlorid sodný	0,6
citronan sodný	0,25
metahydrogensířičitan sodný	0,1
kyselina chlorovodíková do pH 5,18	
roztok se doplní vodou	

Po 9 dnech skladování v zatavených hnědých ampulích v dusíkové atmosféře při teplotách 5, 20, 37 a 50 °C bylo pozorováno 102, 102, 100 a 98 % účinnosti.

Opakováním svrchu uvedeného postupu s náhradou Polysorbátu 80, Polysorbátem 60, Polysorbátem 20 nebo Polysorbátem 65 se získá prostředek se srovnatelnou stálostí.

Příklad 3

Způsobem podle příkladu 1 se získá micelární roztok levonantradolu následujícího složení:

Složka	g na 100 ml roztoku
levonantradolhydrochlorid	0,1
Polysorbát 80 USP	2,0
mannitol	2,5
citronan sodný	0,25
metahydrogensířičitan sodný	0,1
kyselina chlorovodíková do pH 5,2	
roztok se doplní vodou.	

Stálost tohoto roztoku při skladování v těsně uzavřených tmavých ampulích při teplotě 5, 20 a 50 °C po dobu 16 týdnů byla taková, že po této době zbývalo 101, 100 a 93 % účinnosti.

Příklad 4

20 objemových % ethanolu se přidá k prostředku, který byl připraven podle příkladu 3 a roztok se lyofilizuje při -40 °C a získaný materiál se skladuje v těsně uzavřených tmavých lékovkách typu I v dusíkové atmosféře při teplotě 5 °C, při teplotě místnosti, to jest přibližně 20 °C a při teplotě 37 a 50 °C. Po skladování 8 až 14 týdnů byly získány následující údaje:

% levonantradolu						
8 týdnů				14 týdnů		
5 °C	20 °C	37 °C	50 °C	5 °C	20 °C	37 °C
102	101	99	101	100	102	99

Uvedené prostředky je možno snadno rekonstituovat přidáním vody.

Příklad 5

Opakuje se způsob podle příkladu 1 při použití následujících množství jednotlivých složek:

	hustotní koncentrace v g na 100 ml				
	A	B	C	D	E
levonantradolhydrochlorid	0,025	0,1	0,15	0,3	0,5
Polysorbát 80 USP	0,5	1,0	2,0	3,0	5,0
Mannitol	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
citronan sodný	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
metahydrogensířičitan sodný	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
kyselina chlorovodíková do pH 5,22					
roztok se doplní vodou					

Stálost přípravku je srovnatelná se stálostí přípravků podle příkladu 1.

Příklad 6

Opakuje se způsob podle příkladu 1, avšak užije se hydrogensířičitan sodný místo metahydrogensířičitanu sodného. Stálost výsledného přípravku je srovnatelná se stálostí přípravků podle příkladu 1.

Příklad 7

Opakuje se postup podle příkladu 1, avšak Polysorbát 80 USP se nahradí Polysorbátem 20 a Polysorbátem 60. Stálost výsledného přípravku je srovnatelná se stálostí přípravku podle příkladu 1.

Příklad 8

Opakuje se postup podle příkladu 1, avšak levonantradolhydrochlorid se nahradí N-methyllevonantradolem.

Výsledný přípravek je stálý alespoň 4 týdny při urychlených zkouškách stálosti při teplotě 37 a 50 °C.

Při lyofilizaci přípravku podle příkladu 4 se získá stálý materiál, který je možno snadno rekonstituovat přidáním vody.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob solubilizace derivátů levonantradolu, vyznačující se tím, že účinná látka vybraná ze skupiny zahrnující levonantradol hydrochlorid a N-methyllevonantradol hydrochlorid se uvádí v koncentraci 0,01 až 5 mg/ml do vodného roztoku zbaveného plynné a za sterilních podmínek, za přítomnosti alespoň jednoho esteru polyoxyethylensorbitanu s alifatickou kyselinou v kritické nebo vyšší micelární koncentraci, citronanu sodného a alespoň jedné antioxidační látky vybrané ze skupiny, zahrnující hydrogensířičitan nebo metahydrogensířičitan alkalického kovu.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije polyoxyethylen (20) sorbitanmonoleát.
3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se polyoxyethylen (20) sorbitanmonoleát přidá v množství, které zajistí výslednou koncentraci 0,1 až 5,0 g/l.
4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se ester přidá do konečné hustotní koncentrace 20 g/l a účinnou složkou je levonantradol, který se přidá do koncentrace 0,2 g/l.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako antioxidační látky užije metahydrogensířičitanu sodného.