



PATENTSCHRIFT NR. 204696

Ausgegeben am 10. August 1959

BRISTOL LABORATORIES INC. IN EAST SYRACUSE
(N.Y., U.S.A.)

Verfahren zur Herstellung einer beständigen
wässrigen Zubereitung aus Kalziumamphomycin

Angemeldet am 18. November 1957 (A 7479/57); Priorität der Anmeldung
in den Vereinigten Staaten von Amerika vom 19. November 1956 beansprucht.

Beginn der Patentdauer: 15. Jänner 1959.

Als Erfinder wird genannt: Frank Harold Buckwalter in Dewitt (N.Y., U.S.A.).

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer beständigen, wässrigen Zubereitung aus Kalziumamphomycin, insbesondere einer therapeutisch wirksamen Suspension, Lösung, Salbe od.dgl. aus Kalziumamphomycin.

Amphomycin ist eine verhältnismäßig neue antibiotische Substanz, die aus Nährflüssigkeiten mit 5 Streptomyces canus gewonnen wird. Die Merkmale dieses Mikroorganismus und die Eigenschaften von Amphomycin sind von B. Heinemann, M.A. Kaplan, R.D. Muir und I.R. Hooper in "Antibiotics and Chemotherapy" sowie in der kanadischen Patentschrift Nr. 494, 191 beschrieben worden.

Amphomycin ist hienach ein saures Polypeptid, das mit Metallhydroxyden Salze bilden kann. Sein stabilstes Salz ist das Kalziumamphomycin, das in kristalliner Form gewonnen wurde. Kalziumamphomycin ist verhältnismäßig unlöslich in Wasser (etwa 8 mg/ml bei 25° C). In trockenem Zustand ist das Kalziumamphomycin praktisch unbegrenzt haltbar. Hingegen ist seine Stabilität in wässrigen Suspensionen oder Lösungen bzw. in wasserhaltigen Salben für praktische Zwecke nicht hinreichend groß.

Das Verfahren gemäß der Erfindung ermöglicht nun die Gewinnung solcher stabiler, wässriger Zubereitungen von Kalziumamphomycin dadurch, daß man diesen wässrigen Zubereitungen des Kalziumamphomycins mindestens ein nichttoxisches, wasserlösliches Kalziumsalz in einer Menge von 0,1 bis 20%, vorzugsweise ungefähr 1,0 - 4,0% des Gesamtgewichtes der fertigen Zubereitung zusetzt.

Als zusätzliche Kalziumsalze kommen beispielsweise Kalziumchlorid oder andere wasserlösliche, anorganische Kalziumsalze bzw. organische Salze in Betracht, so etwa Gluconat, Citrat und Lactat. Auch Gemische dieser Kalziumsalze können verwendet werden.

20 Falls erwünscht, kann ein puffernd wirkendes Mittel, z.B. Natriumcitrat, zugesetzt werden.

Ferner können im Bedarfsfalle Suspendier- oder Dispergiermittel zugesetzt werden, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi, Gelatine, Pektin, Natriumalginat, Dextran, Karayagummi u.dgl. Vorzugsweise werden für wässrige Suspensionen von Kalziumamphomycin etwa 0,2 - 5,0% Suspendiermittel verwendet.

25 Die Bezeichnungen "Suspendiermittel" und "Dispergiermittel" werden im Rahmen der Erfindung wechselweise gebraucht, um die Zusätze, wie z.B. Carboxymethylcellulose, Lecithin, partielle Ester von üblichen langkettigen Fettsäuren (z.B. Lauryl, Palmitin, Stearin, Olein) mit Hexitolanhydrid (z.B. Hexitan und von Sorbit abgeleitete Dianhydrohexite), ferner Polyoxyalkylen-Derivate der vorgenannten partiellen Ester, Natriumalginat, Kalziumalginat, Ammoniumalginat, Alginäsüre, Propylenglycolalginat, Harnstoff, Natrium-p-aminobenzoat, Cholesterin und Sterinprodukte, die als nichtionische Emulgatoren wirken, zu beschreiben.

Die Konzentration des Kalziumamphomycins in den verschiedenen wässrigen Zubereitungen für pharmazeutische Zwecke kann, je nach dem Verwendungszweck der Zubereitung, erheblich schwanken. Vorzugsweise werden zwischen 1,0 und 40,0 mg Kalziumamphomycin pro Grammeinheit oder pro ml 35 eines wässrigen Mediums verwendet. Präparate, die etwa 5 mg Kalziumamphomycin pro Grammeinheit oder ml Flüssigkeit enthalten, ergeben sehr zufriedenstellende Ergebnisse.

Den Zubereitungen gemäß der Erfindung können im Bedarfsfalle verschiedene andere Zusätze zugegeben werden. So läßt sich beispielsweise eine kleine Menge eines Konservierungsmittels, etwa Phenol, Kresol oder Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylester der p-Hydroxybenzoësäure, verwenden.

Die gemäß der Erfindung hergestellte antibiotische Zubereitung wird für örtlichen Gebrauch als eine wässrige Suspension, als wässrige Lösung oder als wasserhaltige Salbe erzeugt. Sie erweist sich als wertvoll in cremeartigen Salben, stabilen Lösungen zur Nasenbehandlung, Lotions, Augen- oder Ohrentropfen, sowie in Lösungen oder Suspensionen für örtliche Anwendung in Suppositorien für Vaginal- und Rektalgebrauch, für imprägnierte Gaze bzw. Tampons, für Zahnpasten und Zäpfchen, Öl-Wasser-Emulsionen und wässrige Gele, wie sie beispielsweise aus Natriumcarboxymethylcellulose oder Propylenglycol 10 und Carbowachs hergestellt werden.

Soweit für Sonderzwecke erwünscht und pharmazeutisch verträglich, können den erfundungsgemäß hergestellten Zubereitungen auch verschiedene andere Medikamente beigegeben werden, beispielsweise Antihistamine, Sulfonamide, Anästhetika (z.B. Procain), Salze von Penicillin G und V, Fenicillin V-Säure, ferner andere Antibiotika, wobei in manchen Fällen derartige Kombinationen ein breiteres Wirkungs- 15 spektrum oder synergistische Wirkungen zeigen bzw. bei gleicher Aktivität verringerte Toxizität besitzen (z.B. Hyaluronidase), Vitamine oder Hormone, die die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen Beanspruchungen steigern (z.B. Cortison und dessen Derivate).

Beim erfundungsgemäßen Verfahren geht man bevorzugt so vor, daß wasserlösliches Kalziumsalz in steriles Wasser aufgelöst und die Lösung dann zur Herstellung einer wässrigen Suspension oder Lösung 20 von Kalziumamphomycin benutzt wird. Die auf diese Weise gewonnene Suspension oder Lösung kann ihrerseits in eine Salbengrundlage eingearbeitet werden. Bei einer andern bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das wasserlösliche Kalziumsalz wiederum in steriles Wasser aufgelöst, worauf dann diese Lösung einer Suspension, Lösung oder Salbe von Kalziumamphomycin beigegeben wird.

Beispiel 1:

	Formel	Prozent
25	Stearinsäure (dreifach gepreßt)	10,00
	Petrolatum	15,00
	Bienenwachs	3,00
30	Span 60 (Atlas Powder Co.) (ein partieller Ester einer langketigen Fettsäure mit Hexitolanhydrid)	5,00
	Polyoxyäthylenlaurat (G 2151, Atlas Powder Co.)	5,00
	Propylenglycol	5,00
	p-Hydroxybenzoësäure-Methylester	0,11
35	p-Hydroxybenzoësäure-Propylester	0,01
	Destilliertes Wasser	56,88
	Kalziumamphomycin	5 mg pro Gramm
	Kalziumchlorid	10 mg pro Gramm

Stearinsäure, Petrolatum, Bienenwachs, Span 60 und Polyoxyäthylenlaurat werden zusammenge- 40 schmolzen, innig vermisch und auf eine Temperatur von 71 bis 76,5° C gebracht. Propylenglycol, etwa 95% des Wassers und die p-Hydroxybenzoësäuremethyle- und -propylester werden in einen Mischer ge- bracht und ebenfalls auf eine Temperatur von 71 bis 76,5° C erwärmt. Wenn sich die p-Hydroxybenzoë- säureester in Lösung befinden und die Temperatur innerhalb der angegebenen Grenzen liegt, wird die Fettphase langsam durch ein achttägiges Koliertuch in die wässrige Phase eingetragen, während der Mi- 45 scher läuft. Etwa 5% Kalziumchlorid werden in Wasser gelöst und in dieser Lösung wird das Kalzium- amphomycin suspendiert. Die Lösung wird dann, wenn die Temperatur 40° C oder weniger beträgt, der Salbengrundlage zugesetzt. Der Mischvorgang muß dauernd fortgesetzt werden, während die Kalzium- amphomycin-Kalziumchlorid-Suspension beigegeben wird. Das Gemisch wird dann bis zu einer dicken Konsistenz weiter bearbeitet, was etwa bei 33 - 38° C eintritt. Die cremeartige Salbe vom Öl-in-Wa- 50 ser-Typ ist nun fertig zum Abfüllen. Sie ist bei Lagerung bemerkenswert stabiler als eine gleichartige Sal- be ohne Kalziumchlorid.

Typische Konzentrationen für einschlägige Salben sind 0,1 - 1,0% Kalziumamphomycin. Im Bedarfsfalle können der Salbe auch noch andere Antibiotika beigegeben werden. So läßt sich beispielsweise Neomycin in Verbindung mit Kalziumamphomycin anwenden. Die übliche Konzentration des Neomycins beträgt 0,1 - 1,0%. Das Kalziumchlorid kann in geringerer oder höherer Konzentration benutzt werden. Konzentrationen von 5 mg oder 20 mg pro Gramm Grundsubstanz ergeben sehr stabile Salben.

Beispiel 2: Es wird eine Salbe gleicher Zusammensetzung wie in Beispiel 1 hergestellt, wobei aber an Stelle von Kalziumchlorid 20 mg Kalziumgluconat pro Gramm Grundsubstanz verwendet werden.

Beispiel 3: Es wird eine Lotion hergestellt, die auf 200 cm³ 1,0 g Kalziumamphomycin, 2,0 g Kalziumcitrat, 9,4 g Natriumbisulfit, sowie Netzmittel, Suspendierungsmittel, Farbstoffe und Duftstoffe 10 enthält.

Beispiel 4: Nasentropfen werden hergestellt, indem 0,5 g Chlorbutanol, 3,4 g Lactose, 0,25 g Phenylephrin-Hydrochlorid, 0,3 g Kalziumnitrat und 0,25 g Kalziumamphomycin in 100 cm³ destilliertem Wasser gemischt werden.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung einer beständigen, wässrigen Zubereitung aus Kalziumamphomycin, insbesondere einer therapeutisch wirksamen Suspension, Lösung, Salbe od. dgl., dadurch gekennzeichnet, daß man zur Stabilisierung des Kalziumamphomycins ein wasserlösliches Kalziumsalz, wie z.B. Kalziumchlorid, -gluconat, -citrat oder -lactat, in einer Menge von 0,1 bis 20%, vorzugsweise 1,0 bis 4,0% des Gesamtgewichtes der fertigen Zubereitung zusetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Kalziumsalz in sterilem Wasser aufgelöst und die Lösung dann zur Herstellung einer wässrigen Suspension oder Lösung von Kalziumamphomycin benutzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Kalziumsalz in sterilem Wasser aufgelöst und die Lösung dann in eine Salbengrundlage eingearbeitet wird.