

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 573 654

②1 N° d'enregistrement national :

85 17383

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 31/535.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25 novembre 1985.

③0 Priorité : JP, 28 novembre 1984, n° 252288/1984.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 22 du 30 mai 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : SHIONOGI & CO., LTD. — JP.

⑦2 Inventeur(s) : Kazuhiro Shima et Koji Takahashi.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Novapat, Cabinet Chereau.

⑤4 Préparations antibactériennes lyophilisées.

⑤7 Préparation lyophilisée de 7 β -[2-(2-carbamoyl-2-fluorovin-
nythio) acétamido]-7 α -méthoxy-3-[1-(2-hydroxyalkyl)-1H-tétra-
zol-5-yl]thiométhyl-1-déthia-1-oxa-3-céphème-4-carboxylate de
métal alcalin contenant un halogénure de métal alcalin comme
agent stabilisant

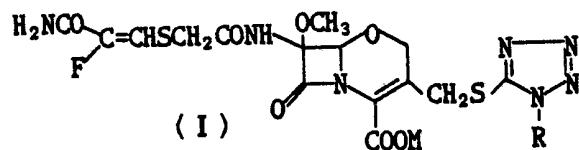
FR 2 573 654 - A1

D

1.

La présente invention concerne une préparation
antibactérienne lyophilisée stable. Elle concerne plus par-
ticulièrement une préparation lyophilisée de 7β-[2-(2-
carbamoyl-2-fluorovinylthio)acétamido]-7α-méthoxy-3-[1-(2-
5 hydroxyalkyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-1-déthia-1-oxa-3-
céphème-4-carboxylate de métal alcalin (I) contenant un ha-
logénure de métal alcalin comme agent pour éviter la décom-
position.

10



15

(dans laquelle R est un radical 2-hydroxyalkyle et
M est un atome de métal alcalin).

20

Ce composé (I) (voir brevet japonais (Kokai)

62596/1984) est un agent antibactérien puissant contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, et il est utilisable comme médicament. Lorsque ce composé est lyophilisé par le procédé habituel (par exemple pour l'utilisation médicale), il se dégrade fortement par repos pendant une durée prolongée.

La demanderesse a cherché à résoudre ce problème et a trouvé que le stabilisant indiqué est efficace à cet effet.

Il est connu que des sucres etc. stabilisent une préparation lyophilisée d'un β -lactame (voir par exemple le brevet japonais (Kokai) 11909/1982). Le meilleur sucre dans cette technique antérieure, un sucre-alcool (par exemple le mannitol) ne stabilisait pas le composé (I). L'halogénure de métal alcalin particulièrement préféré comprend le chlorure de sodium et le chlorure de potassium non toxiques.

La préparation lyophilisée de l'invention peut de préférence se préparer comme suit d'une manière classique :

Le composé (I) et cet agent stabilisant sont dissous dans un solvant aqueux pour donner une solution mélangée, [si nécessaire, on ajuste la solution à un pH de 5 à 8 (de préférence à un pH de 6 à 7)], laquelle est versée dans un flacon ou un plateau, refroidie pour la congeler rapidement à -10 à -60°C (de préférence de -25 à -40°C , pendant plusieurs minutes à 10 heures, et la matière congelée est maintenue sous 0,005 à 1 millibar pendant 5 à 72 heures (si nécessaire en fournissant la chaleur de sublimation) pour éliminer l'eau par sublimation jusqu'à ce que la teneur en eau atteigne une valeur déterminée à l'avance [si nécessaire, elle est remplie avec un gaz inerte (par exemple de l'azote ou de l'air sec)], et scellée.

Le mélange mécanique du Composé Lyophilisé (I) et de cet agent stabilisant n'exerce pas la stabilisation désirée.

La lyophilisation peut être effectuée par un procédé habituel (par exemple lyophilisation sur plateau, lyophilisation par pulvérisation ou lyophilisation en flacon). La proportion de l'agent stabilisant à ajouter est de 1 à 10 % (P/P) (en particulier de 2 à 5 %) du composé (I) pour empêcher la décomposition. Habituellement, l'agent stabilisant pour le composé (I) dans la préparation lyophilisée ne présente pas une structure cristalline.

La préparation de l'invention est très soluble dans l'eau elle est préparée de manière sûre et stérile, et elle convient comme préparation pour diverses injections et pour le stockage d'un produit en vrac pendant une durée prolongée.

La préparation préparée dans des conditions stériles peut être utilisée dans un procédé habituel pour l'injection intraveineuse ou intramusculaire en la dissolvant avant l'utilisation dans un véhicule pour injection.

Les exemples suivants illustrent le mode de réalisation de cette invention.

20

EXEMPLE 1

Une solution du Composé (I, $M=Na$, $R=CH_2CH_2OH$, 1g) et de chlorure de sodium (2,5 % (P/P) par rapport au composé (I)) dans de l'eau distillée pour injection (4 ml) est versée dans un flacon de 10 ml. On la place dans un lyophiliseur, on la refroidit rapidement à $-35^{\circ}C$ et on la congèle à la même température pendant 3 heures. Puis on sublime l'eau de la matière congelée en chauffant pour la maintenir à moins de $20^{\circ}C$ pendant 20 heures sous 0,1 millibar et pendant 6 heures sous 0,05 millibar ou moins pour donner une préparation lyophilisée stable.

30

TABLEAU 1

Stabilité d'une préparation lyophilisée du composé (I)
(Essai accéléré à 50°C pendant 1,5 mois)

5	Agent stabi- lisant	Proportion (P/P)	1 mois	1,5 mois
	Aucun	—	78,7	74,8
	NaCl	5 %	85,4	83,1
10	Glucose	20 %	84,3	80,4
	Maltose	20 %	82,6	80,3
	Mannitol	20 %	73,1	69,1
	Bisulfite de Na	20 %	82,8	77,9
15	Acide fumari- que	20 %	80,7	78,3
	Glutamate de Na	20 %	81,1	76,3

EXEMPLE 2

On répète l'exemple 1 en utilisant du chlorure
20 de potassium (5 % (P/P)) comme agent stabilisant pour obte-
nir une préparation lyophilisée stable.

TABLEAU 2

Stabilité d'une préparation lyophilisée du composé (I)
(Essai accéléré à 40°C pendant 6 mois)

25	Agent stabi- lisant	Proportion (P/P)	1 mois	5 mois
	Aucun	—	96,8	87,9
	NaCl	2,5 %	97,3	91,6
30	NaCl	5 %	95,7	93,1
	Glucose	20 %	96,9	89,8
	Maltose	20 %	93,4	88,6
	Mannitol	20 %	—	79,5

EXEMPLE 3

35

On répète l'exemple 1 en utilisant du chlorure

de sodium (5 % du composé (I)), de l'eau distillée pour injection (10 ml), et un flacon de 100 ml, en congelant 2 heures à -40°C, et en sublimant sous 0,05 millibar pendant 10 heures et sous 0,005 millibar pendant 10 heures
5 pour obtenir une préparation lyophilisée stable.

EXPERIENCE

On dissout une préparation produite dans des conditions stériles des exemples 1 à 3 dans de l'eau distillée pour injection (4 ml) et on l'injecte ou la perfuse
10 à un malade souffrant d'une infection provoquée par Staphylococcus aureus trois fois par jour pour traiter l'infection.

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est
15 au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDEICATIONS

- 1 - Préparation lyophilisée de 7 β -[2-(2-carbamoyl-2-fluorovinylthio)acétamido]-7 α -méthoxy-3-[1-(2-hydroxyalkyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-1-déthia-1-oxa-3-céphème-4-carboxylate de métal alcalin contenant un halogénure de métal alcalin comme agent stabilisant.
- 2 - Préparation lyophilisée selon la revendication 1, dans laquelle l'halogénure de métal alcalin est du chlorure de sodium, ou du chlorure de potassium.
- 3 - Préparation lyophilisée selon la revendication 1, dans laquelle la quantité d'halogénure de métal alcalin est de 1 à 10 % (P/P).
- 4 - Préparation lyophilisée selon la revendication 1, dans laquelle la quantité de l'halogénure de métal alcalin est de 2 à 5 % (P/P).
- 5 - Préparation lyophilisée selon la revendication 1, dans laquelle la préparation est préparée en dissolvant du 7 β -[2-(2-carbamoyl-2-fluoro-vinylthio)acétamido]-7 α -méthoxy-3-[1-(2-hydroxyalkyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-1-déthia-1-oxa-3-céphème-4-carboxylate de métal alcalin et cet agent stabilisant dans un solvant aqueux, en versant la solution dans un flacon, en la refroidissant pour la congeler rapidement à -10 à -60°C pendant plusieurs minutes à 10 heures, en maintenant la matière congelée sous 0,005 à 1 millibar pendant 5 à 72 heures et en fermant hermétiquement le flacon.
- 6 - Préparation lyophilisée selon la revendication 5, dans laquelle la solution est ajustée à un pH de 5 à 8 (de préférence à un pH de 6 à 7).
- 7 - Préparation lyophilisée selon la revendication 5, dans laquelle le refroidissement est effectué à -25 à -40°C.
- 8 - Préparation lyophilisée selon la revendication 5, dans laquelle la sublimation est effectuée en apportant la chaleur de sublimation.

9 - Préparation lyophilisée selon la revendication 5, dans laquelle le flacon est rempli d'un gaz inerte.

5 10 - Préparation lyophilisée selon la revendication 9, dans laquelle le gaz inerte est de l'azote ou de l'air sec.