DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 141 410

Ausschließungspatent
Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl.[3]	
(11)	141 410	(44)	30.04.80	(51)	A 61 K 31/70 A 61 K 33/04
(21)	AP A 61 K / 210 480	(22)	15.01.79		
(31)	869,741	(32)	16.01.78	(33)	US

(71) siehe (73)

(72) Rosenkrantz, Bernard E.; Stupak, Elliot I., US

(73) Scherico ltd., Luzern, CH

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 102 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von farb- und pH-stabilen wäßrigen Zubereitungen

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von farb- und pH-stabilen wäßrigen, parenteralen Zubereitungen von pharmazeutisch annehmbaren Salzen von antibakteriell wirksamen Aminoglycosiden, die einen in 4'-5'-Stellung ungesättigten und in 5'-Stellung durch eine Aminoalkylgruppe substituierten Pyranosering aufweisen. Dies wird durch Einstellen des anfänglichen pH-Wertes der Lösung auf einen Wert zwischen 5.0 und 7.0 erreicht, bevorzugt durch Hinzufügen von der zur Einstellung des pH-Wertes nötigen Menge an Sulfitsalzen als Antioxidantien.

11 Seiten

(688) Ag 141/78-79 3.

AfEP 2661

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Stabilisierung von wäßrigen, parenteralen antibiotischen Zubereitungen, die ein parenteral verträgliches Salz eines Aminoglycosids, das einen in der Stellung 4'-5' ungesättigten Pyranosering und einen Aminoalkylsubstituenten in Stellung 5' umfaßt, enthält.

Bekannte technische Lösungen

Aminoglycoside sind schon seit geraumer Zeit als sehr wirksame antibakterielle Mittel bekannt. In den letzten Jahren ist die Aufmerksamkeit auf eine noch wirksamere Untergruppe gelenkt worden, die Verbindungen umfaßt, die einen in Stellung 4'-5' ungesättigten Pyranosering und einen Aminoalkylsubstituenten in Stellung 5' umfassen. Beispiele von Antibiotika dieser Untergruppe sind Sisomicin (U.S. Patentschrift Nr. 3'832'286); Verdamicin (britische Patentschrift Nr. 1'405'283); Antibiotikum G-52 (U.S. Patentschrift Nr. 3'956'068); Antibiotikum 66-40B und Antibiotikum 66-40D (U.S. Patentschrift Nr. 3'880'828); und Mu-1, Mu-2, Mu-4, Mu-5 und Mu-6 (5-Episisomicin), früher als Mutamicine bezeichnet (südafrikanische Patentschrift Nr. 74/4938). Ebenfalls umfaßt bei dieser Erfindung sind synthetische und semi-synthetische Derivate von solchen

Aminoglycosiden, wie beispielsweise 1-N-Alkyl- und 1-N-Acyl-Derivate, z. B. 1-N-Aethylsisomicin (Netilmicin) (südafrikanische Patentschrift Nr. 74/4939). Alle diese Antibiotika werden meistens in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes verabreicht, wie z. B. Sisomicinsulfat und Netilmicinsulfat.

Leider haben diese ungesättigten Aminoglycoside eine Neigung dazu, sich zu zersetzen, insbesondere in Anwesenheit von Luft (Sauerstoff) und bei erhöhten Temperaturen. Diese Zersetzung führt dazu, daß sich schon nach relativ kurzer Zeit stark gefärbte Verunreinigungen bilden (chromophorisches Material), und dies führt letztendlich zu einer Verminderung der Aktivität und der pharmazeutischen Eleganz, und außerdem zur Bildung von Stoffen unbekannter Toxikologie. Gleichzeitig tendiert der pH-Wert der Lösung dazu, so stark zu fallen, daß er unter den zulässigen Wert kommt. Die bis jetzt auf dem Markt angebotenen Zubereitungen von Antibiotika dieser Gruppe, nämlich solche, die Sisomicin enthalten, haben aus diesen Gründen eine relativ kurze Lagerungszeit. Eine Erhöhung der Haltbarkeit ist daher sehr erwünscht. Die zulässige Lagerungszeit soll hier definiert werden als die Zeitspanne, in der die Farbe der Zubereitung noch unter 1200 APHA Color Units (Farbeinheiten) und der pH-Wert noch oberhalb 2.5 liegen. (Die APHA Color Unit ist eine anerkannte Standardgröße, wie sie beispielsweise in "Standard method for the examination of water and wastewater", 13. Auflage, 1971, American Public Health Association, beschrieben wird.)

Ziel der Erfindung

Es ist daher Ziel der Erfindung, die Haltbarkeit von Amiglycosiden zu erhöhen.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Stabilisierung antibiotischer Zusammensetzungen bereitzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sehr stabile wäßrige Zubereitungen von solchen ungesättigten Antibiotika dadurch erhalten werden können, daß man den anfänglichen pH-Wert der Lösung auf einen Wert zwischen 5.0 und 7.0 einstellt.
Ein bevorzugter pH-Bereich ist 5.8 - 6.8, wobei der am meisten bevorzugte Bereich 6.2 - 6.5 beträgt. Die Lagerungszeit wird außerordentlich stark erhöht, verglichen mit bekannten Zubereitungen mit einem anfänglichen pH-Wert unter 5.0. Oberhalb pH 7.0 sinkt die Haltbarkeit ebenfalls wieder stark ab. Bei einem anfänglichen pH-Wert von 5.8 - 6.8 bleibt der pH-Wert über eine längere Zeit stabil, und die Eigenschaften des Produktes lassen sich besser voraussagen. Im pH-Bereich 6.2 - 6.5 wird eine weitgehende Stabilität sogar in Anwesenheit von Sauerstoff, beispielsweise Luft, erreicht.

Dieses Resultat ist sehr überraschend. Aminoglycosidzubereitungen werden normalerweise mit einem anfänglichen pH-Wert von 3.5 - 4.5 hergestellt, und es war nicht zu erwarten, daß die Anwendung eines pH-Wertes zwischen 5.0

und 7.0 derartige Verbesserungen in der Stabilität bringen würde.

Besonders stabile Zubereitungen werden dann erhalten, wenn man zusätzlich noch Antioxidantien zu der Lösung hinzufügt, insbesondere bei höheren Konzentrationen an Antibiotika. Die bevorzugten Antioxidantien sind Natriummetabisulfit, Natriumbisulfit und Natriumsulfit, bzw. Mischungen davon. Die Wahl beruht hauptsächlich auf dem anfänglichen pH-Wert, der gewünscht ist. Die Wirksamkeit solcher Antioxidantien beruht entweder darauf, daß sie leichter oxidiert werden als das Antibiotikum (Reduktionsmittel) oder sie blockieren eine oxidative Kettenreaktion. Andere Antioxidantien, die Verwendung finden können, sind Natriumthiosulfat, Formaldehydnatriumsulfoxylat, Isoascorbinsäure, Thioglycerol, Thiosorbitol, Thioglycolsäure und Zystein-HCl.

Der gewünschte pH-Wert kann durch Anwendung von Basen (z. B. NaOH), bzw. Säuren (HCl), justiert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der gewünschte pH-Wert dadurch erreicht, daß man eine ausgewogene Kombination von Antioxidantien, die diesen pH-Wert ergibt, hinzufügt.

Die bevorzugten erfindungsgemäß hergestellten Aminoglycosidzubereitungen sind solche, die Sisomicinsulfat in Konzentrationen zwischen
10 - 50 mg/ml, Netilmicinsulfat in Konzentrationen zwischen 10 - 100 mg/ml und 5-Episisomicin in Konzentrationen zwischen 10 - 50 mg/ml.

Zahlreiche weitere Stoffe, die in parenteralen Zubereitungen üblich sind, können hinzugefügt werden, wie beispielsweise Konservierungsmittel, z. B. Parabene, Benzylalkohol; Elektrolyten, um die Lösung isotonisch mit den Körperflüssigkeiten zu machen, z. B. NaCl und Na_2SO_4; und Chelate, z. B. das Natriumsalz der Aethylendiamintetraessigsäure (Dinatrium-EDTA).

Die besondere Stabilität im bevorzugten pH-Bereich von 6.2 - 6.5 wird durch das folgende Beispiel verdeutlicht: Zwei Lösungen, die 250 mg Netilmicinsulfat in 5 ml Wasser enthalten, werden durch Hinzufügen von NaOH auf einen pH-Wert von 6.5 gebracht. Die eine Lösung wird unter Stickstoff behandelt und abgefüllt, die andere in Anwesenheit von Luft. Die zwei Ampullen werden eine Woche lang bei 75 °C gelagert und danach wird der pH-Wert gemessen. Für die unter Stickstoff abgefüllte Lösung betrug der pH-Wert noch immer 6.5; und selbst für die in Anwesenheit von Luft abgefüllte Lösung war der pH-Wert nicht weiter als auf 6.2 abgesunken. Ein Beispiel von den zur Zeit auf dem Markt erhältlichen Zubereitungen mit Sisomicinsulfat ist unten angeführt. Der anfängliche pH-Wert dieser Zubereitung beträgt 3.7 - 3.9. Die zulässige Lagerungszeit beträgt 18 Monate bei einer Temperatur von 30 °C. Wird der anfängliche pH-Wert dieser Lösung (siehe Beispiel 1 unten) auf 5.2 gebracht, so steigt die Lagerungszeit auf mehr als 36 Monate bei 30 °C an.

Die Erfindung wird nachstehend durch Beispiele näher erläutert.

Erfindungsbeispiel

Bekannte Zubereitungen

	Per 1.0 ml
Sisomicin (als Sulfat)	50.0 mg
Natriummetabisulfit ($Na_2S_2O_5$)	3.0 mg
NaCl	3.6 mg
Methylparaben	0.8 mg
Propylparaben	0.1 mg
Dinatrium-EDTA	0.1 mg
Destilliertes Wasser (Rest auf)	1.0 ml

Beispiel 1

Die oben angeführte Zubereitung wird durch Hinzufügen von 0.1 N NaOH auf einen pH-Wert von 5.2 gebracht. Die Zubereitung hat eine Lagerungszeit von mindestens 36 Monaten bei 30 °C.

Beispiel 2

Eine pharmazeutische Zubereitung wird durch Mischen der unten angeführten Bestandteile hergestellt:

Injektionslösung	Per 1.0 ml	Per 50 Liter
Sisomicin (als Sisomicinsulfat)	50.0 mg	2500 g
Natriumsulfit (Na_2SO_3)	0.8 mg	40 g
Natriummetabisulfit ($Na_2S_2O_5$)	2.4 mg	120 g
Propylparaben	0.1 mg	5 g
Methylparaben	0.8 mg	40 g
Dinatrium-EDTA	0.1 mg	5 g
NaCl	3.9 mg	195 g
Destilliertes Wasser (Rest auf)	1.0 ml	50 Liter

Herstellung bei einer Menge von 50 Litern

Etwa 35 Liter destilliertes Wasser werden in einem gereinigten Stahlkessel auf etwa 70 °C erhitzt. Das Methylparaben und das Propylparaben werden hinzugefügt und unter Rühren aufgelöst. Wenn die Parabene ganz aufgelöst sind, wird der Kesselinhalt auf 25 °C bis 30 °C abgekühlt und danach wird Stickstoff durchgeleitet. Alle weiteren Arbeitsgänge werden unter Stickstoff ausgeführt. Natrium-EDTA, NaCl, Na_2SO_3 und $Na_2S_2O_5$ werden hinzugefügt, und danach das Sisomicinsulfat. Schließlich wird das Volumen durch Hinzufügen von destilliertem Wasser auf 50 Liter gebracht und die Mischung gerührt, bis sie homogen ist. Unter sterilen Bedingungen wird die Lösung durch einen Filter, der Bakterien zurückhält, filtriert und in sterile Ampullen, Violen, usw., gefüllt.

Die so hergestellte Zubereitung hat einen anfänglichen pH-Wert von 5.2 und hat, wie die in der folgenden Tabelle angeführten Zubereitungen, eine Lagerungszeit von mindestens 36 Monaten bei 30 °C.

Tabelle I

	mg Antibiotikum	Na_2SO_3 mg/ml	$Na_2S_2O_5$ mg/ml	NaCl mg/ml	Na_2SO_4 mg/ml	Methyl-paraben mg/ml	Propyl-paraben mg/ml	Dinatrium-EDTA mg/ml	anfänglicher pH-Wert
3	Sisomicinsulfat 50	3.9	-	-	6.4	0.8	0.1	0.1	6.1
4	Sisomicinsulfat 10	0.8	2.4	5.8	-	1.3	0.2	0.1	5.5.
5	Netilmicinsulfat 10	4.0	-	5.4	-	1.3	0.2	-	6.8
6	Netilmicinsulfat 10	0.8	2.4	6.1	-	-	-	-	5.5
7	Netilmicinsulfat 10	1.2	2.1	6.1	-	-	-	-	5.8
8	Netilmicinsulfat 10	1.2	2.1	-	19.4	-	-	-	6.0
9	Netilmicinsulfat 10	0.8	2.4	-	19.4	-	-	-	5.8
10	Netilmicinsulfat 10	2.8	0.9	5.9	-	-	-	-	6.3
11	Netilmicinsulfat 25	0.8	2.4	-	2.6	1.3	0.2	0.1	5.4
12	Netilmicinsulfat 25	1.2	2.1	-	2.6	1.3	0.2	0.1	5.7
13	Netilmicinsulfat 25	1.2	2.1	1.5	-	1.3	0.2	0.1	5.6
14	Netilmicinsulfat 25	2.0	-	3.8	-	-	-	-	6.3*
15	Netilmicinsulfat 25	4.0	-	4.2	-	1.3	0.2	-	6.4
16	Netilmicinsulfat 25	3.2	0.6	4.2	-	1.3	0.2	-	6.3
17	Netilmicinsulfat 50	4.0	-	2.5	-	1.3	0.2	-	6.2
18	Netilmicinsulfat 50	4.0	-	2.2	-	1.3	0.2	-	6.3
19	Netilmicinsulfat 100	2.0	-	-	-	-	-	-	6.3*
20	Netilmicinsulfat 100	4.0	-	-	-	1.3	0.2	-	6.0
21	Netilmicinsulfat 100	4.0	-	-	-	0.8	0.1	-	6.3

* Diese Zubereitungen enthalten außerdem 10 mg Benzylalkohol/ml. Wenn nötig, wurde der pH-Wert mit Hilfe von NaOH oder HCl auf den gewünschten Wert gebracht.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von farb- und pH-stabilen wäßrigen, parenteralen Zubereitungen von pharmazeutisch annehmbaren Salzen von antibakteriell wirksamen Aminoglycosiden, die einen in 4'-5'-Stellung ungesättigten und in 5'-Stellung durch eine Aminoalkylgruppe substituierten Pyranosering aufweisen, gekennzeichnet dadurch, daß der anfängliche pH-Wert der Lösung auf einen Wert zwischen 5.0 und 7.0 eingestellt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß zusätzlich Antioxidantien hinzugefügt werden.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß ein Sulfitsalz oder eine Mischung von Sulfitsalzen als Antioxidant verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß der pH-Wert der Lösung durch Hinzufügen der nötigen Mengen an Sulfitsalzen auf 5.0 - 7.0 gebracht wird.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß der pH-Wert auf 5.8 - 6.8 gebracht wird.

6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß der pH-Wert auf 6.2 - 6.5 gebracht wird.

7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß das verwendete Aminoglycosid entweder das Sisomicinsulfat in einer Konzentration von 10 bis 50 mg/ml Lösung, das Netilmicinsulfat in einer Konzentration von 10 bis 100 mg/ml Lösung oder das 5-Episisomicinsulfat in einer Konzentration von 10 bis 50 mg/ml Lösung ist.