



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 660 306 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 K 31/665

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

<p>⑲ Gesuchsnummer: 4792/84</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 05.10.1984</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.04.1987</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1987</p>	<p>⑦③ Inhaber: Schering S.p.A., Milano (IT)</p> <p>⑦② Erfinder: Meola, Stefania, Milano (IT)</p> <p>⑦④ Vertreter: Eprova AG, Schaffhausen</p>
---	---

⑤④ **Wasserlösliche pharmazeutische Zusammensetzungen auf der Basis von Salzen der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure mit Aminosäuren.**

⑤⑦ Es werden wasserlösliche pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, die als aktives Prinzip ein Salz der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure mit Aminosäuren, wie Arginin, Ornithin, Lysin, Cystein usw., enthalten und sich durch einen Überschussgehalt der nicht in Salz übergeführten Aminosäure auszeichnet.

PATENTANSPRÜCHE

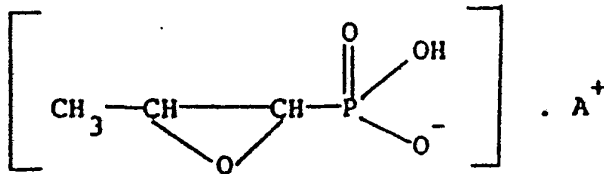
1. Wasserlösliche pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend ein Salz der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure mit Aminosäuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Überschussgehalt der nicht in Salz übergeführten Aminosäure aufweisen.

2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, enthaltend das Salz der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure mit Arginin, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Überschussgehalt von nicht in Salz überführtes Arginin aufweisen.

3. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie überschüssige Aminosäure im Molverhältnis von 0,4 bis 0,8, vorzugsweise etwa 0,6 enthält.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen mit antibiotischer Aktivität, die auf parenteralem Wege oder doch in Lösungsform verabreichbar sind.

In den Italienischen Patentanmeldungen Nr. 41 002 A/78 und 26 304 A/78 sind Salze der Formel I



beschrieben, worin A eine Aminosäure, wie z. B. Lysin, Arginin, Ornithin, Cystein, Methionin, Glycin, Cholin, Alanin, Betain usw., ist, während der anionische Teil von der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure beigesteuert wird, eine Verbindung, die auch unter der Bezeichnung Phosphomycin bekannt ist und in der Human- und Veterinärtherapie aufgrund ihrer antibiotischen Eigenschaften verwendet wird.

Insbesondere hat sich das Salz von Phosphomycin als mit unerwarteten und günstigen therapeutischen Eigenschaften ausgestattet erwiesen.

Die Verbindungen I werden nach den in den genannten Patentanmeldungen beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von praktisch äquimolaren Mengen der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure und der Aminosäure, vorzugsweise in wässriger Lösung oder in wässrig-alkoholischer Lösung mit Methyl- oder Ethylalkohol, hergestellt.

Die so erhaltenen Verbindungen haben sich jedoch als sehr wenig löslich erwiesen, so dass ihre parenterale Verabreichung (endovenös) und in Form von Lösungen problematisch wird. Andererseits sind solche Verabreichungswege in der klinischen Praxis für Antibiotika-Therapie sehr häufig.

Nun wurde gefunden, dass die Verbindungen I, und insbesondere die Verbindung I, in der A Arginin bedeutet, in angemessener Weise zu wasserlöslichen Zusammensetzungen mit einer Löslichkeit in Wasser zwischen 10 und 20 Gew./Vol.-% formuliert werden können, indem man eine angemessene Überschussmenge der salzbildenden Aminosäuren entweder während der Herstellung der Salze oder direkt vor dem abschliessenden Konditionieren in pharmazeutische Form zugibt.

Vorzugsweise wird die Aminosäure im Molverhältnis zwischen etwa 0,4 und etwas 0,8 und noch bevorzugter zu etwa 0,6 zugegeben.

Die pH-Werte der erfindungsgemäss erhaltenen Lösungen liegen bei physiologisch annehmbaren Werten, d. h. zwischen etwa 6,9 und 7,4.

Gegenstand der Erfindung sind demnach wasserlösliche pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend ein Salz der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure mit Aminosäuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Überschussgehalt der nicht in Salz überführten Aminosäuren aufweisen.

Bevorzugt wird ein Salz der (-)cis-1,2-Epoxypropylphosphonsäure mit überschüssigem Arginin.

Die Zusammensetzungen enthalten überschüssige Aminosäure im Molverhältnis von 0,4 bis 0,8, vorzugsweise etwa 0,6.

Wie bereits erwähnt, zeichnen sich die Formulierungen des Phosphomycins, die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bilden, erhalten durch Salzbildung mit Aminosäuren und einen Überschuss der selben und/oder anderer Aminosäuren enthaltend, durch erhöhte Wasserlöslichkeit, die der analoger Salze überlegen ist, und durch die Möglichkeit aus, durch auch orale Verabreichung stärker erhöhte und stärker verlängerte Blutwerte des Antibiotikums in seiner aktiven Form zu erhalten. Zudem entwickeln die erfindungsgemässen Zusammensetzungen — in Bezug auf andere Salze des Phosphomycins — einen gesteigerten Tropismus für einige Organe, wie die Lunge und die Niere. Andererseits werden die günstigen toxikologischen Eigenschaften des Phosphomycins in keiner Weise beeinträchtigt, auch nicht sein breites antibakterielles Spektrum.

Die erfindungsgemässen injizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen können natürlich andere geeignete Excipientien enthalten, deren Verwendung herkömmlich und dem Fachmann dieser Technik gut bekannt ist, ebenso, wie auch die Bedingungen der Sterilität, Apyrogenizität und Isotonizität, die solche Zusammensetzungen für die vorgesehene Verwendung erfüllen müssen.

Es ist auch möglich, flüssige orale pharmazeutische Zusammensetzungen herzustellen, wie Sirupe, trinkbare Lösungen, Brausepulver usw.

Im Falle parenteraler Verabreichung enthalten die erfindungsgemässen Zusammensetzungen 0,1 bis 0,5 des aktiven Prinzips, während sie im Falle oraler Verabreichung 0,5 bis 1 g des aktiven Prinzips enthalten.

Die tägliche Dosierung hängt natürlich von der Art der Diagnosen, der Schwere, dem Zustand und dem Gewicht des Patienten ab.

In der folgenden Tabelle sind beispielhaft, nicht beschränkend, wasserlösliche Aminosäuren angegeben, die in der jeweiligen Menge verwendet wurden, und die Löslichkeitsergebnisse und die erzielten pH-Werte.

Tabelle

55 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die Phosphomycin-Salz des Arginins (1:1) und Aminosäuren im Überschuss enthalten

Aminosäuren	Molverhältnis	Löslichkeit g%	pH
Arginin	0,5	10	6,93
Arginin	0,72	13	7,1
Lysin	0,55	9	7,00
Ornithin	0,65	11	7,34