

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 773796 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **773796**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.12.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.12.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.06.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.12.1976 US 751937

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Leitzinger Oy, Sandviksgatan 8 A, Helsingfors, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Chrai, Sukhbir Singh, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Clawans, Carl, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Stupak, Elliot, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä antibioottisen seoksen valmistamiseksi

Förfarande för framställning av antibiotisk blandning

Huom!

Välipräälös vastaus annetaan suomeksi Koska
Asia miies on käy, Hänyg jota kielte vastauk-
sesta.

HIL

*Ks lue-
tion*

Förfarande för framställning av antibiotiska kompositioner

Föreliggande uppfinning avser antibiotiska kompositioner och förbättringar i samband därmed. Uppfinningen avser närmare bestämt en β -laktamantibiotikum-komposition och förfarande för framställning därav, vilken komposition är användbar för användning vid framställning av en injicerbar antibiotikumblandning efter inblandning däri av en vattenlösning av ett aminoglykosidantibiotikum. Uppfinningen avser även den på så sätt erhållna injicerbara antibiotikumblandningen och framställningen därav. Uppfinningen avser även en sats lämplig för framställning av den injicerbara antibiotiska suspensionen.

Vid behandling av infektioner, särskilt allvarliga infektioner, såsom sådana som förorsakas av patogena bakterier hos sjukhuspatienter, är det ofta önskvärt att kunna använda kombinationer av antibiotika.

Vid behandling av en infektion förorsakad av gramnegativa bakterier är det känt att använda aminoglykosidantibiotika, av vilka gentamicin är särskilt representativ. Man har vidare demonstrerat synergism in vitro hos specifika kombinationer av ett aminoglykosidantibiotikum och ett β -laktamantibiotikum. Således rapporterade så

tidigt som 1963, Bulger och Kirby i Am. J. Med. Sci., 246, 717-726, synergistiska effekter hos nyframställda blandningar av bl.a. gentamicin och vissa β -laktamantibiotika beträffande deras in vitro-aktivitet mot specificerade gramnegativa bakterier. Bulger och Kirby kom till den slutsatsen att den ökade in vitro-antibakteriella aktiviteten var tillräcklig för att överväga användning av kombinationsterapi vid vissa allvarliga eller ihållande infektioner.

Trots den angivna önskvärdheten av att använda kombinationer av aminoglykosid- och β -laktamantibiotika har deras kliniska användning icke vunnit allmänt erkännande. Det har bl.a. visat sig att i vattenlösning har β -laktamantibiotikumet förmåga att kemiskt inaktivera aminoglykosidantibiotikumet. Denna inaktivering har åskådliggjorts vid in vitro-undersökningar av blandningar av gentamicin och karbenicillin av Waitz et al., J. Antibiotics, 25(4), 219-225 (1972). Waitz et al rapporterar att effekten är beroende av tid, temperatur och medium och visar exempelvis att i destillerat vatten vid 20°C faller gentamicin-aktiviteten av en gentamicin-karbenicillin-blandning efter 24 timmar till ungefär halva dess ursprungliga nivå. Fysikalisk-kemiska undersökningar av inaktiveringen antyder att denna är resultat av den nukleofila öppningen av β -laktamringen i β -laktamantibiotikumet medelst en aminogrupp i aminoglykosidantibiotikumet under bildning av en biologiskt inaktiv amid.

När kombinerad klinisk användning av ett aminoglykosid-antibiotikum och ett β -laktamantibiotikum har tillämpats har det varit vanligt att administrera dessa antibiotika separat och vanligen med relativt långa tidsintervall, såsom flera timmar. Ett sådant administrations-sätt är nödvändigtvis besvärligt, tidskrävande och obekvämt både för patienten och för sjukhuspersonalen.

Det är ett ändamål med föreliggande uppfinning att tillhandahålla en antibiotisk kombinationsprodukt av ett aminoglykosidantibiotikum och ett β -laktamantibiotikum i en form lämplig för administration såsom en enda injicerbar komposition. Det är vidare ett ändamål med föreliggande uppfinning att tillhandahålla en sådan antibiotisk kombinationsprodukt i en form varvid man övervinner eller reducerar nämnda problem med inaktivering av aminoglykosiden på grund av β -laktamantibiotikumet.

Det har nu visat sig att en tillfredsställande antibiotisk kombinationsprodukt kan erhållas genom att man såsom β -laktamantibiotikum-komponent använder ett β -laktamantibiotikum i en speciell form och täckt med ett specificerat beläggingsmaterial.

519
bör
bevisas
bör

En aspekt av uppfinningen tillhandahåller således en β -laktam-antibiotikum-komposition lämplig för användning vid framställning av en injicerbar antibiotika-blandning efter inblandning av en vattenlösning av ett aminoglykosidantibiotikum, vilken β -laktamantibiotikum-komposition omfattar ett vattenolösligt eller svårlösligt β -laktam-antibiotikum i partikelform täckt med en blandning, omfattande 1-3 viktdelar lecitin och 0,2-1 viktdel polyvinylpyrrolidon per 100 viktdelar av β -laktamantibiotikumet, vilken komposition har en partikelstorlek av 74 mikron eller därunder och är i huvudsak fri från natriumklorid.

2! β -laktamantibiotikum-kompositionen möjliggör framställning av en tillfredsställande antibiotisk kombinationsprodukt på ett enkelt sätt genom att man helt enkelt blandar kompositionen på ett specifikt sätt med en vattenlösning av ett aminoglykosidantibiotikum.

En annan aspekt av uppfinningen tillhandahåller en injicerbar antibiotikum-blandning i form av en suspension, varvid man använder nämnda β -laktamantibiotikum-komposition såsom komponent däri, vilken injicerbara antibiotikum-blandning omfattar en vattenlösning av ett aminoglykosid-antibiotikum, som i suspension däri uppvisar nämnda β -laktamantibiotikum-komposition, vilken suspension är i huvudsak fri från natriumklorid.

Uttrycket "injicerbar" använt i samband med en antibiotisk blandning i form av en suspension (huruvida denna verkligen är en suspension eller icke anges uttryckligen) antyder att suspensionen är lämplig för intramuskulär injektion, varvid suspensionen föres genom en hypodermisk nål nr 20, vilket motsvarar en nåldiameter av 0,9 mm, utan klumpbildning eller att flödet genom nålen på annat sätt störes.

705 En ytterligare aspekt av uppfinningen avser en tvåkomponentsats för användning vid framställningen av nämnda injicerbara antibiotika blandning, vilken sats omfattar en första behållare med en vattenlösning av ett aminoglykosid-antibiotikum och en andra behållare med nämnda β -laktamantibiotikum-komposition.

Såsom nämnts innehåller föreliggande beläggning 1-3 viktdelar lecitin och 0,2-1 viktdel polyvinylpyrrolidon, räknat per 100 viktdelar β -laktamantibiotikum. Användningen av lecitin och polyvinylpyrrolidon för beläggning av finfördelat ampicillin under vissa speciella förhållanden beskrives i den amerikanska patentskriften 3.634.586, varvid det angivna ändamålet med beläggningen är att förlänga lagringstiden för det pulvriserade ampicillinet. Enligt nämnda hänvisning användes leci-

tin och polyvinylpyrrolidon i specifika proportioner utanför de intervall som användes vid föreliggande uppfinning och dessutom i kombination med andra komponenter, inkluderande särskilt natriumklorid, som utgör en väsentlig beståndsdel i nämnda belagda ampicillin.

Det antydes ingenting i den amerikanska patentskriften 3.634.586 att beläggning av ett β -laktamantibiotikum på ett särskilt sätt skulle ge en lösning på föreliggande problem, nämligen tillhållande av en antibiotisk kombinationsprodukt, vilken är lämplig för injektionsändamål. Om man vidare försökt att använda en beläggning beskriven i tidigare litteratur, kan man finna att en tillfredsställande antibiotisk kombinationsprodukt icke skulle kunna erhållas eftersom, i markant kontrast till teknikens ståndpunkt, natriumklorid har en skadlig inverkan på produktsuspensionen, varigenom det skulle uppstå klumpbildning i det suspenderade materialet.

Med hänsyn till den skadliga inverkan av natriumklorid är β -laktamantibiotikum-kompositionen och den antibiotiska blandningen enligt uppfinningen i huvudsak fri från natriumklorid. Med uttrycket "i huvudsak fri" avses att koncentrationen av eventuell natriumklorid ligger under den koncentration vid vilken den bildade antibiotikablandningen icke längre uppfyller de krav som ställes på en injicerbar antibiotikum-blandning.

Ehuru den exakta mekanismen med vilken natriumklorid skadligt påverkar enhetligheten och stabiliteten i produktsuspensionen icke är känd, är det möjligt att den skadliga effekten beror på att natriumklorid utgör en stark elektrolyt. Därför bör användningen av andra liknande starka elektrolyter undvikas i den injicerbara antibiotikablandningen. I själva verket undviker man företrädesvis i den injicerbara antibiotikumblandningen enligt uppfinningen helt användningen av additiv som vanligen användes i kända intramuskulära injektionskompositioner andra än en antioxidant. Detta gäller vare sig det parenteralt godtagbara additivet är en stark elektrolyt eller icke, ty det har visat sig att additiv såsom konserveringsmedel eller ytaktiva medel skadligt påverkar bildningen av en suspension. Nämnda antioxidant-additiv kan exempelvis utgöras av varje lämpligt metabisulfit, såsom kaliummetabisulfit eller företrädesvis natriummetabisulfit, närvarande i sedvanliga koncentrationer och företrädesvis utgörande den enda additiva komponenten.

β -laktamantibiotikum-kompositionen enligt uppfinningen har såsom nämnts en partikelstorlek av 74 mikron eller därunder, varvid 74 mikron motsvarar storleken av en siktöppning enligt U.S. standard-

antibiotisk
med
bestånd

sikttal 200 och uttrycket "74 mikron eller därunder" indikerar att materialet passerar genom nämnda sikt.

Själva β -laktamantibiotikumet föreligger i vattenolöslig eller svårlöslig form, dvs. i en form med förmåga att suspenderas i vattenmedium. β -laktamantibiotikumet kan utgöras av en medlem av penicillingruppen ^{av} ~~av antibiotika~~, av vilka penicillin G, penicillin O, karbenicillin och särskilt ampicillin utgör lämpliga vattenolösliga eller svårlösliga substanser. Vattenolösliga eller svårlösliga salter av nämnda substanser kan även användas, såsom prokain- och N,N'-dibensyletylendiamin-salterna. β -laktamantibiotikumet kan även utgöras av varje medlem av cefalosporingruppen av antibiotika, av vilka cefoxitin, cefalotin och cefalexin kan nämnas såsom exempel.

2 Leicitinkomponenten av β -laktamantibiotikum-kompositionen kan utgöras av ett material av lämplig farmaceutisk kvalitet, såsom polyvinylpyrrolidon. Polyvinylpyrrolidonen uppvisar lämpligen en medelmolekylvikt av 15000 till 50000, särskilt 23000 till 33000. I föreliggande specifika fall har ett material med en medelmolekylvikt av 25000 använts.

Obs
Kraus
? Vid framställning av β -laktamantibiotikum-kompositionen kan det önskvärda β -laktamantibiotikumet med den erforderliga partikelstorleken beläggas med en lämplig blandning av lecitin och polyvinylpyrrolidon med tillämpning av sedvanlig beläggningsteknik. Beläggningen kan även påföras med användning av de metoder som beskrives i den amerikanska patentskriften 3.634.584. Under sterila betingelser och i huvudsak i frånvaro av natriumklorid kan således det pulvriserade sterila β -laktamantibiotikumet tritureras med en steril lösning, innehållande lämpliga mängder av leicin och polyvinylpyrrolidon i ett lämpligt lösningsmedel, såsom metylenklorid. Det belagda materialet torkas därefter och pulvriseras åter för bildning av en β -laktamantibiotikum-komposition med en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder och som är i huvudsak fri från natriumklorid. Beläggningssteget kan alternativt utföras med användning av en steril lösning av leicin och polyvinylpyrrolidon i metanol. Denna metanollösning kan framställas genom att man dispergerar leicinet i aceton, avfiltrerar det fasta materialet, torkar det och därefter löser det torkade fasta materialet i metanol. Metanollösningen filtreras därefter, det fasta materialet bortkastas och den bildade lösningen sättes till en lösning av polyvinylpyrrolidon i metanol. Den på så sätt erhållna lösningen steriliseras därefter på känt sätt.

Torkning av det belagda materialet erhållet i ett lämpligt

beläggingssteg kan utföras med användning av vakuumtorkning i konventionella fat. Det belagda materialet kan alternativt frystorkas med tillämpning av konventionell frystorkningsteknik.

Samtliga steg vid framställning av β -laktamantibiotikumkompositionen utföres under sterila betingelser.

Såsom representativa exempel på aminoglykosidantibiotika vilka kan användas vid den injicerbara antibiotikum-blandningen enligt uppfinningen, kan nämnas gentamicin, sisomicin, netilmicin, kanamycin, tobramycin och amikacin. Vid framställningen av vattenlösningen av aminoglykosidantibiotikumet användes en vattenlöslig form av antibiotikumet, såsom ett vattenlösligt, farmaceutiskt godtagbart salt. Användbara salter utgöres exempelvis av sådana som härleder sig från citronsyra, salpetersyra och svavelsyra. Med hänsyn till dess i allmänhet goda löslighet och stabilitet är sulfatsaltet speciellt lämpligt.

Vattenlösningen av aminoglykosidantibiotikumet kan framställas enligt konventionell teknik tillämpad vid framställning av injicerbara lösningar, men med det undantaget att, såsom nämnts ovan, många av de sedvanliga additiven såsom konserveringsmedel eller ytaktiva medel kan utelämnas, ofta med fördel med hänsyn till närvaron av sådana additiv som skadligt kan påverka bildningen av en suspension. I varje speciellt fall kan man lätthet med hjälp av enkla försök bestämma om ett specifikt additiv skadligt påverkar bildningen av en suspension. Vattenlösningen av aminoglykosiden framställs på konventionellt sätt under betingelser som ger en steril produkt.

Bort I tvåkomponentsatsen för användning vid framställningen av den injicerbara antibiotikumblandningen enligt uppfinningen innehåller en första behållare den sterila vattenlösningen av ett aminoglykosidantibiotikum, medan en andra behållare innehåller den sterila β -laktamantibiotikumkompositionen.

Den första behållaren utgöres typiskt av en konventionell ampull, medan den andra behållaren utgöres av en silikonbelagd glasflaska med en genomstickningsbar gummipropp eller liknande tillslutningsorgan genom vilket en nål kan föras för införing av vattenlösningen av aminoglykosidantibiotikumet.

Vid användning beredes den injicerbara antibiotikumblandningen av doktorn eller sköterskan genom att försätta den andra behållaren med den erforderliga mängden steril vattenlösning av ett aminoglykosidantibiotikum och därefter försiktigt skaka blandningen för bildning av en suspension.

Den på så sätt erhållna antibiotikum-blandningen utgör en suspension med korrekta karaktäristika beträffande injicerbarhet

och dränering vid applikation till patienten. Suspension förblir typiskt stabil, dvs. är lämplig för injektion under perioder av upp till 36 timmar och någon väsentlig kemisk inaktivering av antibiotikumkomponenterna har icke observerats.

Den injicerbara antibiotikum-blandningen enligt uppfinningen innehåller per ml suspension vanligen 5 till 250 mg, räknat på den fria basen, av aminoglykosidantibiotikumet och 50 till 500 mg av β -laktamantibiotikumet. Dosen är givetvis beroende av det speciella antibiotika som användes i antibiotikumblandningen. Enligt en särskilt lämplig utföringsform enligt uppfinningen innehåller en dos per ml suspension 10 till 40 mg, räknat på den fria basen, av gentamicin och 125 till 500 mg ampicillin. Ampicillinen kan föreligga i form av trihydratet, ehuru det är lämpligare att använda den vattenfria formen.

not Tvåkomponentsatsen enligt uppfinningen kan även utgöras av en nål med två kammrar, vari de båda kammrarna utgör den första och den andra behållaren.

Det har i samband med utföringsformer av uppfinningen visat sig att in vivo-frigöringsmönstren för antibiotikumkomponenterna i den injicerbara antibiotikum-blandningen gör det möjligt att i blodflödet erhålla toppkoncentrationer av antibiotika vid i huvudsak samma tidpunkt. Vid sådana utföringsformer varvid koncentrationerna av antibiotikumkomponenterna uppnår en topp vid i huvudsak samma tid visar sig de synergistiska effekterna speciellt väl.

de de uppgiften Uppfinningen åskådliggöres medelst följande exempel, vari exempel 1 åskådliggör framställningen av en belagd β -laktamantibiotikumkomposition enligt uppfinningen. I de övriga exemplen åskådliggöres framställningen av en injicerbar antibiotikum-blandning, även enligt uppfinningen, i form av en vattensuspension innehållande den belagda β -laktamantibiotikumkompositionen och ett aminoglykosidantibiotikum. Vidare åskådliggöres en tvåbehållarsats lämplig för användning vid framställningen av antibiotikum-blandningen och representerande en annan aspekt av uppfinningen. Samtliga steg utföres givetvis under sterila betingelser.

Antibiotikum-blandningen erhållen enligt exemplen utgöres av en suspension med tillräcklig fysikalisk och kemisk stabilitet för att möjliggöra användning för intramuskulär injektion med användning av en nål nr. 20 (diameter 0,9 mm), vilken suspension typiskt förblir beständig under perioder av upp till 36 timmar.

Exempel 1.Framställning av en belagd β -laktamantibiotikum-komposition

*antibiotik
maste
specifiserat*

Det avsedda sterila β -laktamantibiotikumet reduceras till en partikelstorlek av 200 mesh (74 mikron) eller därunder och belägges därpå på i och för sig känt sätt (exempelvis enligt den amerikanska patentskriften 3.634.586). Beläggningen utföres typiskt genom triture-ring av det pulvriserade β -laktamantibiotikumet med en steril lösning innehållande de erforderliga mängderna av lecitin och polyvinylpyrrolidon i ett lämpligt lösningsmedel, såsom metylenklorid eller metanol. Det belagda materialet torkas därefter och pulvriseras åter för bildning av en β -laktamantibiotikum-komposition, vilken har en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder och är fri från natriumklorid.

De relativa mängderna av antibiotikum, lecitin och polyvinylpyrrolidon väljes i enlighet med den önskade sammansättningen av kompositionen, vilken sammansättning specificeras i exemplen. En typisk sammansättning, räknat på vikten, är 98,0 % β -laktamantibiotikum, 1,4 % lecitin och 0,6 % polyvinylpyrrolidon.

Exempel 2.

En sats för framställning av en antibiotikum-blandning lämplig för intramuskulär injektion innehållande en dos av 80 mg gentamicin (räknat på den fria basen) och 1000 mg ampicillin/2 ml beredes ur följande komponenter:

Gentamicinsulfat		105,0 mg
Natriummetabisulfit		6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till	2,0 ml
Ampicillin-trihydrat (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)		1000 mg

v 2

Gentamicinsulfatet och natriummetabisulfatet löses i en ringa mängd vatten för injektion. Den erhållna lösningen inställes på en volym av 2,0 ml genom ytterligare tillsats av vatten för injektion och nedföres i en steril ampull.

Det belagda ampicillinet nedföres i en 4-5 ml-flaska med ett sterilt tillslutningsorgan av gummi.

Vid tidpunkten för administration till patienten uttages 1,6 ml av aminoglykosid-antibiotikumlösningen från ampullen med hjälp av en nål och injiceras i den andra behållaren innehållande det belagda penicillinderivatet. Blandningen därav ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 40 mg/ml gentamicin och 500 mg/ml ampicillin,

vilken suspension är beständig under 36 timmar.

Exempel 3.

En sats innehållande en pediatrik dos framställs på i exempel 2 angivet sätt med följande komponenter:

Gentamicinsulfat	25,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin-trihydrat (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	250 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 10 mg/ml gentamicin och 125 mg/ml ampicillin.

Exempel 4.

En sats framställs enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Sisomicinsulfat	127,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin, vattenfritt (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	1000 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 50 mg/ml sisomicin och 500 mg/ml ampicillin.

Exempel 5.

En sats för pediatrik användning framställs enligt exempel 2 med följande komponenter:

Sisomicinsulfat	25,6 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Penicillin G (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	250 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 10,0 mg/ml sisomicin och 125 mg/ml penicillin G.

Exempel 6.

En sats framställes enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Netilmicinsulfat	254,0 mg
<i>Kem.</i> Natriummetabisulfit	6,4 mg
<i>Sammanst.</i> Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin-trihydrat (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	500 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 100 mg/ml netilmicin och 250 mg/ml ampicillin.

Exempel 7.

En sats framställes enligt exempel 2 med följande komponenter:

Kanamycinsulfat	640,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin, vattenfritt (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	1000 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 250 mg/ml kanamycin och 500 mg/ml ampicillin.

Exempel 8.

En sats innehållande en pediatrik dos framställes enligt exempel 2 med följande komponenter:

Kanamycinsulfat	96,2 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin, vattenfritt (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	250 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 37,5 mg/ml kanamycin och 125 mg/ml ampicillin.

Exempel 9.

En sats framställes enligt exempel 2 med följande komponenter:

Gentamicinsulfat	101,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	2,0 ml

Karbenicillin (belagt enligt exempel 1 med 1,2 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder) 500 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 40 mg/ml gentamicin och 250 mg/ml karbenicillin.

Exempel 10.

En sats framställs enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Gentamicinsulfat	101,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Prokain-penicillin G (belagt enligt exempel 1 med 1,5 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	500 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 40 mg/ml gentamicin och 250 mg/ml prokain-penicillin G.

Exempel 11.

En sats framställs enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Tobramycinsulfat	127,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin, vattenfritt (belagt enligt exempel 1 med 1,2 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	1000 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 50 mg/ml tobramycin och 500 mg/ml ampicillin.

Exempel 12.

En sats framställs enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Amikacinsulfat	101,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin, vattenfritt (belagt enligt exempel 1 med 1,5 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	500 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 40 mg/ml amikacin och 250 mg/ml ampicillin.

Exempel 13.

En sats för pediatrik användning framställs enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Amikacinsulfat	25,6 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Ampicillin, vattenfritt (belagt enligt exempel 1 med 1,4 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	250 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 10 mg/ml amikacin och 125 mg/ml ampicillin.

Exempel 14.

En sats framställs enligt exempel 2 ur följande komponenter:

Amikacinsulfat	101,0 mg
Natriummetabisulfit	6,4 mg
Vatten för injektion, U.S.P.	till 2,0 ml
Cefalotin (belagt enligt exempel 1 med 1,5 viktprocent lecitin och 0,6 viktprocent polyvinylpyrrolidon och reducerat till en partikelstorlek av 200 mesh eller därunder)	500 mg

Blandning enligt exempel 2 ger en injicerbar suspension, som avger en dos av 40 mg/ml amikacin och 250 mg/ml cefalotin.

Den injicerbar antibiotikum-blandningen enligt uppfinningen är såsom nämnts avsedd för intramuskulär injektion. Relevanta farmakologiska data för sådan administration, inklusive in vivo-aktiviteter och -toxiciteter av antibiotika, kan erhållas genom konsultation i lämplig litteratur.

*Antibiotikum
har
i
offerten?*

¹¹
Ny/patentkraven 1

Förfarande för framställning av ett β -laktam-antibiotikum lämpligt att tillsammans med en vattenlösning av aminoglykosid-antibiotika användas vid framställning av en injicerbar stabil suspension, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett vattenlösligt eller svårlösligt -laktam-antibiotikum i partikelform med en storlek av högst $74 \mu\text{m}$ i väsentlig frånvaro av natriumklorid belägges med en beläggingskomposition, som innehåller 1-3 vikt-delar lecitin och 0,2 - 1 vikt-delar β -laktam-antibiotikum, genom att blanda kompositionen av lecitin och polyvinylpyrrolidon i lämpligt lösningsmedel med partikelformade β -laktam-antibiotikum och lösningsmedlet avdunstar, varefter eventuellt partikelstorleken av den på så sätt erhållna kompositionen reduceras till 74 mikron eller därunder.

Uusi patenttivaatimus 1

in saattamiseksi sellaiseen muotoon
✓ Menetelmä valmistaa β -laktaami-antibioottia, *että se voi valmistaa* jota voidaan käyttää yhdessä aminoglykosidi-antibiootin vesiliuoksen kanssa injisoitavana *pysyvän* suspensio *muodoksi* ~~tamiseksi~~, t u n n e t t u siitä, että hiukkasmuodossa oleva veteenliukenematon tai niukkaliukoinen β -laktaami-antibiootti, jonka hiukkaskoko on korkeintaan $74 \mu\text{m}$, päällystetään, *kuinka tahansa* kun mukana ei ole *oleellisesti* natriumkloridia, päällystysseoksella, joka sisältää 1 - 3 paino-osaa lecitiniä ja 0,2 - 1 paino-osaa polyvinyyliipyrrolidonia *per 100 paino-osaa* ^{kohd.} β -laktaami-antibioottia, sekoittamalla lecitiniin ja polyvinyyliipyrrolidonin seos sopivassa liuottimessa hiukkasmaisen -laktaami-antibiootin kanssa ja haihduttamalla liuotin, jonka jälkeen mahdollisesti tällä tavoin saadun seoksen hiukkaskoon pienentäminen 74 mikroniin tai ^{sen} alle.

Täsmennettävä - β laktaami antibiootti (2+5)
- aminoglykosidi antibiootti