

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261206

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/045

(22) Přihlášeno 20 03 81
(21) PV 2056-81
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 03 80
(8009589) Velká Británie

(40) Zveřejněno 16 05 88

(45) Vydáno 15 06 89

(72) Autor vynálezu MARS DEN PETER HUGH, DARTFORD, READER MICHAEL JOHN, ROCHESTER
(Velká Británie)
(73) Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Izotonizační a stabilizační činidlo

Řešení spočívá v použití neiontové polyhydroxy-sloučeniny vybrané z dextrózy, laktózy, mannitolu, sacharózy, propylen-glykolu a glycerolu jako činidla izotonizačního a zároveň stabilizačního. Polyhydroxy-sloučenina se užívá proti rozkladu etylmerkuri-thiosalicylanu sodného při přípravě vodných kapalných přípravků, zejména pro oční aplikaci, obsahujících trimethoprim a polymyxin.

Vynález se týká použití neiontové polyhydroxy-sloučeniny vybrané z dextrózy, laktózy, mannitolu, sacharózy, propylenglykolu a glycerolu jako činidla izotonizačního a zároveň stabilizačního.

Thiomersal, etylmerkurithiosalicylam sodný, je antifugálně a antibakteriálně účinná látka, která se hojně používá jako konzervačního prostředku ve farmaceutických přípravcích, jako jsou oftalmologické roztoky. Již dříve bylo zjištěno, že se thiomersal rozkládá ve vodných prostředcích, poněvadž však jeho biologický, tj. konzervační, účinek není tím postižen, nebyl v minulosti tomuto rozkladu přikládán velký význam. V novější době však požadavky úředních míst značně zpřísnily a aby nějaký výrobek směl být prodáván, je důležité, aby vyhovoval těmto novým požadavkům. Mezi těmito požadavky jsou takové, aby výrobek a jeho složky nevykazovaly toxické účinky u lidí a aby byl stálý při skladování za normálních podmínek. Toxicita případných rozkladných produktů je neznámá nebo jen málo charakterizovaná. Stabilita složek, které mohou potenciálně způsobit zvýšení obsahu toxických rozkladných produktů je v tomto ohledu velmi důležitá a mezi takové složky patří konzervační látky obsahující rtuť, jako je thiomersal.

Tekuté farmaceutické přípravky často obsahují izotonizující látky, které zajišťují, aby přípravek byl izotonický s krevním sérem nebo se sekrety slzných žláz. Zatímco se takové přípravky vyskytují ve formě, která není izotonická, dává se obecně přednost tomu, aby tyto přípravky byly izotonické, aby se zabránilo pacientově nevolnosti, jeho biologickému poškození nebo neúčinné léčbě. Tak například oftalmologické přípravky, které nejsou izotonické, způsobují značné pálení v očích, jehož výsledkem je nejen obtěžování pacienta, nýbrž i ztráta účinných složek vyvolaná slzením očí a tedy neúčinná léčba.

Obvykle nejužívanější izotonizující látky jsou ionogenní látky, zejména chlorid sodný. Avšak ionogenní izotonizující látky, jako chlorid sodný, vyvolávají rychlý rozklad konzervačních látek obsahujících rtuť, například thiomersalu. Stupeň rozkladu je takový, že neexistuje žádný původní konzervační přípravek, který by vydržel bez rozkladu po dobu několika dnů po smíchání přípravku, přičemž doba stárnutí takových přípravků se měří na roky.

S překvapením však bylo nyní nalezeno, že když se v některých tekutých přípravcích použije neionogenní polyhydroxysloučeniny jako izotonizující látky, potom se rozklad konzervačních látek obsahujících rtuť, jako je thiomersal, v podstatě zastaví, přičemž je srovnatelný s rozkladem v jednoduchých vodných prostředcích.

Předmětem vynálezu je použití neiontové polyhydroxysloučeniny vybrané z dextrózy, laktózy, mannitolu, sacharózy, propylenglykolu a glycerolu jako činidla izotonizačního a zároveň stabilizačního.

Tekuté přípravky mohou obsahovat buď jenom vodu nebo vodu jen zčásti, v kterémžto případě nevodnou složku může tvořit organické rozpouštědlo nebo rozpouštědla, běžně používaná v takových tekutých přípravcích. Přípravek může být normálně roztok, avšak i jiné tekuté přípravky spadají do rozsahu vynálezu. Vynález lze aplikovat zejména na injekční, ušní a zejména oftalmologické přípravky obsahující trimethoprim a polymyxin.

Lze používat jakékoliv vhodné látky obsahující rtuť, například té, která je popsána v americkém pat. spise č. 1 672 615. Výhodná konzervační látka je thiomersal, etylmerkurithiosalicylan sodný. Jiné konzervační látky zahrnují fenymerkurinitrát a fenymerkuriacetát. Konzervační látka má být přítomna v účinném množství, které se obvykle pohybuje v rozmezí od 0,1 do 0,000 1 % hmotnost/objem, s výhodou méně než 0,01 % hmot/objem, zejména okolo 0,005 % hmot/objem.

Lze používat jakékoliv neionogenní polyhydroxysloučeniny /tj. jakékoliv neionogenní sloučeniny obsahující dvě nebo více hydroxylových skupin/, která je přijatelná jako izotonizující látka. Aby byla přijatelná jako izotonizující látka, musí sloučenina poskytovat izotonický

roztok v koncentraci 10 % /hmotnost/objem/ nebo nižší, s výhodou 5 % /hmotnost /objem/ nebo nižší, nesmí poškozovat přípravek a nesmí škodit nebo dráždit uživatele. Vhodné izotonizující látky použitelné při způsobu podle vynálezu zahrnují glycidy, zejména monosacharidy, jako glukosu, laktosu, manitol a sacharosu, a s výhodou vícemocné alkoholy, jako propylenglykol, glycerol a polyetylglykoly s nízkou molekulovou hmotností. Nízkou molekulovou hmotností je míněna molekulová hmotnost nižší než asi 750.

Zmínka o přípravcích, které jsou izotonické, značí přípravky, které jsou izotonické s biologickými tekutinami, s nimiž přípravek přichází od styku. Tento vynález se především týká oftalmologických přípravků a tyto přípravky by tudíž měly být izotonické se sekretem slzných žláz. Izotonický roztok by měl mít osmotický tlak asi od 2 do 320 miliosmol na kg vody /mosm/kg H_2O /, zejména asi 280 až 300 mosm/kg H_2O , zejména asi 290 mosm/kg H_2O .

Je výhodné, když izotonizující látka není snadno metabolizovatelná mikroorganismy. Navíc se dává přednost tomu, aby izotonizující látka nebyla živinou pro mikroorganismy. Výhodnými izotonizujícími látkami jsou polyhydroxyalkoholy, zejména ty, které byly jmenovány výše a které v některých případech samy mají antimikrobiální aktivitu. Výhodnou izotonizující látkou je propylenglykol, který upravuje izotonii běžných oftalmologických roztoků na hodnotu sekretů slzných žláz v koncentraci okolo 2,0 % /hmotnost/objem/.

Tento vynález je upotřebitelný u izotonických tekutých farmaceutických přípravků obsahujících trimethoprima polymyxin, například u intravenosních injekcí a ušních přípravků, zejména když jsou k dispozici pro opakované podávání. Je avšak především použitelný pro oftalmologické přípravky, například oční kapky, u kterých je izotonie žádoucí a ve kterých je konzervační látka důležitá, je-li přípravek obvykle vyroben ve formě pro vícenásobné užívání a po otevření nemůže být udržován za sterilních podmínek.

Trimethoprim a polymyxin mohou být přítomny v takové formě, ve které jsou běžně obsaženy v podobných přípravcích. Zejména mohou být přítomny jako adiční soli s kyselinami, například jako sírany. Množství a poměr trimethoprimu k polymyxinu může být takový, jaký se obvykle používá v těchto přípravcích, například asi 0,01 až 1 g trimethoprimu na 1,0 megajednotek polymyxinu, zejména asi 0,1 g trimethoprimu na 1,0 megajednotek polymyxinu.

Přípravky obvykle obsahují asi 1 g/litr trimethoprimu a 10,0 megajednotek/litr polymyxinu.

Přípravky lze připravovat kteroukoliv metodou známou pro přípravu takových přípravků, přičemž všechny zahrnují přísadu účinných složek k tekutému vehikulu.

Vynález je v dalším ilustrován následujícími příklady provedení, které vynález nijak neomezují.

P ř í k l a d 1

Vliv chloridu sodného na stabilitu thiomersalu ve vodných roztocích

Thiomersal byl skladován ve formě roztoků ve vodě o koncentraci /hmotnost/objem/ 0,1 %, 0,01 % a 0,001 % a v roztoku chloridu sodného o koncentraci 0,8 % /hmotnost/objem/ při teplotě 5, 25 a 50 °C po dobu 15 dní. Obsah thiomersalu byl stanovován vysocevýkonnou kapalinou chromatografií /HPLC/ po 8 a 15 dnech.

HPLC byla provedena s použitím čerpadla /Cecil CE 210/ s kolonou velikosti 250 a 4 mm, z nerezavějící oceli, naplněnou Spherisorbem 10 ODS a s použitím směsi metanol-voda-fosforečná kyselina /60:50:1/ jako elučního činidla, s rychlostí průtoku 2,6 ml/min a za tlaku 12,5 MPa; objem nástřiku 25 μ l kulička a manipulace při normální teplotě; detekce ultrafialovým detektorem s variabilní vlnovou délkou při 222 nm /Cecil CE 212/.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

T a b u l k a 1

Koncentrace thiomersalu na začátku v %	Teplota /°C/	Doba /dny/	HPLC analýza thiomersalu % počáteční koncentrace	
			voda	NaCl 0,8% roztok
0,001	5	8	100,8	32,5
	25		101,8	5
	50		28,9	5
	5	15	105,2	30,3
	25		96,5	5
	50		44,6	n.s.
0,01	5	8	103,3	69,1
	25		99,7	50,0
	50		95,1	50,2
	5	15	95,6	69,2
	25		104,3	59,0
	50		n.s.	n.s.
0,1	5	8	104,7	98,6
	25		97,6	96,6
	50		99,9	92,0
	5	15	88,2	89,3
	25		79,4	72,8
	50		76,8	n.s.

n.s. = nelze stanovit

Výsledky ukazují, že nastal mírný rozklad thiomersalu ve vodném roztoku a že se značně zvýšil v přítomnosti chloridu sodného.

P ř í k l a d 2

Srovnání účinku izotonizujících látek na stabilitu thiomersalu v oftalmologických přípravcích.

Byla připravena série přípravků očních kapek s obsahem thiomersalu /v koncentraci 0,001 % hmotnost/objem/, síranu trimethoprimu a síranu polymyxinu /jako účinných složek/ a izotonizující látky ve vodě. Přípravky byl totožné s přípravky popsány v příkladu 3, s tím rozdílem, že jako izotonizující látky byly použity látky uvedené v tabulce 2. V jednom případě pro kontrolu nebyla přidána izotonizující látka. Množství každé izotonizující látky bylo dostačující k tomu, aby přípravky byly izotonické se sekrety slzných žláz. Přípravky byly skladovány při teplotě 25 °C po dobu šesti týdnů a obsah thiomersalu byl stanoven tak, jak je to popsáno v příkladu 1, po 3 dnech a po 1, 3 až 6 týdnech.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

T a b u l k a 2

Izotonizující látka	Obsah thiomersalu /přidané množství v %/ stanovený HPLC				
	^x Počáteční	3 dny	1 týden	3 týdny	6 týdnů
nic	100	--	100	103	98
chlorid sodný	100	36	--	--	--
boritá kys.	92,5	--	86	84	82
edetát sodný	101	--	97	87	84
propylen- glykol	96	--	94,5	93	95
glycerol	95	--	97,5	95	97
manitol	96	--	97,5	96	98

x = stanoveno HPLC několik hodin po přípravě.

Výsledky ukazují, že ionogenní izotonizující látky vykazují podstatnou ztrátu thiomersalu po 6 týdnech /15 až 20 %/, zatímco v případě polyhydroxysloučenin, použitelných podle vynálezu, byly při srovnání s kontrolami ztráty zanedbatelné.

P ř í k l a d 3

Oftalmologický přípravek

Pro 100 ml	
Trimethoprim	0,100 g
Síran polymyxinu B /včetně 10 % přebytku/	1,1 megajednotek
Thiomersal	0,005 g
0,1 M roztok kyseliny sírové	1,722 ml
Propylenglykol	2,100 g
0,1 M roztok kyseliny sírové nebo	
0,2 M roztok hydroxidu sodného	do pH 5,00 až 5,2
Voda pro injekce	do 100 ml

P ř í k l a d 4

Stabilita thiomersalu v oftalmologických přípravcích podle vynálezu

Vzorky oftalmologického přípravku z příkladu 3 byly skladovány při teplotě 25 °C po dobu 1 roku a potom zkoušeny na obsah thiomersalu.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

T a b u l k a 3

Doba skladování	Obsah thiomersalu /% přidaného množství/			
	Vzorek 1	Vzorek 2	Vzorek 3	Vzorek 4
počáteční	99,4;95,8	96,8;98,2	95,9;98,2	96,3;95,5
po 1 roce	99,9	87,7	95,2	97,9 /po 6 měsících/

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Použití neiontové polyhydroxysloučeniny vybrané z dextrózy, laktózy, mannitolu, sacharózy, propylenglykolu a glycerolu jako činidla izotonizačního a zároveň stabilizačního proti rozkladu etylmerkurithiosalicylanu sodného při přípravě vodných kapalných přípravků, zejména pro oční aplikaci, obsahující trimethoprim a polymyxin.