



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

155 034

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 33/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K/ 222 989

(22) 31.07.80

(44) 12.05.82

(71) siehe (72)

(72) OLTHOFF, UWE, DR. DIPL.-CHEM.; JACOB, JOERG, DR.; DD;

(73) siehe (72)

(74) VEB JENAPHARM, BFS, 6900 JENA, OTTO-SCHOTT-STR. 13

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG STABILER KALZIUMHALTIGER INJEKTIONSLOESUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung kalziumhaltiger Injektionsloesungen zur Anwendung in der Human- und Veterinaermedizin. Durch den beschriebenen Loesungsweg wird die Herstellung konzentrierter, gut vertraeglicher und stabiler Injektionsloesungen des Kalziums ermoeeglicht. Es wurde gefunden, daß eine Reihe hoeherer Polyhydroxyverbindungen, insbesondere von 5- und 6-wertigen Zuckeralkoholen, in der Lage ist, konzentrierte Loesungen von Kalziumsalzen und Kalziumsalzkombinationen wirkungsvoll zu stabilisieren bzw. deren Loeslichkeit zu verbessern. Als Polyhydroxyverbindungen werden Pentite oder Hexite vorzugsweise Sorbit oder Mannitol verwendet. Sie werden in einer Menge bis 20 % des waeßrigen Loesungsmittels eingesetzt. Die Kalziuminjektionsloesungen enthalten Kalziumglukonat, Kalziumsaccharat und/oder andere injizierbare Kalziumsalze in Mengen bis 20 mg ionisiertes Kalzium pro ml.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung stabiler, kalziumhaltiger Injektionslösungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung kalziumhaltiger Injektionslösungen, welche intravenös oder intramuskulär anwendbare Arzneimittel zur Anwendung am Menschen oder bei Tieren darstellen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Kalziumhaltige Injektionslösungen werden in sehr breitem Maße in der Therapie eingesetzt und von einer Vielzahl von Arzneimittelherstellern angeboten. Die Injektionslösungen zur Kalziotherapie können intravenös oder intramuskulär angewandt werden. Zur Anwendung am Menschen gelangen Lösungen allgemein mit 9 mg ionisiertem Kalzium im ml, in einzelnen Fällen bis 18 mg ionisiertem Kalzium im ml. Noch höher konzentrierte Lösungen sind zumeist wenig verträglich und werden vor allem in der Veterinärmedizin eingesetzt.

Zur Erzielung der gewünschten pharmakologischen Effekte ist die Zuführung relativ großer Kalziummengen erforderlich. Die Realisierung dieser Forderung wird durch die pharmakologische Verträglichkeit, die physikalische Löslichkeit und die chemische Beständigkeit der Kalziumverbindungen und der angewandten Hilfsstoffe begrenzt. So ist eine Vielzahl von Versuchen zur Lösung dieser Aufgabe bekannt geworden, die sich im Angebot der Arzneimittelindustrie widerspiegeln. Direkt

injizierbare Kalziumsalze mit ausreichend guter Löslichkeit sind z. B. das Chlorid, das Formiat, das Azetat und das Thiosulfat. Daraus zubereitete Injektionslösungen weisen jedoch erhebliche Nachteile wegen ihrer mangelhaften Verträglichkeit auf. Höher konzentrierte Kalziumlösungen der genannten leicht löslichen Salze und zu schnelle Injektionen führen zu ernsthaften Nebenerscheinungen, indem sie insbesondere den Herzrhythmus beeinflussen und zum Tode führen können.

Eine wesentlich bessere Verträglichkeit besitzen die Kalziumsalze organischer Hydroxysäuren, wie die der Glukon-, Zucker-, Lävulin-, Laktobion-, Glukohepton- und Milchsäure. Besondere Bedeutung von diesen Salzen erlangte das Glukonat, das in den meisten Injektionspräparaten enthalten ist. Ein wesentlicher Nachteil der genannten, besser verträglichen Salze ist, daß sie in der gewünschten Konzentration nicht in ausreichendem Maße in Wasser löslich sind. So können vom Kalziumglukonat ca. 3,5 Gew.-%, vom Laktat etwa 5 Gew.-%, vom Formiat dagegen Lösungen mit 17 Gew.-% hergestellt werden. Eine noch größere Löslichkeit weisen das Chlorid und das Azetat auf.

Zur Erzielung der pharmakologisch erforderlichen Kalziumkonzentrationen werden häufig Kombinationen verschiedenen Kalziumsalze angewandt, um insbesondere die Rekristallisation aus den allgemein übersättigt vorliegenden Lösungen zu verhindern. Besonders gebräuchlich sind Kombinationen von Kalziumglukonat mit Kalziumsaccharat, Kalziumlävulinat oder Kalziumlaktobionat. Das Kalziumglukonat ist allgemein in großem Überschuß vorhanden (ca. 100 mg/ml), während die weiteren zugesetzten Kalziumsalze nur einen geringen Anteil ausmachen (0,5 - 5 mg/ml). Es können aber auch, wie in der BRD-AS 1 287 254 angegeben, ganzzahlige Molverhältnisse der Kalziumsalze angewendet werden, um durch eine Komplexbildung höher konzentrierte Kalziumlösungen zu erhalten. Die so hergestellten Lösungen enthalten bis zu 100 mg ionisiertes Kalzium/ml und sind wegen der verwendeten Kalziumsalze (Formiat) und der Schock-

gefahr nur in der Tiermedizin einsetzbar.

Trotz dieser stabilisierenden Maßnahmen weisen viele der Lösungssysteme erhebliche Nachteile durch eine unzureichende Stabilität auf (BOGS, MEYER). Derartige Lösungen zeigen bei der Aufbewahrung eine zunehmende Kristallisation, wodurch die Lösungen für Injektionszwecke unbrauchbar werden. Die Rekristallisation wird allgemein bewirkt durch das Vorliegen übersättigter Lösungssysteme, die bei entsprechender Induktion mehr oder weniger schnell zu einer Auskristallisation von Lösungsbestandteilen führt. Eine Induktion der Rekristallisation wird insbesondere durch verschiedene Kristallisationskeime verursacht. Als Kristallisationskeime können Bestandteile und Oberflächen der verwendeten Ampullen, nicht völlig entfernte feinste Partikel der Lösungen (Filtrationsfehler) sowie die Bildung anderweitiger fester Abscheidungen in den Ampullen wirken. Als mögliche Kristallisationskeime wurde u. a. das schwerlösliche Kalziumoxalat nachgewiesen, das entweder als Verunreinigung der eingesetzten Kalziumsalze oder durch bekannte Abbauvorgänge der Polyhydroxysäuren auftreten kann.

Zum Stabilisieren von Lösungen, die aus Kombinationen von Kalziumglukonat und Kalziumsaccharat bzw. anderen Kalziumsalzen bestehen, wurden bisher zwei wesentliche Verfahrensweisen vorgeschlagen, die durch eine Vielzahl von Varianten in der Patentliteratur und weitere Veröffentlichungen beschrieben wurden und die durch die Anwendung physikalisch-thermischer Methoden oder durch den Einsatz lösungsvermittelnder Hilfsstoffe gekennzeichnet sind, häufig auch aus einer Kombination beider Verfahrensweisen.

Bei der Variante nach dem Japan. Pat. 71 26 897 werden die heißen, übersättigten Kalziumsalzlösungen mit Aktivkohle behandelt und damit die Konzentration von Oxalat unter das Löslichkeitsprodukt abgesenkt. Durch das Erhitzen erfolgt in Lösung z. T. Laktonisierung des Glukonats bzw. durch den Zusatz von Glukonsäureanhydrid wird ein stabilisierender Effekt erzielt, wie in weiteren Patentschriften angegeben wird. Versuche mit diesem Stabilisierungsverfahren zeigten, daß nur

eine unvollkommene Stabilisierung erreichbar ist.

Weitere Stabilisierungsverfahren bedienen sich der Borsäure, die durch ihre ausgeprägten Fähigkeiten zur Komplexbildung und zur Bildung von Heteropolysäuren mit den organischen Polyhydroxysäuren eine Stabilisierung bewirkt. Der Nachteil besteht in den toxikologischen Bedenken gegenüber der Borsäure und Boraten, die zu einem Verbot oder zu Anwendungsbeschränkungen derartiger Substanzen in vielen Ländern führten.

Geringere praktische Bedeutung besitzen Verfahren zum Stabilisieren injizierbarer Kalziumsalzlösungen, die sich eines Zusatzes von Harnstoff oder von gelbildenden Substanzen bedienen.

Ziel der Erfindung

Durch den beschriebenen Lösungsweg wird die Herstellung konzentriert, gut verträglicher und stabiler Injektionslösungen des Kalziums ermöglicht. Dabei kommt der Anwendung von bereits eingehend pharmakologisch und toxikologisch geprüften und als unbedenklich erkannten Substanzen als Stabilisatoren besondere Bedeutung zu.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Herstellung hochkonzentrierter und stabiler wäßriger Injektionslösungen von pharmakologisch zumutbaren Kalziumsalzen wird durch deren relativ geringe Löslichkeit behindert. Als Mangel derartiger Lösungen ist insbesondere das labile (übersättigte) Lösungssystem anzusehen, das zu einer erheblichen Empfindlichkeit der Lösungen gegenüber allen Initiatoren einer Rekristallisation führt. Weitere Nachteile bestehen bei den bisher beschriebenen Verfahren im Einsatz sehr kostspieliger, schlecht zugänglicher Stabilisatoren, einer z. T. extrem umständlichen Verfahrenstechnik, pharmakologischen und toxikologischen Bedenken gegenüber einzelnen Stabilisatoren u. a. m..

Es wurde überraschend gefunden, daß eine Reihe höherer Polyhydroxyverbindungen, insbesondere von 5- und 6-wertigen

Zuckeralkoholen, in der Lage ist, konzentrierte Lösungen von Kalziumsalzen und Kalziumsalzkombinationen wirkungsvoll zu stabilisieren bzw. deren Löslichkeit zu verbessern. Dieser Effekt ist um so überraschender, als niedere einwertige Alkohole (z. B. Äthanol) und Polyole (z. B. Propylenglykol, Glycerol) die Löslichkeit von Kalziumglukonat und Kombinationen mit anderen Salzen deutlich herabsetzt. Polyole wurden, trotz ihrer überraschend guten Eigenschaften, bisher zur Herstellung von Kalziuminjektionslösungen nicht beschrieben. Nach DRP. 503 423 wird zwar die Kompatibilität von speziell behandelten Kalziumglukonatlösungen mit u. a. Glycerol angegeben, wobei jedoch nach neueren Meßergebnissen die Löslichkeit der genannten Kalziumsalze herabgesetzt wird.

In Lösungsversuchen wurde ermittelt, daß z. B. Sorbitol in der Lage ist, die Löslichkeit von Kalziumglukonat von ca. 35 mg/ml durch einen Zusatz von 10 % auf 40,5 mg Kalziumglukonat/ml und durch einen Zusatz von 20 % Sorbitol auf 43,0 mg/ml zu erhöhen (bei 25 °C). Ähnliche Verhältnisse wurden für Mannitol festgestellt. In Kalziumglukonat-Saccharat-Kombinationen erwies sich der Zusatz von Sorbitol als noch wirkungsvoller für eine Löslichkeitsverbesserung, indem bereits ein Zusatz von 1 % Sorbitol die Löslichkeit des Glukonats auf 44,0 mg/ml erhöhte.

Neben den lösungsvermittelnden Eigenschaften der genannten Polyolverbindungen bewirkt ein weiteres Verhalten dieser Verbindungen eine Stabilisierung von kalziumhaltigen wäßrigen Lösungen, da die Löslichkeitssteigerung allein nicht in der Lage ist, die festgestellte Stabilisierung zu bewirken. Insbesondere die geringe eigene Kristallisationsneigung der Polyolverbindungen und ihr kristallisationsinhibierender Effekt auf andere Stoffe verhindern die Bildung von Kristallisationskeimen und damit die bekannte Abscheidung von Kalziumglukonat oder anderen Kalziumsalzen aus ihren übersättigten Lösungen.

Die wesentliche Verbesserung der Lösungseigenschaften von z. B. bekannten Kombinationen von Kalziumglukonat und -saccharat in wäßrigen Lösungen der genannten Polyolverbindungen kann bereits bei der Lösungsherstellung erkannt werden. Die Kalzium-

salze lösen sich schneller, vollständiger und unter geringerem Erwärmen als die vergleichbaren Salzkombinationen in Wasser. Gegenüber einer Kristallisationsinitiation, z. B. durch "Animpfen" mit Kalziumoxalat, verhalten sich solche Lösungen im allgemeinen weitgehend unempfindlich. In einer mit 5 % Sorbitol hergestellten Lösung von 80 mg Kalziumglukonat und 14,4 mg Kalziumsaccharat im ml und Zusatz von einigen Kristallen Kalziumoxalat war nach 3 Wochen keine Kristallisation feststellbar, während die sorbitolfreie Lösung eine starke Kristallisation aufwies.

Als weiterer Vorteil der neu beschriebenen Lösungen kann angesehen werden, daß die verwendeten Stabilisation physiologisch unbedenklich sind, in hoher Konzentration und Gesamtmenge vertragen werden und in vielfältiger Weise bereits in der Medizin eingesetzt werden. So sind insbesondere Infusionslösungen mit 5 bis 40 % Sorbitol oder mit 10 bis 20 % Mannitol gebräuchlich. Sorbitol und Mannitol wirken allgemein resorptionsverzögernd und können zusätzlich im gleichen Sinne wie Glukon-, Zucker- und andere Hydroxysäuren die Verträglichkeit von Kalzium-Injektionslösungen verbessern.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

95 g Kalziumglukonat und 3,6 g Kalziumsaccharat werden mit 900 ml 5%iger Sorbitollösung (50 g Sorbitol mit Wasser zu 1000 ml gelöst) so lange unter Rühren erhitzt, bis nahezu alle Substanz gelöst ist. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 5%iger Sorbitollösung zu 1000 ml aufgefüllt, über ein Bakterienfilter filtriert und nach Abfüllung in Ampullen durch Hitzebehandlung nachsterilisiert. Die Lösung enthält 9,0 mg ionisiertes Kalzium im ml.

Beispiel 2

90 g Kalziumglukonat und 7,2 g Kalziumsaccharat werden mit 900 ml 5%iger Mannitollösung (50,0 g Mannitol mit Wasser zu 1000 ml gelöst) so lange unter Rühren erhitzt, bis die Sub-

stanz gelöst ist. Anschließend wird mit 1 g Aktivkohle versetzt und 15 min in der Siedehitze gerührt. Der Ansatz wird über ein geeignetes Filter schwebstofffrei filtriert, in Ampullen abgefüllt und sterilisiert.

Beispiel 3

80,0 g Kalziumglukonat und 14,4 g Kalziumsaccharat werden wie im 2. Beispiel angegeben in einer 10%igen wäßrigen Mannitollösung (100 g Mannitol in 1000 ml Wasser) gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, ampulliert und hitzesterilisiert.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung stabiler kalziumhaltiger Injektionslösungen durch den Einsatz lösungsvermittelnder Hilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsvermittler und Stabilisatoren Polyhydroxyverbindungen insbesondere 5- und 6-wertige Zuckeralkohole in einer Menge bis 20 % des wäßrigen Lösungsmittels eingesetzt werden und die Kalzium injektionslösungen Kalziumglukonat, Kalziumsaccharat und/oder andere injizierbare Kalziumsalze in Mengen bis 20 mg ionisiertes Kalzium pro ml enthalten.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Polyhydroxyverbindungen Pentite oder Hexite, vorzugsweise Sorbitol oder Mannitol, verwendet werden.