

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216160
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/585

(22) Přihlášeno 03 09 76
(21) (PV 5741-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 09 75
(108197/75) a od 06 07 76 (80613/76)
Japonsko

(40) Zveřejněno 30 11 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72)
Autor vynálezu SUGIMOTO ISAO, NARA a SAWASE YOKO, OSAKA (Japonsko)

(73)
Majitel patentu KANEBO LTD., TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob stabilizace farmaceutického přípravku s obsahem soli alkalického kovu s dehydroepiandrosteronsulfátem

1

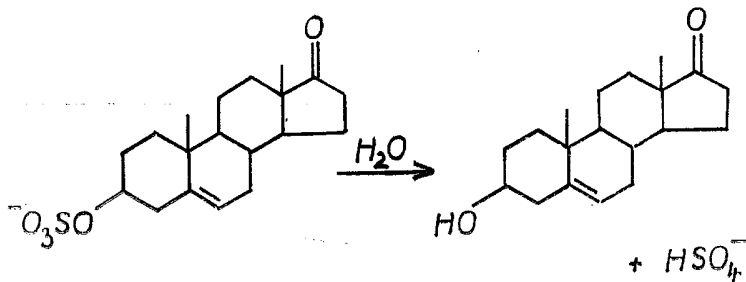
2

Ve vodě rozpustná sůl alkalického kovu s dehydroepiandrosteron-sulfátem se rozpustí ve vodném roztoku sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující dextran, makrogol, neutrální a bazické aminokyseliny, soli alkalických kovů se slabými kyselinami, pevné aminy a směsi těchto sloučenin, načež se výsledná směs lyofilizuje.

Výsledný produkt je stabilní při dlouhodobém skladování a snadno rozpustný ve vodě pro použití k parenterálnímu podání.

Vynález se týká stabilizace farmaceutického přípravku pro parenterální podání s obsahem ve vodě rozpustné soli alkalického kovu s dehydroepiandrosteronsulfátem za účelem získání produktu stabilního při skladování po dlouhou dobu a snadno rozpustného ve vodě před použitím pro parenterální podání.

Dehydroepiandrosteronsulfát je již znám jako sekreční forma steroidních hormonů a byl nalezen v lidské moči ve formě sodné soli. Dehydroepiandrosteronsulfát vzniká z volného dehydroepiandrosteronu in vivo a cirkuluje v těle ve formě dehydroepiandrosteron-sulfátu. Velké množství dehydroepiandrosteron-sulfátu je vyměšováno nadledvinami plodu a má důležitou úlohu pro udržování normálního průběhu těhotenství.



Proto její dávkové formy musí být sterilně sušené krystaly nebo lyofilizované prášky, uložené v nádobách a opět rozpouštěné ve sterilní vodě před každým použitím. Svrchu uvedené formy nejsou uspokojivé, protože krystaly se dlouhou dobu rozpouštějí ve vodě před použitím a lyofilizované prášky nemají dostatečnou skladovací životnost při teplotě místnosti.

Nyní podle tohoto vynálezu bylo objeveno, že stabilní přípravky dehydroepiandrosteronsulfátu rozpustné ve vodě, vhodné pro parenterální podání, se mohou získat, když se rozpustí tato sůl ve vodném roztoku, který obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny zahrnující dextran, makrogol, neutrální aminokyselinu, bazickou aminokyselinu, alkalickou sůl slabé kyseliny, pevný amin nebo/a jejich směsi a potom se výsledná směs lyofilizuje.

Výsledné prášky jsou stabilní po dlouhou dobu skladování a mohou se snadno rozpustit ve sterilní vodě pro parenterální podání při použití ve formě intravenózních nebo intramuskulárních injekcí.

Soli dehydroepiandrosteronsulfátu roz-

Dehydroepiandrosteron-sulfát vzniká také ve vaječnících a varlatech a je vyměšován do tělních tekutin.

Nedávno bylo zjištěno, že podávání dehydroepiandrosteronsulfátu těhotným ženám v 37. a 39. týdnu těhotenství zlepšuje výkonnost porodních cest a citlivost děložního svalstva na oxytocin, což vede k bezpečnému normálnímu porodu. Tím nabylo klinické podávání dehydroepiandrosteronsulfátu velkého významu. Bohužel je však sůl dehydroepiandrosteronsulfátu, rozpustná ve vodě, za přítomnosti vody velmi nestálá. Například sodná sůl dehydroepiandrosteronsulfátu se částečně hydrolyzuje na volný dehydroepiandrosteron, když se její vodný roztok skladuje dokonce při teplotě místnosti po krátkou dobu.

pustné ve vodě, které se mohou používat při provádění vynálezu, jsou soli alkalických kovů, jako sůl sodná nebo draselná, sůl amoniová nebo soli aminů, jako sůl L-lysinu nebo L-argininu.

Sloučeniny, které se mohou přidávat podle tohoto vynálezu, zahrnují dextran o průměrné molekulové hmotnosti 30 000 až 100 000, jako dextran 40 (průměrná molekulová hmotnost 40 000) a dextran 70 (průměrná molekulová hmotnost 70 000), oba podle 8. vydání japonské farmakopei (dále JP); makrogol, jako makrogol 1500, JP, makrogol 4000, JP, a makrogol 6000, JP známý jako polyethylenglykol 1500, 4000, popř. 6000), neutrální nebo bazické aminokyseliny (D-, L- nebo DL-forma), jako je glycin, alanin, leucin, arginin, histidin, lysin, ornithin; alkalické soli slabých organických nebo anorganických kyselin, jako sodná nebo draselná sůl kyseliny citrónové, vinné, jantarové, octové, fosforečné, borité a kyselin karboxylových; a pevné aminy, jako je tris-/hydroxymethyl/aminomethan.

Aminokyseliny, alkalické soli slabých ky-

selin a pevné aminy jsou známy jako pufrý. Množství stabilizačních prostředků je alespoň 10 hmotnostních %, s výhodou 20 až 200 hmotnostních %, počítáno na hmotnost soli dehydroepiandrosteronsulfátu rozpustné ve vodě.

Bylo objeveno, že rozpustnost dehydroepiandrosteronsulfátu nápadně vzroste v přítomnosti dextranu, makroglu a aminokyselin.

Například rozpustnost sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu v čisté vodě při teplotě místnosti činí 1,4 %, avšak rozpustnost v 2% vodném roztoku glycinu je 3,0 %. Tak ampule obsahující vždy 100 mg sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu se připravují nalitím 5 ml roztoku s 2 % glycinu, zatímco je zapotřebí 10 ml, pokud se použije čisté vody pro rozpuštění sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu. Tím se velmi sníží množství vody, kterou je třeba odstranit, a také čas potřebný pro lyofilizaci.

Při provádění vynálezu se sůl dehydroepiandrosteronsulfátu rozpustná ve vodě roz-

pusť v roztoku stabilizačního prostředku a roztok se sterilizuje filtrací obvyklým způsobem. Roztok se vnese do nádoby, jako do ampulí nebo do fiol, a potom se obvyklým způsobem lyofilizuje. Nádoba se nakonec těsně uzavře.

Před použitím se obsah nádoby opět rozpustí přidáním dostatečného množství sterilní vody.

Následující příklady ilustrují vynález.

Příklad 1

100 mg sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu se smíchá s různým množstvím makroglu 4000 JP. Směs se rozpustí v 5 ml sterilní vody. Roztok se naplní do ampulí za sterilních podmínek a potom lyofilizuje. Ampule se skladují při 50 °C 10, 20 a popřípadě 30 dní a potom se stanoví zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Množství makroglu mg	Obsah vlhkosti %	Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu po skladování při 50 °C (%)			Doba rozpuštění ve vodě s
		10 dní	20 dní	30 dní	
0	5,2	82,9	68,8	61,1	10
10	5,4	89,8	78,3	72,7	12
20	5,3	93,3	92,1	90,8	11
50	5,5	95,5	93,2	90,1	13
100	5,1	97,3	96,6	95,5	13
120	5,3	96,2	95,3	95,1	16
150	5,4	97,1	95,8	94,9	17
200	5,3	98,0	96,0	95,3	24

Z tabulky 1 je třeba rozumět, že sodná sůl dehydroepiandrosteronsulfátu je v podstatě stabilní po předání 20 až 150 mg makroglu a v uvedeném rozmezí se rozpustí v průměrném časovém intervalu.

Příklad 2

Postup v příkladu 1 se zopakuje, s tím, že

se použije L-hystidinové soli dehydroepiandrosteronsulfátu a makroglu 6000 JP místo sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu a makroglu 4000.

Jak se ukazuje v tabulce 2, uspokojivé výsledky se dosahují s 20 až 150 mg makroglu 6000.

Tabulka 2

Množství makroglu mg	Obsah vlhkosti %	Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu po skladování při 50 °C (%)			Doba rozpuštění ve vodě s
		10 dní	20 dní	30 dní	
0	7,1	80,6	72,2	66,3	8
20	6,8	90,8	87,2	82,2	8
50	7,2	93,3	88,7	85,5	9
100	6,9	92,3	90,1	86,7	9
150	7,1	94,0	91,0	88,8	11
200	7,0	93,7	90,6	87,2	15

Příklad 3

Postup z příkladu 1 se zopakuje s tím, že se makrogol 4000 nahradí dextranem 40 JP.

Jak je zřejmé z tabulky 3, uspokojivé výsledky se dosahují s 20 až 150 mg dextranu 40.

Tabulka 3

Množství dextranu mg	Obsah vlhkosti %	Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu po skladování při 50 °C (%)			Doba rozpouštění ve vodě s
		10 dní	20 dní	30 dní	
0	4,8	83,3	70,0	63,3	11
10	5,0	91,1	83,3	76,6	12
20	5,2	93,9	89,6	88,8	13
50	4,6	94,4	93,3	91,3	13
100	4,9	93,8	92,6	90,7	14
150	5,0	94,7	93,0	92,4	16
200	5,1	93,9	91,2	90,0	20

Příklad 4

Postup z příkladu 1 se zopakuje s tím, že se makrogol 4000 nahradí směsí makrogolu 4000 JP a dextranu 70 JP v poměru 1:1.

Jak je zřejmé z tabulky 4, uspokojivé výsledky se dosahují s 20 až 150 mg směsi makrogolu 4000 a dextranu 70.

Tabulka 4

Množství 1:1 směsi makrogolu 4000 a dextranu 70 mg	Obsah vlhkosti %	Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu po skladování při 50 °C (%)			Doba rozpouštění ve vodě s
		10 dní	20 dní	30 dní	
0	6,2	83,3	73,9	66,2	12
20	5,7	90,3	88,3	86,6	14
50	5,5	93,1	91,3	89,6	14
100	6,1	94,5	92,4	88,7	16
150	5,8	93,8	90,8	89,6	18
200	5,9	94,2	93,1	90,0	22

Příklad 5

40 g glycinu se rozpustí v destilované vodě v nádobě o objemu 2 litry. K roztoku se při zahřívání přidá 40 g sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu. Celkový objem roztoku se upraví destilovanou vodou na 2 litry. Roztok se steriluje filtrací obvyklým způsobem a do skleněných ampulí se vnese vždy 5 ml roztoku. Roztok se potom lyofilizuje a těsně uzavře obvyklým způsobem. Každá ampule obsahuje 100 mg sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu a 100 mg glycinu.

Svrchu uvedený postup se opakuje s různým množstvím glycinu. Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu se stanovují jako v příkladu 1. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Svrchu uvedený postup se opakuje s různým množstvím glycinu. Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu se stanovují jako v příkladu 1. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Množství glycinu mg/nádoba	Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu po skladování při 40 °C (%)	
	30 dní	90 dní
0	78,5	58,9
20	95,7	94,6
50	98,4	97,3
100	99,6	98,0
150	98,2	97,1
200	99,0	98,4

Příklad 6

Příklad 5 se zopakuje s tím, že se glycin nahradí L-arginem (volnou bází). Zbývající

množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu při skladovací zkoušce je uvedeno v tabulce 6.

Tabulka 6

Množství L-argininu mg/nádoba	Zbývající množství sodné soli dehydroepian- drosteronsulfátu po skladování při 40 °C (%)	
	30 dní	90 dní
0	80,3	60,8
20	92,0	87,4
50	97,4	96,0
100	98,6	96,2
150	97,8	97,4
200	98,1	97,6

Příklad 7

Příklad 5 se zopakuje s tím, že se glycin nahradí vlnanem sodným. Zbývající množ-

ství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu při skladovací zkoušce je uvedeno v tabulce 7.

Tabulka 7

Množství vlnanu sodného mg/nádoba	Zbývající množství sodné soli dehydroepian- drosteronsulfátu po skladování při 40 °C (%)	
	30 dní	90 dní
0	81,6	58,9
20	93,7	85,4
50	94,6	90,1
100	95,1	92,6
150	94,6	91,6
200	95,8	92,2

Příklad 8

Příklad 5 se zopakuje s tím, že se glycin nahradí sekundárním fosforečnanem drasel-

ným. Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu při skladovací zkoušce je uvedeno v tabulce 8.

Tabulka 8

Množství sekundárního fosforečnanu draselného mg/nádoba	Zbývající množství sodné soli dehydroepian- drosteronsulfátu po skladování při 40 °C (%)	
	30 dní	90 dní
0	78,5	58,9
20	88,7	78,2
50	93,4	88,1
100	95,8	90,4
150	94,6	92,1
200	96,3	93,0

Příklad 9

Příklad 5 se zopakuje s tím, že se glycin

nahradí L-alaninem. Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu při skladovací zkoušce je uvedeno v tabulce 9.

Tabulka 9

Množství L-alaninu mg/nádoba	Zbývající množství sodné soli dehydroepian- drosteronsulfátu po skladování při 40 °C (%)	
	30 dní	90 dní
0	77,4	55,4
20	85,3	82,3
50	91,4	87,4
100	95,2	90,1
150	95,4	93,3
200	94,7	93,2

Příklad 10

Příklad 5 se zopakuje s tím, že se glycin nahradí tris(hydroxymethyl)aminometha-

nem. Zbývající množství sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu při skladovací zkoušce je uvedeno v tabulce 10.

Tabulka 10

Množství tris-(hydroxy- aminomethyl)metanu mg/nádoba	Zbývající množství sodné soli dehydroepian- drosteronsulfátu po skladování při 40 °C (%)	
	30 dní	90 dní
0	77,9	53,2
20	81,4	62,9
50	87,6	93,0
100	89,9	81,6
150	93,3	90,1
200	94,1	89,9

Výsledky farmakologických zkoušek

168 pacientek ve 37. nebo pozdějším týdnu těhotenství obdrželo namátkově jedinou dávku 100 mg dihydrátu sodné soli dehydroepiandrosteronsulfátu (pro stručnost dále jen „DAS-S.Na“) nebo placebo v intravenózním podání. Po podání byla porovnávána zralost děložního čípku a citlivost děložního svalstva na oxytocin u skupiny ošetřených pacientek a u kontrolní skupiny podle Bishopova score a Smythovy metody. V průběhu 37. až 39. týdne těhotenství zvýšilo podávání DHA-S.Na zralost o 66,7 % jeden den po podání, na rozdíl od 15,8 % u kontrolní skupiny. Pokud jde o zvýšení Bishopova score, vykazovala skupina, již byla po-

dána DHA-S.Na, střední hodnotu $1,22 \pm 0,24$ na rozdíl od hodnoty $0,51 \pm 0,18$. Zvýšilo se tedy score u dříve jmenované skupiny asi o 0,7 bodu oproti score kontrolní skupiny ($< 0,05$).

Co se týče citlivosti děložního svalstva na oxytocin, byl zjištěn vzrůst citlivosti 27,9 % u skupiny, které byla podána DHA-S.Na, za jeden den po podání. Odpovídající hodnota u kontrolní skupiny činila jenom 17 %, což je o 10 % méně nežli u skupiny, již byla podána DHA-S.Na.

Při výše popsaných zkouškách nejevil se u DHA-S.Na žádný nepříznivý účinek na matky a děti.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob stabilizace farmaceutického přípravku s obsahem soli alkalického kovu s dehydroepiandrosteronsulfátem ve vodném roztoku pro parenterální podání, vyznačující se tím, že se do roztoku přidává jako stabilizační činidlo dextran, makrogol, neutrální aminokyselina, bazická aminokyselina, sůl alkalického kovu se slabou kyselinou, pevný amin nebo/a jejich směs v množství 10 až 200 %, vztaženo na hmotnost soli alkalického kovu s dehydroepiandrosteronsulfátem, načež se výsledná směs lyofilizuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se do roztoku přidává jako stabilizační činidlo dextran nebo makrogol nebo jejich směs v množství 10 až 200 %, vztaženo na hmotnost soli alkalického kovu s dehydroepiandrosteronsulfátem, načež se výsledná směs lyofilizuje.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se do roztoku přidává jako stabilizační činidlo neutrální aminokyselina, bazická aminokyselina, sůl alkalického kovu se slabou organickou kyselinou, pevný amin nebo/a jejich směs v množství 10 až 200 %, vztaženo na hmotnost soli alkalického kovu

s dehydroepiandrosteronsulfátem, načež se výsledná směs lyofilizuje.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se směs před lyofilizací sterilně filtruje.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako stabilizačního činidla používá glycerinu.

6. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako stabilizačního činidla používá argininu.

7. Způsob podle bodu 3, vyznačující se

tím, že se jako stabilizačního činidla používá vlnanu sodného.

8. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako stabilizačního činidla používá sekundárního fosforečnanu draselného.

9. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako stabilizačního činidla používá alaninu.

10. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako stabilizačního činidla používá tris(hydroxymethyl)aminomethanu.