P01 2699

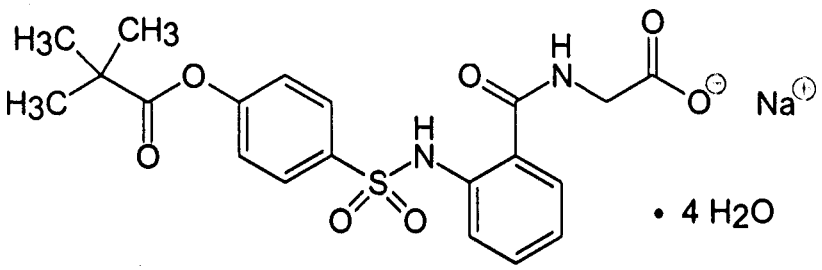
WO 03 A1

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

N-{2-[{[4-(Pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}-glicin-mononátrium-só--tetrahidrát oldata és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmény

A találmány tárgyát az



(I)

képletű N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}--glicin-mononátrium-só-tetrahidrát legalább egy, a trinátrium--foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagenst tartalmazó oldata, és ennek alkalmazásával készült gyógyszerkészítmények képezik.

A vegyületek elasztáz inhibitor hatásúak.

Jelölőszám: (I) (gyógyszer)

2002 FEBR 28.

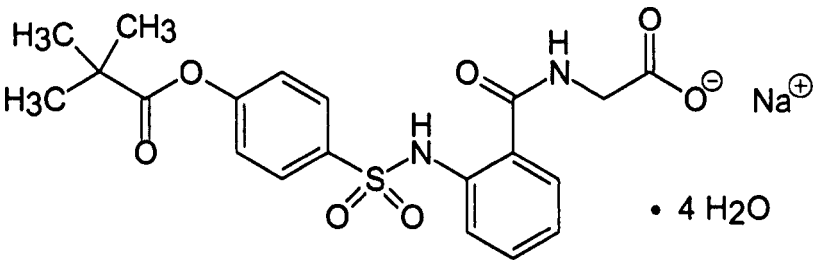
P01 2699

H-1 113.
Telefon: 34-24-930. Fax: 34-24-323

N-{2-[{[4-(Pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}-glicin-mononátrium-só--tetrahidrát oldata és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmény

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

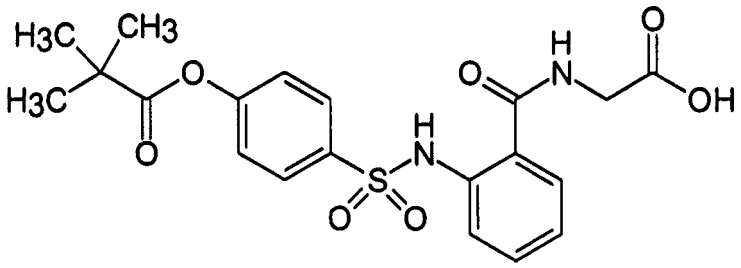
A találmány tárgyát az



(I)

képletű N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}--glicin-mononátrium-só-tetrahidrát specifikus pH-beállító reagenst tartalmazó oldata és ennek alkalmazásával készült gyógyszerkészítmények képezik.

A találmány tárgyaként említett vegyület szabad formáját, azaz a



(II)

képletű N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}--glicint a JP kokai hei 3-20253 számú szabadalmi irat (lásd még EP 0 347 168 számú szabadalmi irat) 2. (63) példájában, a mononátriumsó tetrahidrátját, tehát az (I) képletű vegyületet pedig a JP kokai hei 5-194366 számú szabadalmi irat (lásd még EP 0 539 223 számú szabadalmi irat) 3. példájában, valamint a JP kokai hei 9-40692 számú szabadalmi irat (nincs európai bejelentés) hivatkozási példájában írták le.

Az (I) képletű vegyület elasztáz inhibitor hatású, ennélfogva jól hasznosítható, várhatólag akut pulmonális rendellenességek és hasonlók kezelésére szolgáló hatóanyagnak kell tekintenünk. Mivel az akut pulmonális betegségekben szenvedő páciensek állapota súlyos, az szükséges, hogy ezek a betegek 24 órától néhány napig terjedő ideig a gyógyszert parenterálisan, előnyösen injekció formájában folyamatosan kapják. Következésképpen az (I) általános képletű vegyületet előnyösen injekciós készítmény, vagy még előnyösebben liofilizált készítmény formájában alkalmazhatjuk.

Az (I) képletű vegyület oldhatósága azonban vízben kisebb, mint 0,4 mg/ml, és etanolban kisebb, mint 6 mg/ml, ezért a szokásos oldószerekkel szinte lehetetlen belőle tiszta, éles, injekcióként beadható oldatot készíteni.

Másfelől azonban a JP kokai hei 9-40692 számú szabadalmi iratban közölnek egy eljárást az (I) képletű vegyület előállítására, ami abból áll, hogy a (II) képletű vegyületet víz és etanol elegyében felszuszpendálják, a szuszpenzióhoz nátrium-hidroxidot adnak, majd az elegyet melegítik és hűtik. Ez a műveletsor alkalmasnak bizonyult arra, hogy előállítsák a (II) képletű szabad karbonsavból a nátriumsó tetrahidrátját, azonban nem arra szánták, hogy ilyen módon az (I) képletű vegyület, vagyis a nátriumsó-tetrahidrát oldhatóságát javítsák.

A találmány célja ezzel szemben az (I) képletű vegyület oldhatóságának javítása, hogy ezáltal rendelkezzünk a hatóanyag olyan oldatával, amely alkalmas bizonyos fajta gyógyszerkészítmények előállítására, továbbá hogy nagyobb töménységű oldatot

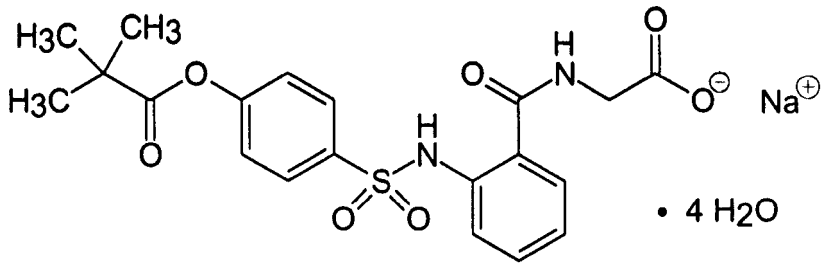
tudjunk a hatóanyagból készíteni, mert ennek eredményeképpen az oldat felhasználásával nagyobb dózis beadására alkalmas készítményt lehet előállítani.

Az (I) képletű vegyület hatásos dózisát és a megfelelő kiszerelő anyagok, fiolák, ampullák stb. térfogatát tekintve úgy becsültük, hogy 15 mg/ml-nél töményebb oldat előállítása szükséges.

A nagy erőkkel folytatott kutatómunka az (I) képletű vegyület oldhatóságának javítására meglepő módon azt eredményezte, hogy a fenti célt elérhetjük, ha az legalább egy, a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagenst adunk az oldathoz.

Ami az (I) képletű vegyület nagyobb töménységű oldatának előállítása irányába végzett kutatások eredményét illeti, azt találtuk célravezetőnek, ha a vízen és a pH-beállító reagensen kívül egy meghatározott szerves oldószert is alkalmazunk.

A találmány tárgyát tehát mindenekelőtt az



(I)

képletű N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}-glicin-mononátrium-só-tetrahidrát legalább egy, a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagenst tartalmazó oldata és ennek alkalmazásával készült gyógyszerkészítmények képezik.

Közelebbről meghatározva, a találmány tárgyát képezi az (I)

képletű N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}--glicin-mononátrium-só-tetrahidrát oldata, amely a trinátrium--foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható, legalább egy pH-beállító reagenst tartalmaz, és amely oldat készítéséhez kizárólag vizet használunk oldószerként, amely oldat készítéséhez vizet és egy szerves oldószert használunk oldószerként, továbbá egy új, az oldat alkalmazásával készült gyógyszerkészítmény, amely adott esetben gyógyszerészeti vivőanyagokat is tartalmaz.

A találmány tárgyát képezi azonfelül egy új, liofilizált gyógyszerkészítmény, amely az (I) képletű vegyületet, valamint a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium--hidroxid közül választható pH-beállító reagensek legalább egyikét tartalmazza.

Mivel kezdetben úgy gondoltuk, hogy az (I) képletű vegyület oldhatóságát nagymértékben befolyásolja az oldat pH-ja, mindenekelőtt a pH és az oldhatóság közötti összefüggést tettük vizsgálat tárgyává.

Másfelől azonban tekintetbe kellett vennünk, hogy az (I) képletű vegyületben egy észterkötés található, és azt feltételeztük, hogy ez az észterkötés bázisos, vizes közegben nem stabil, tehát egyidejűleg vizsgáltuk a pH hatását az (I) képletű vegyület stabilitására.

1) Oldhatósági és a stabilitási vizsgálatok

Dinátrium-hidrogén-foszfát és trinátrium-foszfát vizes oldatait különböző arányban összekeverve különböző pH-jú pufferoldatokat készítettünk. Az oldatokhoz nátrium-kloridot adtunk, hogy

azonos ionerősségű (0,2) oldatokkal dolgozzunk. A különböző pH-jú pufferoldatok mindegyikéhez (I) képletű vegyületet adtunk, azután a japán gyógyszerkönyv szerinti oldhatósági vizsgálatnak megfelelően eljárva, 30 percen át minden 5. percben 30 másodpercig keverve a szuszpenziókat, telített oldatokat állítottunk elő. Az oldatokat ezután centrifugáltuk, a felülúszót megszűrtük, és folyadékkromatográfiás analízissel meghatároztuk a szűrletek koncentrációját. A koncentrációt mg/ml egységekben fejeztük ki, és az így kapott értéket tekintettük a stabilitási vizsgálat kiindulási pontjának. Az oldhatósági vizsgálat eredményeit az 1. ábrán a körrel jelölt pontok mutatják.

Miután az összes szűrletet 8 órán 25 °C-on inkubáltuk, folyadékkromatográfiás módszerrel ismét meghatároztuk az oldatokban az (I) képletű vegyület koncentrációját, és az így kapott értékek alapján ítéltük meg a stabilitást. Az eredményeket az 1. ábrán a háromszöggel jelölt pontok mutatják.

Az 1. ábrából kiolvashatjuk, hogy minél nagyobb a pH-érték, annál jobb az (I) képletű vegyület oldhatósága, viszont az ábra azt is megmutatja, hogy magasabb pH-értékeken nagyobb a bomlás mértéke. Ahhoz, hogy az (I) általános képletű vegyületet gyógyszerkészítmény hatóanyagaként hasznosíthassuk, a pH-értéket, az oldhatóságot és a stabilitást is figyelembe véve, az optimális tartományon belül kell tartani.

Az oldhatóság szempontjából ez azt jelenti, hogy az oldatnak tisztának és élesnek kell maradnia, nem válhat ki az oldatból (I) képletű vegyület, a stabilitási követelményeket tekintve pedig gyógyszerészetileg akkor elfogadható az oldat, ha a felol-

dott anyag legalább 98%-a változatlan formában van jelen. Mindebből, valamint az 1. ábrából az következik, hogy az optimális pH-tartomány a 7,0 és 8,5 értékek közé esik.

A JP Kokai Hei 5-194366 számú szabadalmi iratban nyilvánosságra hoztak egy gyógyszerkészítményt, amelyet úgy állítottak elő, hogy 10 g N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]--benzoil}-glicin-mononátrium-só-tetrahidrátot 500 ml vízzel, 7 g nátrium-kloriddal és 1,5 ml vízmentes nátrium-karbonáttal kevertek össze, majd az oldatot 5 ml-es adagokban fiolákba töltötték és a szokásos módon liofilizálták. Bebizonyosodott azonban, hogy a fent leírtak szerint készített és liofilizált termék pH-ja az idő előrehaladtával emelkedik, és nagy mennyiségű bomlástermék keletkezik. Az eredményeket később részletesen megadjuk.

2) Az (I) képletű vegyületet és nátrium-karbonátot tartalmazó liofilizált készítmény pH-jának változása az idő függvényében

A JP Kokai Hei 5-194366 számú szabadalmi iratban leírtak szerinti arányban összekeverve a komponenseket, vizes oldatot készítettünk, majd megmértük az oldat pH-ját a következő időpontokban:

a) a vizes oldat elkészítését követően;

b) elkészítettük a vizes oldatot, 5 ml-es adagokban fiolákba töltöttük, liofilizáltuk, majd a fiola tartalmát 10 ml vízben ismét feloldottuk;

c) elkészítettük a vizes oldatot, 5 ml-es adagokban fiolákba töltöttük, liofilizáltukk, a fiolákat 2 hétig 60 °C-on tároltuk, majd a fiola tartalmát 10 ml vízben ismét feloldottuk.

Azt találtuk, hogy a pH az a) esetben 7,80; a b) esetben

8,11; és a c) esetben 8,44.

Amikor a liofilizált terméket két hétig 60 °C-on tároltuk, a bomlatlan (I) képletű vegyület aránya 91,4% volt. Az adatokból megállapíthatjuk, hogy a nátrium-karbonátot tartalmazó készítmény pH-ja az idővel párhuzamosan növekszik, és a hosszú időtartamú tárolás során fokozódik az (I) képletű vegyület bomlása, annak ellenére, hogy a pH az általunk optimálisnak vélt 7,0 és 8,5 közötti tartományon belül van.

Nátrium-karbonát helyett kálium-karbonátot alkalmazva hasonló eredményre jutottunk, a pH szintén növekedett, és az idő előrehaladtával a bomlás fokozódott.

A fentiekből világosan kitűnik, hogy az (I) képletű vegyületből készített vizes oldatok esetében még akkor is felléphet káros hatás, ha az optimális pH-érték beállításával megfelelő oldhatóságot értünk el, mivel olyanok a körülmények, hogy tárolás közben a készítményben a hatóanyag elbomlik és a pH emelkedik.

Az eddig elmondottak miatt további erőfeszítéseket tettünk annak érdekében, hogy találjunk olyan pH-beállító reagenst, amellyel beállítható az optimális pH-tartomány, és így az oldhatóság eléri a kívánt szintet, azonfelül az oldat pH-ja a készítmény tárolása közben nem tér el lényegesen az oldat elkészítésekor mért értéktől.

3) A pH-beállító reagensek vizsgálata

Megvizsgáltuk, hogy különböző mennyiségű dinátrium-hidrogén-foszfát, trinátrium-hidrogén-foszfát, kálium-hidroxid és nátrium-hidroxid hozzáadásának következtében miként változik a pH. E célból elvégeztük a következő kísérleteket.

i) Dinátrium-hidrogén-foszfát:

8 g mannitot feloldottunk 50 ml vízben, és az oldatban felszuszpendáltunk 4 g (I) képletű vegyületet. 200 ml vízben melegítéssel feloldottunk 80 g dinátrium-hidrogén-foszfát-dodekahidrátot, majd ezt az oldatot keverés közben, 5 ml-es részletekben a fenti szuszpenzióhoz adtuk, és minden egyes adag hozzáadása után megmértük a pH-át. Az eredményeket az 1. táblázatban közöljük.

Az (I) képletű vegyület szuszpenziója nem alakult át tiszta, éles oldattá még akkor sem, amikor a dinátrium-hidrogén-szulfát-dodekahidrát vizes oldatának már teljes mennyiségét (200 ml, ez összesen 80 g dinátrium-hidrogén-szulfát-dodekahidrátnak felel meg) hozzáadtuk, és a pH elérte a 8,18 értéket.

ii) Trinátrium-foszfát:

8 g mannitot feloldottunk 140 ml vízben, az oldatban felszuszpendáltunk 4 g (I) képletű vegyületet, majd keverés közben, 5 ml-es részletekben a fenti szuszpenzióhoz 4 g/100 ml töménységű, vizes trinátrium-foszfát-dodekahidrát-oldatot adtunk, és minden egyes adag hozzáadása után megmértük a pH-át. Az eredményeket az 1. táblázatban közöljük.

A szuszpenzió 45 ml vizes trinátrium-foszfát-dodekahidrát-oldat hozzáadása után tiszta, éles oldattá alakult át, az oldat pH-ja 7,19 volt.

iii) Kálium-hidroxid:

8 g mannitot feloldottunk 180 ml vízben, az oldatban felszuszpendáltunk 4 g (I) képletű vegyületet, majd keverés közben, 0,5 ml-es részletekben a fenti szuszpenzióhoz 1 M vizes kálium-hidroxid-oldatot adtunk, és minden egyes adag hozzáadása után megmérjük a pH-át. Az eredményeket az 2. táblázatban közöljük.

A szuszpenzió 5 ml vizes kálium-hidroxid-oldat hozzáadása után tiszta, éles oldattá alakult át, az oldat pH-ja 7,20. volt.

iv) Nátrium-hidroxid:

7,5 g (I) képletű vegyületet felszuszpendáltunk 400 ml vízben, majd a szuszpenzióhoz keverés közben, 1 ml-es részletekben 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk, és minden egyes adag hozzáadása után megmértük a pH-át. Az eredményeket az 2. táblázatban közöljük.

A szuszpenzió 7 ml vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után tiszta, éles oldattá alakult át, az oldat pH-ja 7,44 volt.

1. táblázat

Mennyiség	***pH***	
(ml)	*i) Dinátrium-hidrogén-foszfát*	*ii) Trinátrium-foszfát*
0	6,83	6,10
5	7,28	6,22
10	7,46	6,30
15	7,60	6,45
20	7,68	6,57
25	7,75	6,66
30	7,81	6,73
35	7,85	6,79
40	7,89	6,91
45	7,92	7,19
50	7,94	7,57
55	7,97	7,93
60	7,99	8,34
65	8,01	8,95
70	8,03	10,10
80	8,06	-

90	7,93	-
100	7,94	-
150	8,06	-
200	8,18	-

2. táblázat

Mennyiség	***pH***	
(ml)	*iii) Kálium-hidroxid*	*iv) Nátrium-hidroxid*
0	6,34	6,94
0,5	6,32	-
1,0	6,36	7,06
1,5	6,39	-
2,0	6,53	7,14
2,5	6,64	-
3,0	6,76	7,18
3,5	6,86	-
4,0	6,97	7,22
4,5	7,08	-
5,0	7,20	7,26
5,5	7,36	-
6,0	7,65	7,32
6,5	8,06	
7,0	8,45	7,44
7,5	9,42	-
8,0	-	7,59
9,0	-	7,78
10	-	7,97
11	-	8,21
12	-	8,55
13	-	9,27

A fenti adatokból kiolvashatjuk, hogy a dinátrium-hidrogén--foszfát alkalmas ugyan az optimális pH-érték beállításához, éles, tiszta oldatot azonban még nagy mennyiség hozzáadásával sem sikerült előállítanunk, ezért úgy ítéltük meg, hogy a dinátrium-hidrogén-foszfát a találmány célját tekintve nem megfelelő pH-beállító reagens.

Ugyanakkor azt is megállapíthatjuk, hogy trinátrium-foszfát--dodekahidrát, a kálium-hidroxid és a nátrium-hidroxid nemcsak az optimális pH-érték beállításához megfelelő reagensek, de egyúttal éles, tiszta oldatokat is elő tudtunk állítani, és az oldhatóságot is kielégítőnek találtuk.

A fenti tapasztalatok birtokában, a kapott eredmények alapján kiválasztott három pH-beállító reagenssel elvégeztük az itt következő 4)-9) pontok szerinti kísérleteket:

4) A gyógyszerkészítmények stabilitásának vizsgálata

8 g mannitot feloldottunk 150 ml vízben, az oldatban felszuszpendáltunk 4 g (I) képletű vegyületet, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtuk az alábbi oldatok valamelyikét:

i) 36,4 mg/ml töménységű, vizes trinátrium-foszfát-dodekahidrát-oldat (50 ml);

ii) 56 mg/ml töménységű, vizes kálium-hidroxid-oldat (6 ml);

iii) 40 mg/ml töménységű, vizes nátrium-hidroxid-oldat (5,6 ml).

Az így kapott oldatokat végül vízzel 200 ml térfogatra töltöttük fel, majd megmértük az oldatok pH-ját a következő időpontokban:

a) a vizes oldat elkészítését követően;

b) elkészítettük a vizes oldatokat, 5 ml-es adagokban fio-

lákba töltöttük, liofilizáltuk, majd a fiola tartalmát 10 ml vízben ismét feloldottuk;

c) elkészítettük a vizes oldatokat, 5 ml-es adagokban fiolákba töltöttük, liofilizáltuk, a fiolákat 2 hétig (a nátrium-hidroxid esetében 1 hónapig) 60 °C-on tároltuk, majd a fiola tartalmát 10 ml vízben ismét feloldottuk.

Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. táblázat

		a)	*b)*	*c)*
i)	Trinátrium-foszfát	7,75	7,75	7,73
ii)	Kálium-hidroxid	7,81	7,86	7,86
iii)	Nátrium-hidroxid	7,90	7,92	7,90

A nátrium-hidroxid hozzáadásával készített liofilizált készítményt 60 °C-on tároltuk 1 hónapon át, utána meghatároztuk a bomlatlan (I) képletű vegyület arányát. Az így kapott érték: 98,3%.

A fenti adatok azt mutatják, hogy az (I) képletű vegyületből trinátrium-foszfát, kálium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid hozzáadásával előállított gyógyszerkészítmény kiválónak bizonyult, mivel a vizes oldat pH-ja változatlan maradt az idő előrehaladtával, azaz nem növekedett, és az (I) képletű vegyület tárolási stabilitását is megfelelőnek találtuk az eltelt idő alatt.

Ezt követően aminosav-származékokkal, így 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propándiollal és megluminnal is végeztünk vizsgálatokat, hogy ezek vajon megfelelnek-e pH-beállító reagensként.

Amikor egy Kyoryoku Moriamine márkanevű (gyártó: Morishita

Roussel) infúziót adtunk aminovegyületként az (I) képletű vegyülethez (5 mg/ml), a pH-érték tekintetében nem tapasztaltunk nagy változást (az oldat előállítása után a pH = 6,36; 24 óra múlva a pH = 6.13) azonban az (I) képletű vegyület bomlása felgyorsult, és 24 óra elteltével már csak 54,1%-a volt jelen változatlan formában. Ebből arra következtettünk, hogy az aminosav-származékok nem alkalmasak arra, hogy az (I) képletű vegyülettel összekeverjük.

Vizsgálataink kimutatták, hogy a 2-amino-2-(hidroxi-metil)--1,3-propándiol csökkenti a liofilizált termék stabilitását. A megluminnal az a probléma, hogy rontja a tárolási stabilitást, és színváltozást is okoz.

Összegezve a fenti eredményeket, megerősítve látjuk, hogy a jó oldhatóság és stabilitás eléréséhez, amely a gyógyszerkészítmény előállítását követően lehetővé teszi a hosszabb időtartamú tárolást is, annak ellenére, hogy a kívánt pH-tartomány szempontjából alkalmasnak látszik, nem minden pH-beállító reagens felel meg, és a találmány célját kizárólag trinátrium-foszfáttal vagy egy hidrátjával, nátrium-hidroxiddal és kálium-hidroxiddal valósíthatjuk meg.

Mindezeken túlmenően, célul tűztük magunk elé, hogy az (I) képletű vegyületből az előzőekben tárgyaltnál nagyobb, mintegy 20 mg/ml töménységű oldatot állítsunk elő, mivel az ilyen oldatok alkalmazásával nagyobb dózisok beadására alkalmas gyógyszerkészítmény állna rendelkezésünkre.

6) Nagyobb töménységű oldatokkal kapcsolatos vizsgálatok

i) 400 mg (I) képletű vegyülethez 3 ml vizet és 100 mg

mannitot adtunk. Ezután keverés közben beadagoltunk 0,6 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 24 mg nátrium--hidroxidnak), majd az elegyet vízzel 5 ml térfogatra töltöttük fel, azonban így nem tiszta oldatot, hanem fehér szuszpenziót kaptunk. Következésképpen lehetetlen volt a szuszpenziót liofilezni.

Miután azt találtuk, hogy speciális pH-beállító reagenst alkalmazva az oldhatóság csak korlátozott mértékben javítható, az oldószer fajtájára fordítottunk nagyobb figyelmet.

ii) 1,0 ml etanol és víz (hozzávetőleg összesen 3 ml) elegyében felszuszpendáltunk 400 mg (I) képletű vegyületet, majd 100 mg mannitot, valamint kis részletekben 0,6 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 24 mg nátrium-hidroxidnak) adtunk a szuszpenzióhoz. Ezután az elegyet vízzel 5 ml térfogatra egészítettük ki, aminek eredményeképpen tiszta, éles oldatot kaptunk.

A fenti kisérlet azt jelzi, hogy speciáis pH-beállító reagenst, azonfelül víz és szerves oldószer elegyét alkalmazva, nagymértékben javíthatjuk az (I) képletű vegyület oldhatóságát, és így nagyobb koncentrációjú oldatot állíthatunk elő.

Másrészt azonban olyan esetben, amikor a találmány szerinti oldatot injekciós készítménnyé, közelebbről meghatározva liofilizált készítménnyé formuláljuk, csak korlátozott mennyiségű szerves oldószer lehet jelen a művelet közben. Ez abból adódik, hogy a szokásos liofilizálóberendézeseket a kapacitásuk miatt nem lehet hozzávetőleg -50 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten működtetni, viszont ha a szerves oldószer mennyisége -50 °C körüli

hőmérsékleten meghaladja a 40%-ot, fennáll a veszélye, hogy az elpárologtatás lökésszerű lesz (az anyag felköp). Ennek figyelembevételével a szerves oldószer aránya az oldat teljes mennyiségéhez viszonyítva csak kevesebb, mint 40% lehet.

A fenti tényekre való tekintettel vizsgálatokat végeztünk a szerves oldószer mennyiségének optimalizálására.

7) A szerves oldószer mennyiségével kapcsolatos vizsgálatok

A 4. táblázatban megadott mennyiségű etanol és víz (hozzávetőleg 3 ml) elegyében 400 mg (I) képletű vegyületet és 100 mg mannitot szuszpendáltunk fel, majd kis részletekben 0,6 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 24 mg nátrium-hidroxidnak) adtunk a szuszpenzióhoz, és az elegyeket vízzel 5 ml térfogatra töltöttük fel. Az észlelés eredményét és a kapott pH--értékeket a 4. táblázatban közöljük.

4. táblázat

Etanol (ml)	*Eredmény*	*pH*
0,00	feloldatlan maradék	-
0,05	tiszta, éles oldat	7,04
0,25	tiszta, éles oldat	8,08
0,50	tiszta, éles oldat	8,13
0,75	tiszta, éles oldat	8,18
1,00	tiszta, éles oldat	8,22
1,50	tiszta, éles oldat	8,36
2,00	tiszta, éles oldat	8,49

Látható, hogy a teljes térfogatra számított mintegy 1-40 térfogat% etanol hozzáadásával, bizonyos mennyiségű nátrium--hidroxid jelenlétében sikerült nagyon nagy koncentrációjú oldatot előállítani.

8) A pH-beállító reagens mennyiségének és az (I) képletű vegyület stabilitásának vizsgálata

1,5 ml etanol és víz (hozzávetőleg összesen 3 ml) elegyében felszuszpendáltunk 400 mg (I) képletű vegyületet, majd 100 mg mannitot, valamint kis részletekben 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (a mennyiséget az 5. táblázatban közöljük) adtunk a szuszpenzióhoz, azután az elegyet vízzel 5 ml térfogatra egészítettük ki. Az észlelés eredményét és a kapott pH-értékeket, valamint a 8 órán át 25 °C-on tartott oldatokban a folyadékkromatográfiás analízissel meghatározott bomlatlan (I) képletű vegyület mennyiségét (tartalom) az 5. táblázatban adjuk meg.

5. táblázat

NaOH (mg)	*Eredmény*	*pH*	*Tartalom (%)*
15	feloldatlan maradék	-	-
16	tiszta, éles oldat	7,86	-
18	tiszta, éles oldat	7,96	-
20	tiszta, éles oldat	8,12	99,7
22	tiszta, éles oldat	8,20	-
24	tiszta, éles oldat	8,32	99,2
25	tiszta, éles oldat	8,26	-
26	tiszta, éles oldat	8,49	98,9
27	tiszta, éles oldat	8,52	98,7
28	tiszta, éles oldat	8,75	98,5

A fenti adatokból most már lehetővé vált megadni a pH-beállító reagens alkalmazásával beállítandó optimális pH-értéket arra az esetre, ha az (I) képletű vegyület oldata bizonyos mennyiségű szerves oldószert is tartalmaz, illetve arra az esetre, ha az oldat kizárólag vízzel készült.

Láthatjuk, hogy még akkor is 98% felett volt a bomlatlan (I) képletű vegyület mennyisége az oldatban, ha a pH meghaladta a 8,5 értéket, eltérően attól, amikor az (I) általános képletű vegyületből kizárólag vízzel készült az oldat.

Teljesen meglepőnek mondhatjuk, hogy amint azt a fenti adatok mutatják, szerves oldószer alkalmazásával, vagyis abban az esetben, amikor a pH-beállító reagensen kívül víz és egy szerves oldószer elegyét használtuk az oldat készítéséhez, jelentősen javult az (I) képletű vegyület oldhatósága, sőt, a magas pH-értékek ellenére, vele párhuzamosan a stabilitás is, és ezt a tényt elsőként tapasztalhattuk.

9) A találmány szerinti nagy töménységű oldatból készült liofilizált gyógyszerkészítmény stabilitásának vizsgálata

A tiszta éles oldatokat, azaz a 7) pontban leírtak szerint 1 ml etanollal készült oldatot [i)] és a 8) pontban leírtak szerint 27 mg nátrium-hidroxid hozzáadásával készült oldatot [ii)] a hagyományos eljárást követve sterilizáltuk, fiolákba töltöttük, majd a szokásos módon liofilizáltuk. Az így kapott fiolák mindegyike 400 mg (I) képletű vegyületet tartalmazott, ezekkel végeztük el azután azokat a vizsgálatokat, amelyek eredményét a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat

A vizsgálat ideje	i) oldat		ii) oldat	
	Tartalom	pH	Tartalom	pH
Liofilizálás után	99,5%	8,26	98,7%	8,26
1 hónapi tárolás (60 °C) után	99,5%	8,25	98,1%	8,25

Amint azt a 6. táblázat adatai mutatják, azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmény elég stabilnak bizonyult még 1 hónapi tárolást követően is.

Az (I) képletű vegyület nagy töménységű oldatából a találmány szerint liofilizálással előállított gyógyszerkészítmény tehát kiválóan megfelel az oldhatósági követelményeknek, azonfelül a stabilitása szintén kielégítő, nem csak a gyártás után, hanem akár hosszabb idő elteltével is.

A nátrium-hidroxiddal kapott adatok alapján azonos eredményeket várunk a kálium-hidroxid és trinátrium-foszfát esetében is.

A találmány megvalósítását tehát úgy hajtjuk végre, hogy legalább egy, a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagenst alkalmazunk. A nátrium-hidroxidot, a trinátrium-foszfátot vagy hidrátját és ezek keverékeit előnyösnek találtuk, de kiváltképpen előnyös a nátrium-hidroxid.

Abban az esetben, amikor pH-beállító reagens hozzáadásával készítjük az oldatot, de kizárólag vizet használunk oldószerként, az oldat pH-ja előnyösen a 7,0 és 8,0, még előnyösebben a 7,55 és 8,10 közötti tartományba esik.

Olyan oldatok esetében, amelyek előállításához vizet és szerves oldószert, továbbá pH-beállító reagenst is alkalmazunk, a pH előnyösen 7,0 és 9,0 közötti éréknek felel meg. Mivel a pH a szerves oldószerek mennyiségétől függően változik, nátrium-hidroxid esetében az (I) képletű vegyületre számítva 4,0 és 7,0 tömeg%, még előnyösebben 4,5 és 6,0 tömeg% közötti mennyiségben alkalmazzuk a pH-beállító reagenst.

A pH-beállító reagens hozzáadása történhet szilárd formában vagy vizes oldat formájában.

A nagy koncentrációjú oldat készítéséhez szerves oldószerként előnyösen valamilyen alkohol használhatunk, így különösen előnyös az etanol, az izopropil-alkohol és a terc-butil-alkohol, de kiváltképpen az etanol.

A szerves oldószer előnyösen a teljes oldószermennyiség 1-40 térfogat%-át, még előnyösebben 10-40 térfogat%-át, és különösen előnyösen 20-35 térfogat%-át teszi ki.

Az előző paragrafusban az oldószer mennyiségét térfogat%-ban határoztuk meg, azonban ezeket az értékeket könnyen átszámíthatjuk tömegegységre, ha megszorozzuk az oldószer sűrűségével (d). Például etanol esetében, ahol d értéke 0,785 g/ml, 1 térfogat% megfelelője tömegkoncentrációban (tömeg a térfogat %-ban) megadva 0,785%, míg 40 térfogat%-ra vonatkozóan ez az érték 31,4%.

Az (I) képletű vegyületet ismert eljárásokkal, például a JP kokai hei 5-194366 vagy JP kokai hei 9-40692 számú szabadalmi iratokban közölt eljárással állíthatjuk elő.

Az (I) képletű vegyületet és a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagensek legalább egyikét tartalmazó liofilizált gyógyszerkészítmény a találmány részét képezi.

Általában a liofilizált gyógyszerkészítmény gyártási műveletei során tiszta, éles oldat formájában kell a hatóanyagot tartani, mert szuszpenzió vagy emulzió esetében nem lehet azonos mennyiségű hatóanyagot tartalmazó adagokat bemérni, azonfelül előfordulhat, hogy a töltőberendezésben az adagoló csővég eltö-

módik. A találmány alkalmazásával, a jobb oldhatóság folytán biztosítani lehet, hogy tiszta, kiválást nem tartalmazó oldattal dolgozzunk, és ez megkönnyíti a liofilizált gyógyszerkészítmények előállítását.

Az (I) képletű vegyület alkalmazandó dózisait a páciens korától és testtömegétől, a tünetektől, a kívánt terápiás hatástól, a beadás módjától és a kezelés időtartamától függően kell meghatározni. Felnőtt ember esetében rendszerint naponta 100 mg-tól és 1500 mg-ig terjedő mennyiségű hatóanyagot adhatunk a vénába, 1-24 órán át tartó folyamatosan infúzió formájában. Természetesen a megfelelő dózisok a körülményektől függően változhatnak, ezért még a fent közölt dózistartomány szélsőértékeinél kisebb vagy nagyobb dózisok alkalmazására is sor kerülhet.

A találmány szerinti vegyületet célszerűen parenterális injekció formájában adjuk be a betegnek. A parenterális beadásra szánt injekciós gyógyszerforma lehet oldat, de lehet olyan szilárd anyag, például liofilizált készítmény, amelyet közvetlenül a beadás előtt kell feloldani.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény adott esetben gyógyszerészeti vivőanyagokat, adalékokat is tartalmaz. Előnyös gyógyszerészeti vivőanyagok például a laktóz, a glükóz, a maltóz, a mannit, a szilit, a szorbit, a nátrium-klorid stb., mindazonáltal liofilizált porampulla esetében legelőnyösebbnek a mannit bizonyult.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak továbbá stabilizálószereket, fájdalomcsillapítókat, pufferhatású anyagokat, tartósítószereket stb.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket vagy a gyártás végső fázisában sterilizálják, vagy aszeptikus körülmények között állítják elő. A liofilizált termékeket felhasználás előtt steril, injekciós minőségű vízben vagy más oldószerben, például fiziológiás nátrium-klorid-oldatban oldhatjuk fel.

A találmányt alkalmazva, ami az oldhatóság jelentős javulását eredményezi azáltal, hogy legalább egy, a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagenst adunk az oldathoz, lehetőség nyílt az oldhatatlan (I) képletű vegyület olyan vizes oldatainak az előállítására, amelyek megfelelőek bizonyos fajta gyógyszerkészítmények előállításához. A találmány alkalmazásával azonfelül nagyobb töménységű oldatokat is készíthetünk, ha víz és egy szerves oldószer elegyét használjuk oldószerként, ami azért jelentős eredmény, mert ilyen oldatból nagyobb dózisok beadására megfelelő készítményt állíthatunk elő.

Az (I) képletű vegyület oldatának liofilizálásával előállított gyógyszerkészítmény esetében meg lehetünk győződve a jó oldhatóság és stabilitás felöl, és ez nem csak közvetlenül az előállítást követően van így, hanem hosszabb idejű tárolást feltételezve is.

Ha töményebb oldatot készítünk, és például ebből az oldatból állítunk elő liofilizált gyógyszerkészítményt, lehetőségünk van arra, hogy egy ampullában nagyobb mennyiségű (I) képletű vegyületet szereljünk ki. Ennek eredményeképpen nagyobb dózisok beadására alkalmas gyógyszerkészítmény gyártására nyílik lehetőség, és a kisméretű ampullába töltött nagyobb mennyiségű ható-

anyag alacsony költséget jelent.

Olyan esetben, amikor az akut pulmonális betegségekben szenvedő betegeknek például intravénás infúzió formájában kell beadni az (I) képletű vegyületet, a nagyobb dózis beadására alkalmas készítmény csökkenti az ápolószemélyzet leterheltségét is, mert például nem kell minden pár órás kezelési periódusban többször injekciós oldatot készíteni, vagy nem kell több ampullányi gyógyszert egyidejűleg beadni stb. Mindezeken túlmenően a találmány szerint gyártott gyógyszerkészítmény jó vízoldékonysága a felhasználás során könnyű kezelhetőséget biztosít.

Az 1. ábra szemlélteti a pH és az (I) képletű vegyület oldhatósága és stabilitása közötti összefüggést. A körökkel jelölt mérési pontok vonatkoznak az oldhatóságra, a háromszöggel jelölt mérési pontok pedig a bomlatlan hatóanyag mennyiségét mutatják.

A következőkben példákat adunk meg a találmány legelőnyösebb megvalósítására, azonban a találmány nem korlátozódik csupán a példákra.

1. példa:

a) 20 g mannitot feloldunk desztillált vízben, és az oldathoz 10 g (I) képletű vegyületet adunk. Ezután keverés közben 0,44 g nátrium-hidroxidot adunk az elegyhez, majd desztillált vízzel 500 ml-re egészítjük ki az így kapott tiszta, éles oldat térfogatát. Az oldat pH-ja 7,65.

b) Az 1. példa a) pontja alatt leírtak szerint előállított oldatot hagyományos módon sterilizáljuk, azután 5 ml-es adagokban fiolákba töltjük, majd a szokásos eljárást alkalmazva liofi-

lizáljuk. Az így előállított 100 darab fiola mindegyike 100 mg (I) képletű vegyületet tartalmaz.

2. példa:

a) 50 ml etanol és víz (összesen mintegy 120 ml) elegyéhez 16 g (I) képletű vegyületet és 14 g mannitot adunk, majd keverés közben, kis részletekben beadagolunk 20 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 800 mg nátrium-hidroxidnak). Ezután annyi vizet adunk az elegyhez, hogy a térfogata pontosan 200 ml legyen, így tiszta, éles oldatot kapunk, amelynek a pH-ja 8,05.

b) A fenti a) pont alatt leírtak szerint előállított oldatot hagyományos módon sterilizáljuk, azután 5 ml-es adagokban fiolákba töltjük, majd a szokásos eljárást alkalmazva liofilizáljuk. Az így előállított 40 darab fiola mindegyike 400 mg (I) képletű vegyületet tartalmaz.

3. példa:

a) 66 ml etanol és víz (összesen mintegy 120 ml) elegyéhez 20 g (I) képletű vegyületet és 10 g mannitot adunk, majd keverés közben, kis részletekben beadagolunk 25 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 1 g nátrium-hidroxidnak). Ezután annyi vizet adunk az elegyhez, hogy a térfogata pontosan 220 ml legyen, így tiszta, éles oldatot kapunk, amelynek a pH-ja 8,09.

b) A fenti a) pont alatt leírtak szerint előállított oldatot hagyományos módon sterilizáljuk, azután 4,4 ml-es adagokban fiolákba töltjük, majd a szokásos eljárást alkalmazva liofilizáljuk. Az így előállított 50 darab fiola mindegyike 400 mg (I) képletű vegyületet tartalmaz.

4. példa:

a) 50 ml etanol és víz (összesen mintegy 120 ml) elegyében felszuszpendálunk 14,6 g (I) képletű vegyületet és 14 g mannitot, majd keverés közben, kis részletekben beadagolunk 18 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 720 mg nátrium-hidroxidnak). Ezután annyi vizet adunk az elegyhez, hogy a térfogata pontosan 200 ml legyen, így tiszta, éles oldatot kapunk, amelynek a pH-ja 8,04.

b) A fenti a) pont alatt leírtak szerint előállított oldatot hagyományos módon sterilizáljuk, azután 5 ml-es adagokban fiolákba töltjük, majd a szokásos eljárást alkalmazva liofilizáljuk. Az így előállított 40 darab fiola mindegyike 366 mg (I) képletű vegyületet tartalmaz.

5. példa:

a) 60 ml etanol és víz (összesen mintegy 120 ml) elegyében felszuszpendálunk 14,6 g (I) képletű vegyületet és 14 g mannitot, majd keverés közben, kis részletekben beadagolunk 18 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 720 mg nátrium-hidroxidnak). Ezután annyi vizet adunk az elegyhez, hogy a térfogata pontosan 200 ml legyen, így tiszta, éles oldatot kapunk, amelynek a pH-ja 8,08.

b) A fenti a) pont alatt leírtak szerint előállított oldatot hagyományos módon sterilizáljuk, azután 5 ml-es adagokban fiolákba töltjük, majd a szokásos eljárást alkalmazva liofilizáljuk. Az így előállított 40 darab fiola mindegyike 366 mg (I) képletű vegyületet tartalmaz.

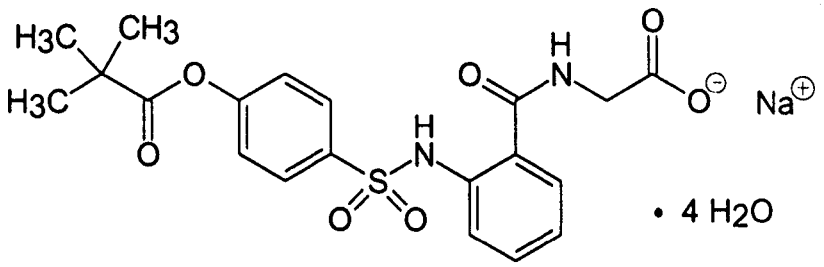
6. példa:

a) 66 ml etanol és víz (összesen mintegy 120 ml) elegyében felszuszpendálunk 18,3 g (I) képletű vegyületet és 10 g mannitot, majd keverés közben, kis részletekben beadagolunk 22,5 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot (ez megfelel 900 mg nátrium-hidroxidnak). Ezután annyi vizet adunk az elegyhez, hogy a térfogata pontosan 220 ml legyen, így tiszta, éles oldatot kapunk, amelynek a pH-ja 8,08.

b) A fenti a) pont alatt leírtak szerint előállított oldatot hagyományos módon sterilizáljuk, azután 4,4 ml-es adagokban fiolákba töltjük, majd a szokásos eljárást alkalmazva liofilizáljuk. Az így előállított 50 darab fiola mindegyike 366 mg (I) képletű vegyületet tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



(I)

képletű N-{2-[{[4-(pivaloil-oxi)-fenil]-szulfonil}-amino]-benzoil}--glicin-mononátrium-só-tetrahidrát oldata, amely a trinátrium--foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid és kálium-hidroxid közül választott legalább egy pH-beállító reagenst tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti oldat, amelyben az oldószer víz.

3. A 2. igénypont szerinti oldat, amelynek pH-értéke 7,0-8,5.

4. A 2. igénypont szerinti oldat, amelyben a pH-beállító reagens nátrium-hidroxid.

5. Az 1. igénypont szerinti oldat, amelyben az oldószer víz és egy szerves oldószer elegye.

6. Az 5. igénypont szerinti oldat, amelynek pH-értéke 7,0-9,0.

7. Az 5. igénypont szerinti oldat, amelyben a pH-beállító reagens nátrium-hidroxid.

8. A 7. igénypont szerinti oldat, amelyben a pH-beállító reagensként alkalmazott nátrium-hidroxid mennyisége az (I) képletű vegyületre vonatkoztatva 4,0-7,0 tömeg%.

9. Az 5. igénypont szerinti oldat, amelyben a szerves oldószer aránya az oldat teljes mennyiségére vonatkoztatva 1-40 térfogat%.

10. A 9. igénypont szerinti oldat, amelyben a szerves oldószer aránya az oldat teljes mennyiségére vonatkoztatva 10-40 térfogat%.

11. A 9. igénypont szerinti oldat, amelyben a szerves oldószer aránya az oldat teljes mennyiségére vonatkoztatva 25-35 térfogat%.

12. Az 5. igénypont szerinti oldat, amelyben a szerves oldószer valamilyen alkohol.

13. A 12. igénypont szerinti oldat, amelyben az alkohol etanol.

14. Gyógyszerkészítmény, amelyet az 1. igénypont szerinti oldat alkalmazásával állíthatunk elő.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény injekcióként beadható gyógyszerformában.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely liofilizált.

17. Liofilizált gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyületet és legalább egy, a trinátrium-foszfát vagy hidrátja, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid közül választható pH-beállító reagenst tartalmaz.

18. A 17. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely pH-beállító reagensként nátrium-hidroxidot tartalmaz.

19. Az 1. igénypont szerinti oldat alkalmazása elasztáz inibitorok beadásával javítható állapotok kezelésére szolgáló

gyógyszerkészítmények előállítására.

20. Az 1. igénypont szerinti oldat alkalmazása akut pulmonális rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda Kft.
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-[illegible], Fax: 34-24-323

Pol 2699

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. ábra

