

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

199286 B

(51) Int. CL⁵

A 61 K 31/135
A 61 K 31/13

(22) Bejelentés napja: 1987.03.06. (21) 969/87

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(837 243) 1986.03.07. US

(40) Közzététel napja: 1989.01.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.



(72) Feltalálók:

NIPHADKAR V. Pradeep, Clifton, New Jersey,
DESAI R. Narendra, Danbury, Connecticut,
JONES N. Paul, Valley Cottage,
NOONEY G. Kieran, Warwick, New York, (US)

(73) Szabadalmaz:

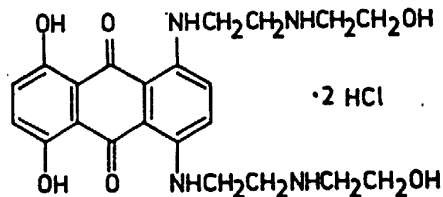
American Cyanamid Company,
Stamford, Connecticut, (US)

(54) ELJÁRÁS HATÓANYAGKÉNT 1,4-DIhidroxi-5,8-BISZ[2-(2-HIDROXI-ETIL-AMINO)-ETIL-AMINO]-ANTRAKINON-DIhidrokloridot TARTALMAZÓ STABIL INJEKTÁLHATÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként 1-5 mg/ml előnyösen 2 mg/ml 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-ant-rakinon-dihidrokloridot tartalmazó gyógyá-szati készítmények előállítására izotóniás ol-dat formájában. Az eljárás abban áll, hogy a készítmény pH értékét 2,0 és 3,5 közé állít-juk be, továbbá a készítményhez 0,01-0,10% nátrium-metabiszulfidot, 0,01-0,11% etilén-di-amin-tetraecetsav-dinátriumsót és 0,05-0,20% glicint adunk.

A találmány szerinti eljárással előállított készítmények olyan injektálható készítmé-nyek, amelyek hosszabb időn át tartó táro-lást követően is megőrzik stabilitásukat.



· 2 HCl

(1)

HU 199286 B

A leírás terjedelme: 1 oldal, 1 rajz, 1 ábra

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidrokloridot tartalmazó stabil injektálható készítmények előállítására.

Az (I) képletű 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid a 4 197 249 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismert, Novantrone márkanév alatt Kanadában és Európában már kereskedelmi forgalomba hozott, illetve az Amerikai Egyesült Államokban a Food and Drug Administration által pillanatnyilag vizsgált rákellenes hatású vegyület.

Ismeretes erről a vegyületről, hogy oxidatív bomlást szenved vizes oldatban. Ez a bomlás sokkal gyorsabb fémionok, például réz(I)-, réz(II)-, vas(II)- vagy vas(III)-ionok jelenlétében, még ha ezek elhanyagolható mennyiségben, azaz 10 p.p.m.-nél kisebb mennyiségben is vannak jelen.

Ellentétben az orális beadással ez a vegyület optimális farmakológiai hatását az emberben parenterális (intramuszkuláris, intravénás) beadás esetén fejti ki, így döntő fontosságú, hogy ennek a vegyületnek az oldattal stabilak maradjanak hosszabb időszakon át normális tárolási körülmények között.

Felismertük, hogy normál tárolási körülmények között extrém stabil injektálható vizes gyógyászati készítmények állíthatók elő 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidrokloridból, ha a készítmény

- 1) antioxidánsot tartalmaz,
- 2) pH-ja meghatározott tartományba esik, és
- 3) fémionnal kelátot képező vegyületet tartalmaz.

Az antioxidánsok vonatkozásában a leghatásosabbnak a nátrium-metabiszulfidot találtuk.

A leghatásosabb pH-tartomány 2,0 és 3,5 közötti az optimális pH-érték 3,0.

A leghatásosabb kelátképző az etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó és a glicin kombinációja.

Tekintettel arra, hogy az 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidrokloridot hatóanyagként tartalmazó, injektálható gyógyászati készítmény célszerűen milliliterenként 1-5 mg hatóanyagot tartalmaz a találmány szerinti eljárással előállítható új, stabil gyógyászati készítmények pH-értéke 2,0 és 3,5 közötti, optimálisan 3,0, továbbá a készítmények 0,01-0,10%, optimálisan 0,05% nátrium-metabiszulfidot, 0,01-0,11%, optimálisan 0,10% etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsót és 0,05-0,2% optimálisan 0,1% glicint tartalmaznak.

A találmány szerinti eljárással előállítható új gyógyászati készítmények megnövelt stabilitásának bizonyítása céljából a követke-

ző összetételű készítményeket állítjuk elő és vizsgáljuk.

1. számú készítmény

5	1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid	2 mg/ml
10	injektálásra alkalmas víz (U.S.P.*)	100%
	folyadék fölötti teret kitöltő közeg	levegő
15	* = amerikai egyesült államokbeli könyvi minőségű	gyógyszer-

2. számú készítmény

20	1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid	2 mg/ml
	réz(II)-ionok	7 p.p.m.
25	injektálásra alkalmas víz (U.S.P.)	100%
	folyadék fölötti teret kitöltő közeg	levegő
	pH	5.50

3. számú készítmény

30	1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid	2 mg/ml
35	nátrium-metabiszulfit	0,01%
	nátrium-acetát	0,005%
	jégecet	0,046%
	nátrium-klorid	0,80%
40	injektálásra alkalmas víz (U.S.P.)	100%
	pH	3,5
	folyadék fölötti teret kitöltő közeg	nitrogén

4. számú készítmény

45	1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid	2 mg/ml
50	nátrium-metabiszulfit	0,05%
	etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	0,10%
55	glicin	0,10%
	nátrium-klorid (izotóniás szer)	0,786%
60	injektálásra alkalmas víz (U.S.P.)	100%
	pH	3,0
	folyadék fölötti teret kitöltő közeg	az alábbi*
	* = egyik adag nitrogén alatt, két másik adag levegő alatt töltve.	

A következőkben ismertetjük, hogy a példa szerinti 4. sz. készítményt hogyan állítjuk elő.

1) Pyrex-típusú üvegedénybe bemérünk 45 ml, injektálásra alkalmas vizet (minősége megismerhető például az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerkönyvéből), majd lehűtjük 20-27 °C-ra, ezután egy órán át nitrogéngázt áramoltatunk át, majd ezt követően a nitrogéngáz átáramoltatását fenntartjuk végig a műveletek végrehajtása során egészen a 8. művelet befejezéséig.

2) Egy másik Pyrex-üvegedénybe bemérünk 20 ml, injektálásra alkalmas vizet, majd egy órán át nitrogéngázt áramoltatunk át rajta. Ezt a vizet fogjuk a későbbiekben a 3. műveletben felhasználni 10%-os sósavoldat előállítására, illetve a 4. műveletben 10%-os nátrium-hidroxid-oldat előállítására, végül a 12. műveletben a végtérfigat beállítására.

3) 10%-os sósavoldatot készítünk tömény sósavoldatból (reagens minőségű), úgy, hogy 113 ml tömény sósavoldatot hozzáadunk 250 ml, nitrogéngázzal kezelt, injektálásra alkalmas vízhez, majd ezt követően teflonnal bevont keverővel keverést végzünk mindaddig, míg tiszta oldatot nem kapunk. Ezután 500 ml-re állítjuk be a végtérfigatot nitrogéngázzal kezelt, injektálásra alkalmas vízzel.

4) 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot készítünk úgy, hogy feloldunk 50 g, reagens minőségű nátrium-hidroxidot elegendő mennyiségű, nitrogéngázzal kezelt, injektálásra alkalmas vízhez, ahhoz, hogy 500 ml végtérfigatot kapjunk. A feloldást teflonnal bevont keverővel végzett keverés közben hajtjuk végre.

5.) Pyrex-üvegedényben lévő, nitrogéngázzal kevert, injektálásra alkalmas vízben feloldunk 50 g etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsót, majd addig keverjük a kapott oldatot teflonnal bevont keverővel, míg tiszta oldat nem képződik.

6) Az 5. műveletben kapott oldathoz hozzáadunk 50 g glicint, majd addig keverjük a kapott oldatot teflonnal bevont keverővel, míg tiszta oldat nem képződik.

7) A 6. műveletben kapott oldathoz hozzáadunk 393 g, az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerkönyve által előírt minőségű nátrium-kloridot, majd teflonnal bevont keverővel addig végzünk keverést, míg tiszta oldatot nem kapunk.

8) A 7. műveletben kapott oldathoz lassan hozzáadunk 10%-os sósavoldatot állandó keverés közben kis adagokban addig, míg a pH-érték $3,0 \pm 0,1$ nem lesz. Ha a pH 3,0 alá esik, akkor a $3,0 \pm 0,1$ értéket visszaállítjuk kis adagokban 10%-os nátrium-hidroxid-oldat adagolása útján. Fontos az, hogy az oldat pH-értékét két frissen kalibrált pH-méterrel mérjük. A mérést megelőzően az elektródokat legalább öt percen át ekvilibrálni hagyjuk, hogy stabil pH álljon be.

9-a) A 8. művelet végén, közvetlenül a nátrium-metabiszulfid adagolását megelőzően a nitrogéngáz átáramoltatását megszakítjuk, azonban a nitrogénpárnát fenntartjuk.

9-b) A 8. műveletben kapott oldathoz hozzáadunk 25 g nátrium-metabiszulfidot, majd teflonnal bevont keverővel addig végzünk keverést, míg tiszta oldatot nem kapunk.

10) Kesztyűs manipulátorban szuszpendálunk 1,4-dihidroxí-5,8-bisz[2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid-port, majd a port hozzáadjuk a 9-b. műveletben kapott oldathoz, majd ezután teflonnal bevont keverővel addig végzünk keverést, míg tiszta oldatot nem kapunk.

11) A végtérfigatot beállítjuk 50 ml-re nitrogénnel kezelt, injektálásra alkalmas vízzel.

12) A pH értékét ellenőrizzük és amennyiben szükséges, 3,0-ra beállítjuk.

A stabilitási vizsgálatok eredményei a következők:

A készítmény száma	Ampulla mérete	Folyadék fő-lötti teret kiegészítő közeg	Hőmérséklet °C	A kezdeti hatóanyag-tartalom* százalékban					
				1 nap	2 hét	3 hét	4 hét	6 hét	8 hét
1.	10 ml	levegő	56		88	84,5		72	
2.	10 ml	levegő	56	13					
3.	10 ml	nitrogén	56				90		85
3.	2 ml	nitrogén	42				96		93
3.	2 ml	nitrogén	56				85		72
4.	10 ml	nitrogén	56				99		
4.	2 ml	nitrogén	42				98,6		97,9
4.	10 ml	levegő	56				98		97,6
5.	10 ml	levegő	42				98		97,5
5.	10 ml	nitrogén	56				99		98,4

* A hatóanyag-tartalom meghatározása HPLC-vel történik.

Paraméterek:

oszlop: A Waters Associates, Inc. amerikai cég által szállított, „µBondapak Phenyl” márkanevű töltettel töltött 3,9 mm átmérőjű és 300 mm hosszú oszlop;
 mozgó fázis: 750 ml víz, 250 ml acetónitril és 2 ampulla 1-heptán-szulfonsav (végső koncentráció: 0,01 mól) elegye;
 átfolyási sebesség: 3 ml/perc;
 detektor: 254 nm-es ibolyántúli fény, 1 cm-es küvetta-hossz;
 oszlophőmérséklet: környezeti, közel 25 °C;
 injektálási térfogat: 20 mikroliter.

A fenti eredmények egyértelműen bizonyítják a találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények kedvezőbb voltát a korábban ismert készítményhez és a szóban forgó hatóanyag egyszerű vizes oldathoz képest.

Miként más rákelleni hatóanyagok esetében az 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid esetében is a dózist a páciens testének fajlagos felületétől és a betegség állapotától függően kell megválasztani. Rendkívül előnyös mind a költségek mind az értékesíthetőség szempontjából, hogy a hatóanyagként 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidrokloridot tartalmazó készítmény kisméretű tárolóedényekben, például 2 ml-es ampullákban álljon rendelkezésre. Minthogy azonban a nagyobb méretű ampullákhoz képest a kisebb méretű ampulláknál a folyadékfázis térfogatához képest a fölötte lévő tér viszonylag nagyobb, a kisméretű, azaz például 2 ml-es ampullákban a termék stabilitása kritikussá válik. Fontosnak véljük tehát megjegyezni, hogy a találmány szerinti eljárással előállított készítményeket kedvezőbbnek találtuk az ismert készítményeknél mind kistérfogatú, mind viszonylag nagyobb térfogatú ampullákban.

A találmány szerinti eljárással előállítható készítmények stabilitásának további bemutatására a következő készítményt állítottuk elő.

5. számú készítmény

	1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidroklorid	2 mg/ml
5	etilén-diamin-tetraecetsav-dinatriumsó	0,10%
	nátrium-metabiszulfid	0,04%
10	glicin	0,10%
	nátrium-klorid (izotóniás ágens)	0,60%
	injektálásra alkalmas víz (U.S.P.)	100%
15	pH	3,0

Mind az 5. számú készítményhez, mind a korábban említett összetételű 1. számú készítményhez 6 p.p.m. mennyiségben réz(II)-ionokat adunk majd a készítményeket 56 °C-on tároljuk négy héten át. Az ekkor elvégzett vizsgálatok azt mutatják, hogy az 1. számú készítmény hatóanyag-tartalma 2 nap alatt 98%-al csökken, míg az 5. számú készítmény négy hét elteltével is megtartja hatóanyag-tartalma 98,6%-át.

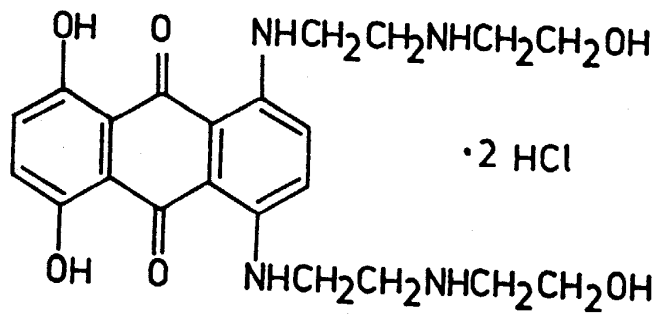
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 30 1. Eljárás hatóanyagként 1-5 mg/ml előnyösen 2 mg/ml 1,4-dihidroxi-5,8-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil-amino]-antrakinon-dihidrokloridot tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására izotóniás oldat formájában, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény pH-értékét 2,0 és 3,5 közé állítjuk be, továbbá a készítményhez 0,01-0,10% nátrium-metabiszulfidot, 0,01-0,11% etilén-diamin-tetraecetsav-dinatriumsót és 0,05-0,20% glicint adunk.
- 35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nátrium-metabiszulfid, az etilén-diamin-tetraecetsav-dinatriumsó és a glicin koncentrációját rendre 0,05%, 0,10% illetve 0,10% értékre állítjuk be.
- 40
- 45

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 R 4906 - KJK

90.2692.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

Int Cl⁵ A 61 K 31/135
A 61 K 31/13



(1)