



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.01.79 (P. 212809)

Pierwszeństwo: 16.01.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 11.02.80

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1983

Int. Cl.³
A61K 31/70

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Scherico Ltd., Lucerna (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania stabilizowanych form antybiotyku

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania stabilizowanych form antybiotyku, a mianowicie stabilizowanych na zmiany barwy i wartość pH wodnych, pozajelitowych, antybiotycznych kompozycji pozajelitowo dopuszczalnej soli aminoglikozydowego czynnika przeciwbakteryjnego, z pierścieniem piranozowym nienasyconym między położeniami 4' i 5' i mającego aminoalkilowy podstawnik w położeniu 5'.

Aminoglikozydy są od dawna znane jako skuteczne czynniki przeciwbakteryjne. Zainteresowanie w tej serii ostatnio skupiło się na aktywniejszej podklasie charakteryzującej się obecnością pierścienia piranozowego nienasyconego między położeniami 4' i 5' i mającego aminoalkilowy podstawnik w położeniu 5'.

Przykładami znanych antybiotyków tej klasy są sizomycyna (opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 3 832 286), werdamycyna (brytyjski opis patentowy nr 1 405 283), antybiotyk G-52 (opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 3 956 068), antybiotyk 66-40B i 66-40D (opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 3 880 828) oraz Mu-1, Mu-2, Mu-4, Mu-5 i Mu-6 (5-episzomycyna), dawniej znane jako mutamycyny (opis patentowy Republiki Południowej Afryki nr 74/4938).

Dla celów niniejszego opisu, termin „antybiotyk” obejmuje również pochodne syntetyczne, jak 1-N-alkilowe i 1-N-acylowe, np. 1-N-etylosizomycynę (metilmycynę, opis patentowy Republiki Po-

2

łudniowej Afryki nr 74/4939). Antybiotyki te zwykle podaje się w postaci pozajelitowo dopuszczalnej addycyjnej soli z kwasem, jak np. siarczan sizomycyny lub siarczan netilmycyny.

Niestety, powyższe nienasycone aminoglikozydy łatwo ulegają rozkładowi, zwłaszcza wystawione na działanie powietrza, nawet w stosunkowo krótkim czasie, szczególnie w podwyższonej temperaturze. Rozkład przejawia się szybkim wytworzeniem silnie zabarwionych zanieczyszczeń (materiał chromoforowy), którego wynikiem jest utrata aktywności i elegancji farmaceutycznej i powstanie materiałów o nieznannej toksykologii. Zjawiskom tym towarzyszy obniżenie wartości pH mieszaniny poniżej dopuszczalnego poziomu. Wskutek powyższego, kompozycje aminoglikozydów tej klasy wprowadzone do handlu, mianowicie kompozycje zawierające siarczan sizomycyny, mają stosunkowo krótką trwałość magazynowania. Wysoce pożądane byłoby znaczne przedłużenie czasu magazynowania takich układów antybiotycznych.

Dla celów niniejszego opisu „czas magazynowania” oznacza czas, w jakim zabarwienie preparatu utrzymuje się poniżej 1200 APHA, a wartość pH powyżej 2,5. APHA jest skrótową nazwą jednostek zabarwienia, których definicja jest podana np. w „Standard methods for the examination of water and waste-water”, wydanie 13, 1971, American Public Health Association.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że wysoce trwale na zmiany zabarwienia i wartości pH, pozajelitowe, wodne roztwory omawianych nienasyconych glikozydów otrzymuje się doprowadzając początkową wartość pH układu do 5,0—7,0. Korzystniejszym zakresem wartości pH jest 5,8—6,8, a najkorzystniejszym 6,2—6,5.

W wyniku powyższego trwałość magazynowania znacznie wzrasta w stosunku do wykazywanej przez formy według dotychczasowego stanu techniki, mających początkową wartość pH poniżej 5,0 lub powyżej 7,0. W korzystnym zakresie wartości pH 5,8—6,8 produkt jest szczególnie trwały, a zmiana jego charakterystyki możliwsza do przewidzenia. W najkorzystniejszym zakresie wartości pH 6,2—6,5 produkt wykazuje szczególnie wysoką trwałość nawet w obecności tlenu, np. powietrza. Wynik ten jest niespodziewany dlatego, że trudno było oczekiwać znacznego zwiększenia trwałości zabarwienia i wartości pH preparatów przez dobór tak wąskiego zakresu początkowej wartości pH. Klasyczną, początkową wartością pH aminoglikozydów wprowadzanych do handlu jest około 3,5—4,5.

Szczególnie trwałe kompozycje otrzymuje się dodając do nich również przeciwutleniacz, zwłaszcza przy wyższym stężeniu antybiotyku. Korzystnymi przeciwutleniaczami są pirosiarczyn sodu, wodorosiarczyn sodu i siarczyn sodu lub ich mieszaniny. Dobór soli jest w znacznej mierze zależny od początkowej wartości pH stabilizowanego układu. Działanie przeciwutleniacza polega bądź na tym, że jest on preferencyjnie utleniany (cynniki redukujące) i w ten sposób stopniowo zużywany, bądź na blokowaniu utleniającej reakcji łańcuchowej.

Innymi odpowiednimi przeciwutleniaczami dla układu wodnego są tiosiarczan sodu, addukt formaldehydu z sulfoksylianem sodu, addukt acetonu z pirosiarczynem sodu, kwas askorbinowy, kwas izoaskorbinowy, tiogliceryna, tiosorbit, kwas tioglikolowy i chlorowodorek cysteiny.

Pożądaný zakres wartości pH można osiągnąć przez podwyższenie wartości pH za pomocą odpowiedniej zasady, jak wodorotlenek sodu lub obniżenie, za pomocą odpowiedniego kwasu, jak kwas solny. W korzystnym wykonaniu, pożądaną początkową wartość pH osiąga się przez odpowiedni dobór przeciwutleniacza lub mieszaniny przeciwutleniaczy, takich, które dają tę wartość bez konieczności odrębnego doprowadzania wartości pH do pożądanego zakresu.

Korzystnymi kompozycjami aminoglikozydów, odpowiednich do stabilizowania sposobem według wynalazku, są siarczan sizomycyny o 10—50 mg/ml, siarczan netilmycyny w stężeniu 10—100 mg/ml i 5-episizomycyna w stężeniu 10—50 mg/ml.

Do kompozycji można ewentualnie dodawać liczne inne dopuszczalne przy stosowaniu pozajelitowym składniki, jak środki konserwujące, np. parabeny lub alkohol benzylowy; elektrolity, czyniące roztwory izotonicznymi z płynem fizjologicznym, np. chlorku sodu lub siarczanu sodu; oraz czynniki chelatujące, np. sól sodowa kwasu wersenowego.

Szczególną trwałość w korzystnym zakresie wartości pH, 6,2—6,5 ilustruje następujące doświadczenie: sporządzono dwa roztwory zawierające po 250 mg siarczanu metilmycyny w 5 ml wody i za pomocą NaOH doprowadzono je do wartości pH 6,5. Jeden roztwór wprowadzono do ampułki i zatopiono pod azotem, a drugi zatopiono w obecności powietrza. Ampułki przechowywano w ciągu tygodnia w temperaturze 75°C, po czym sprawdzono wartość pH roztworów, która wyniosła dla roztworu zatopionego pod azotem 6,5, czyli nie uległa zmianie, natomiast dla roztworu zatopionego w obecności powietrza 6,2.

Skład dostępnego w handlu wodnego roztworu siarczanu sizomycyny jest przedstawiony poniżej. Roztwór ma początkową wartość pH 3,7—3,9. Deklarowana trwałość magazynowania kompozycji w temperaturze 30°C wynosi 18 miesięcy, co jest czasem znacznie krótszym niż uzyskiwany w przypadku kompozycji sporządzanych sposobem według wynalazku, np. według przykładu I. Roztwór iniekcyjny według dotychczasowego stanu techniki

		w 1 ml
25	sizomycyna (wprowadzona w postaci siarczanu sizomycyny)	— 50,0 mg
	pirosiarczyn sodu	— 3,0 mg
	chlerek sodu	— 3,6 mg
	metyloparaben	— 0,8 mg
30	propyloparaben	— 0,1 mg
	wersenian dwusodowy	— 0,1 mg
	woda destylowana uzupełnienie do	— 1,0 ml

Przykład I. Sporządza się kompozycję przez doprowadzenie wartości pH powyższego preparatu według dotychczasowego stanu techniki do 5,2, dodatkiem 0,1 N roztworu wodorotlenku sodu. Trwałość magazynowania tej kompozycji w 30°C wynosi co najmniej 36 miesięcy.

Przykład II. Sporządza się farmaceutyczną kompozycję przez zmieszanie, w dalej podany sposób, następujących składników:

	Roztwór iniekcyjny	w 1,0 ml w 50 litrach	
	sizomycyna (wprowadzona w postaci siarczanu sizomycyny)	50,0 mg	2500 g
45	siarczyn sodu	0,8 mg	40 g
	pirosiarczyn sodu	2,4 mg	120 g
	propyloparaben	0,1 mg	5 g
	metyloparaben	0,8 mg	40 g
50	wersenian dwusodowy	0,1 mg	5 g
	chlerek sodu	3,9 mg	195 g
	woda destylowana uzupełnienie do	1,0 ml	50 litrów

Sposób sporządzania partii 50 litrów. Do odpowiedniego naczynia z nierdzewnej stali, wyposażonego w płaszcz grzewczy, wprowadza się około 35 litrów destylowanej wody i podgrzewa ją do temperatury około 70°C. Do podgrzanej wody dodaje się metyloparaben i propyloparaben i przy mieszanii doprowadza do rozpuszczenia. Po całkowitym rozpuszczeniu obu składników zawartość zbiornika oziębia się do 25—30°C. Przez roztwór przepuszcza się strumień azotu a w czasie dalszych operacji utrzymuje się nad roztworem poduszkę azotu. Dodaje się i rozpuszcza w roz-

Tablica

	mg Antybiotyku	Siarczyn sodu mg/ml	Piro-siarczyn sodu mg/ml	Chlorek sodu mg/ml	Siarczan sodu mg/ml	Metylo-paraben mg/ml	Propylo-paraben mg/ml	Wersenian dwusodowy mg/ml ¹	Początkowe pH
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
III	siarczan sizomycyny	3,9	—	—	6,4	0,8	0,1	0,1	6,1
IV	siarczan sizomycyny	0,8	2,4	5,8	—	1,3	0,2	0,1	5,5
V	siarczan netilmycyny	4,0	—	5,4	—	1,3	0,2	—	6,8
VI	siarczan netilmycyny	0,8	2,4	6,1	—	—	—	—	5,5
VII	siarczan netilmycyny	1,2	2,1	6,1	—	—	—	—	5,8
VIII	siarczan netilmycyny	1,2	2,1	—	19,4	—	—	—	6,0
IX	siarczan netilmycyny	0,8	2,4	—	19,4	—	—	—	5,8
X	siarczan netilmycyny	2,8	0,9	5,9	—	—	—	—	6,3
XI	siarczan netilmycyny	0,8	2,4	—	2,6	1,3	0,2	0,1	5,4
XII	siarczan netilmycyny	1,2	2,1	—	2,6	1,3	0,2	0,1	5,7
XIII	siarczan netilmycyny	1,2	2,1	1,5	—	1,3	0,2	0,1	5,6
XIV	siarczan netilmycyny	2,9	—	3,8	—	—	—	—	6,3*
XV	siarczan netilmycyny	4,0	—	4,2	—	1,3	0,2	—	6,4
XVI	siarczan netilmycyny	3,2	0,6	4,2	—	1,3	0,2	—	6,3
XVII	siarczan netilmycyny	4,0	—	2,5	—	1,3	0,2	—	6,2
XVIII	siarczan netilmycyny	4,0	—	2,2	—	1,3	0,2	—	6,3
XIX	siarczan netilmycyny	2,0	—	—	—	—	—	—	6,3*
XX	siarczan netilmycyny	4,0	—	—	—	1,3	0,2	—	6,0
XXI	siarczan netilmycyny	4,0	—	—	—	0,8	0,1	—	6,3

* Kompozycja zawiera również 10 mg alkoholu benzylowego/ml. Jeżeli było to konieczne, dla dokładnego doprowadzenia pH stosowano NaOH lub HCl

tworze wersenian dwusodowy, chlorek sodu, siarczyn sodu i piro-siarczyn sodu, a następnie dodaje i rozpuszcza siarczyn sizomycyny. Wodą destylowaną uzupełnia się objętość roztworu do 50 litrów i całość miesza do uzyskania jednorodnego roztworu.

W sterylnych warunkach przesącza się roztwór przez sączek zatrzymujący bakterie, a przesącz zbiera w zbiorniku, z którego rozlewa się go do sterylnych, wolnych od składników pirogennych, wielodawkowych fiolek, ampulek lub strzykawek, które następnie zamyka się.

Kompozycja sporządzona według przykładu II ma początkową wartość pH około 5,2 i trwałość magazynowania w 30°C co najmniej 36 miesięcy. Opisanym sposobem otrzymuje się kompozycję o pożądanej wartości pH, bez konieczności przeprowadzania odrębnej operacji doprowadzania wartości pH.

Przedstawione w tablicy kompozycje zostały sporządzone sposobem według przykładu II.

Wszystkie one mają trwałość magazynowania w temperaturze 30°C co najmniej 36 miesięcy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania stabilizowanych form antybiotyku, a mianowicie stabilizowanych na zmiany barwy i wartość pH wodnych, pozajelitowych, antybiotycznych kompozycji pozajelitowo dopuszczalnej soli aminoglikozydowego czynnika przeciwbakteryjnego, z pierścieniem piranozowym nienasyconym między położeniami 4' i 5' i mającego aminoalkilowy podstawnik w położeniu 5', **znamienny tym**, że początkową wartość pH kompozycji doprowadza się do wartości 5,0—7,0.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do kompozycji dodaje się również przeciwutleniacz.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako przeciwutleniacz stosuje się siarczyn lub mieszaninę siarczynów.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 3, **znamienny tym**, że wartość pH roztworu doprowadza się do

zakresu 5,0—7,0, dodając odpowiednie ilości siarczynów.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wartość pH doprowadza się do zakresu 5,8—6,8.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wartość pH doprowadza się do zakresu 6,2—6,5.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako aminoglikozydowy czynnik przeciwbakteryjny stosuje się siarczan sizomycyny w stężeniu 10—50 mg/ml roztworu, siarczan netilmycyny w stężeniu 10—100 mg/ml roztworu lub 3-epi-sizomycynę w stężeniu 10—50 mg/ml roztworu.