



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261241

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/56

(22) Přihlášeno 05 05 86
(21) PV 3252-86.S

(40) Zveřejněno 15 04 88

(45) Vydáno 15 06 89

(72) Autor vynálezu GELLER LEO dr., RIEHEN, GLANZMANN PETER, BASILEJ (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby suchých látek

Způsob výroby suchých látek získaných lyofilizací, vhodných k výrobě stabilních suspenzí, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, vyznačující se tím, že se 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony suspendují v přítomnosti kombinace sestávající z alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho polyetylen glykolu v poměru 1:1 až 1:10 jako smáčedla a jako prostředku ke zvýšení viskozity suspenzního prostředku ve vodném suspenzním prostředku a získané suspenze se lyofilizují.

Vynález se týká způsobu výroby suchých látek k výrobě stabilních suspenzí, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony jako účinné látky.

Vodné suspenze, zejména injekční suspenze se steroidními sloučeninami, obsahují obvykle podle H. Suckera, P. Fuchse a P. Speisera, Pharmazeutische Technologie (1978), Verlag G. Thieme Stuttgart, str. 616, jako pomocné suspenzní prostředky například smáčedlo v nízkých, koncentracích, jako například v koncentracích od 0,1 do 0,5 mg/ml polysorbátu nebo 0,15 mg/ml dioktylnatriumsulfosukcinátu, ochranný koloid, jako například natriumkarboxymetylcelulózu nebo metylcelulózu a peptisátor, jako například fosfátový pufr. Jak známo, musí se tyto pomocné látky však dávkovat v rozmezí velmi úzkého rozsahu, aby se zajistila fyzikální stabilita suspenze. Není-li však toto složení v rámci úzkého rozsahu optimální, pak existuje nebezpečí, že jednak dojde k růstu krystalů suspendované účinné látky nebo že suspendovaná účinná látka předčasně sedimentuje a po nějaké době již nelze suspenzi protřepáním učinit homogenní a již neodpovídá ideálním požadavkům, které jsou uvedeny v publikaci Remington, Pharmaceutical Sciences (1980), (A. Osol), str. 1 457.

Existuje tudíž skutečný požadavek připravit stabilní vodnou suspenzi bez shora uvedených nevýhod. Kromě toho existuje požadavek v medicíně připravovat přípravky ve formě kapek, vzhledem k tomu, že v mnoha případech přijímají pacienti snáze kapky než kapsle nebo tablety. Zejména pak se mohou injekčně aplikovatelné suspenze parenterálně aplikovat pacientu v každém stavu.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že je možno získat lyofilizací suché látky k výrobě stabilních suspenzí a stabilní suspenze jako takové, zejména suspenze pro injekce, které obsahují jako účinnou látku 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, přičemž tyto suché látky obsahují jako smáčedlo a ke zvýšení viskozity suspenzního činidla kombinaci sestávající z alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho polyetylglykolu v poměru 1:1 až 1:10.

S překvapením bylo nyní zajištěno, že vzájemný poměr kombinace fosfolipidu a polyetylglykolu má velký význam pro lyofilizací získané suché látky k výrobě stabilních suspenzí.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby suchých látek získaných lyofilizací, vhodných k výrobě stabilních suspenzí, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, vyznačující se tím, že se 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony suspendují v přítomnosti kombinace se távající z alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho polyetylglykolu v poměru 1:1 až 1:10 jako smáčedla a jako prostředku ke zvýšení viskozity suspenzního prostředku ve vodném suspenzním prostředku a získané suspenze se lyofilizují.

Poměr kombinace fosfolipidů a polyetylglykolu se pohybuje zejména v rozmezí od 1:1 do 1:5,0, výhodně však v rozsahu od 1:1 do 1:3,0.

Jako fosfolipidy pro použití podle vynálezu jakožto smáčedla v kombinaci s polyetylglykolem přicházejí v úvahu směsi fosfatidylcholinu, fosfatidyletanolaminu, N-acylfosfatidyletanolaminu nebo fosfatidylinositu, zejména fosfolipidy s podílem fosfatidylcholinu 30 až 98 %.

Používat se mohou například následující komerční produkty:

Ochodní název	Obsah fosfatidylcholinu
Epikuron 145 ^(R)	asi 45 %
Lipoid S45 ^(R)	
Epikuron 170 ^(R)	80 až 85 %
Lipoid E80 ^(R)	

Epikuron 200^(R)
Lipoid S100^(R)

90 až 98 %

Jako vhodné se ukázaly především kombinace různých fosfolipidů.

Důležitý aspekt vynálezu spočívá ve výběru polyetylglykolu, vzhledem k tomu, že bylo zjištěno, že požadovaná stabilita suspenze se dosáhne jen tehdy, použije-li se polyetylglykolu s vyšší molekulovou hmotností. Zvláště dobře reprodukovatelné výsledky se dosáhnou, jestliže se používají výlučně pevné polyetylglykoly s molekulovou hmotností 1 000 až 6 000. Výhodně se pro výrobu suspenzí, které obsahují zejména 4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion, používají polyetylglykoly s molekulovou hmotností 3 000 až 4 000. Použití těchto pevných polyetylglykolů má za následek mírné zvýšení viskozity suspenzního prostředí, což zlepšuje suspendovatelnost účinné látky a kromě toho slouží tyto polyetylglykoly jako skeletotvorný prostředek při následující lyofilizaci (sušení vymrazením). Na trhu se pevné polyetylglykoly s uvedenou molekulovou hmotností nacházejí pod různými označeními, například pod označením Polyglykol nebo Carbowax 1 000^(R), 1 500^(R), 3 000^(R), 4 000^(R) nebo 6 000^(R).

Odborník nemohl předpokládat, že vedle shora uvedeného poměru kombinace fosfolipidu a polyetylglykolu bude mít průměrná molekulová hmotnost tak značný vliv na fyzikální stabilitu suspenze.

Jak již bylo uvedeno, vznikne při použití kombinace obou pomocných látek suspenzní prostředí s mírně zvýšenou viskozitou, ve kterém je účinná látka s různou krystalickou strukturou a koncentrací homogenně dispergovatelná. Zvláštní výhodou tohoto suspenzního prostředí je skutečnost, že se získané suspenze dají lyofilizovat, čímž se popřípadě ještě existující problémy, tj. problémy související se stabilitou, dají snížit na minimum. Lyofilizace se provádí například tak, že se určité množství vyrobené suspenze, naplní obvykle ve vhodné nádobě, jako například o napichovací skleněné ampule, potom se vymrazí při asi -40 °C a potom se lyofilizuje při tlaku 20 až 60 Pa a při konečné teplotě asi 25 až 35 °C.

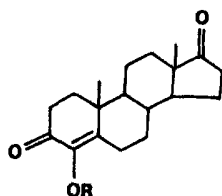
Takto vzniklá suchá látka se před použitím rekonstituje jako suspenze, například před injekcí ve fyziologických roztocích nebo také ve fyziologických roztocích cukrů, jako například v roztoku glukózy nebo v destilované vodě. Krátkým protřepáním vznikne opět homogenní suspenze, která vzhledem k obsahu fosfolipidu neulpívá na stěně nádoby a dá se snadno a úplně vyjmout stříkačkou.

Překvapivě se daří poprvé vyrábět lyofilizací suché látky a z nich rekonstituovatelné suspenze, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, které jsou fyzikálně stálé a vhodné pro injekce.

Předmět předloženého vynálezu obsahuje tudíž také přípravu stabilní injekční suspenze, která se hodí ke zvláštnímu použití jako injekční přípravek. Takto se mohou stabilní suspenze, zejména pro injekční účely, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, výhodně však 4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion, používat jako přípravky pro přímé použití "ready for use".

Suspenze použitelné jako orálně nebo injekčně aplikovatelné přípravky se mohou vždy podle potřeby aplikovat o sobě známými metodami spolu s přísadami obvyklými v galenické farmacii, dále s obvyklými nosnými látkami nebo/a chuť upravujícími prostředky nebo/a konzervačními prostředky nebo/a antioxidačními prostředky orálně nebo parenterálně.

Pro výrobu suchých látek a z nich rekonstituovatelných suspenzí, vhodných po orálně nebo také injekčně aplikovatelné přípravky, lze používat mezi 10 a 1 000 mg, výhodně mezi 50 a 250 mg, účinné látky vzorce I



(I),

v němž

R znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu obsahující 2 až 12 atomů uhlíku.

Jako acylové skupiny přicházejí v úvahu acylové skupiny, které se obvykle používají v chemii steroidů, zejména acetylová skupina, heptanoylová skupina nebo benzoylová skupina.

Účinná látka vzorce I se používá výhodně v mikronisované formě.

Používá-li se účinná látka v mikronisované formě, pak se částice vyskytují o velikosti od 2 do 20 μm , výhodně však se střední velikostí částic od 3 do 6 μm . Mikronisace účinné látky se provádí pomocí ultrazvukového desintegrátoru (například Branson Sonifier) známými postupy (J. Pharm. Sci. 53 (9), 1 040 až 45 (1985)).

Účinná látka vzorce I se používá výhodně v mikronisované formě o velikosti částic 2 až 20 μm , výhodně o průměrné velikosti částic 3 až 6 μm .

Sloučeniny obecného vzorce I jsou již známými látkami. Popisují se jako inhibitory aromatasy, které inhibují přeměnu 4-androsten-3,17-dionu na estrogény na mikrosomech lidské placenty (srov. Endocrinology 100 [1977], 1 684 až 1 695 a americký patentový spis č. 4 235 893). Tyto sloučeniny mohou u krys potlačovat vývoj estrogény podmíněných prsních nádorů.

Dále se v DE-OS 3 339 295 popisuje použití sloučenin vzorce I k profylaxi a terapii hyperplasie prostaty.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Složení suché náplně napichovací ampule (suchá náplň pro lékovky):

4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion,

mikronisovaný	250 mg
Epikuron 170 ^(R)	5 mg
Epikuron 200 ^(R)	45 mg
Carbowax 4 000 ^(R)	150 mg
thiomersal	0,05 mg

Výroba se provádí pod proudem dusíku a za antimikrobiálních podmínek. Do 6,407 g zfiltrovaného a sterilizovaného suspenzního prostředí (17,0 mg Epikuronu 170^(R), 152,5 mg Epikuronu 200^(R), 508,5 mg polyetylenglykolu 4 000^(R)) se přidá 847,5 mg mikronisovaného sterilního 4-hydroxy-4-androsten-3,17-idonu a suspenduje se. K suspenzi se poté přimísí 2,746 g filtrací sterilizovaného roztoku thiomersalu (0,170 mg thiomersalu^(R)). Hodnota pH suspenze se upraví přidáním asi 1 kapky filtrací sterilizovaného 0,1N roztoku hydroxidu sodného na 5,0 až 6,0. Pomocí ultrazvukového desintegrátoru se suspenze homogenizuje (desaglomeruje). Suspenze se pak v množství 2,95 g plní do napichovacích ampulí o obsahu 6 ml. Takto naplněná suspenze v napichovacích ampulích se vymrazí při teplotě -40 °C ve vymrazovacím zařízení a potom se při tlaku 40 Pa a konečné teplotě +35 °C lyofilizuje.

Složení prostředku, který se používá k rekonstituci:

chlorid sodný	18 mg
voda až do	2 ml

Za účelem přípravy přímo upotřebitelné suspenze se pomocí injekční stříkačky přidá do ampule se suchou látkou 2,0 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Po krátkém protřepání vznikne opět homogenní suspenze, která obsahuje 250 mg 4-hydroxy-4-androsten-3,17-dionu.

P ř í k l a d 2

Složení suché náplně napichovací ampule (suchá náplň pro lékovky):

4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion,

mikronisovaný	250,00 mg
Epikuron 200 ^(R)	50,00 mg
Carbowax 4 000 ^(R)	75,00 mg
thiomersal	0,05 mg
askrobylpalmitát	0,005 mg

Za použití příslušně uvedených množství se postupuje jako v případě příkladu 1.

Složení prostředku, který se používá k rekonstituci:

voda pro injekční účely 2 ml

P ř í k l a d 3

Složení suché náplně napichovací ampule:

4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion,

mikronisovaný	500 mg
Epikuron 170 ^(R)	50 mg
Polyglykol 3 000 ^(R)	100 mg
thiomersal	0,05 mg
tokoferol	0,06 mg

Za použití příslušně uvedených množství se jinak postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1.

Složení prostředku, kterého se používá k rekonstituci:

chlorid sodný	22,5 mg
voda pro injekce až do	2,5 ml

P ř í k l a d 4

Složení suché náplně napichovací ampule (suché náplně pro lékovky):

4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion,

mikronisovaný	1 000 mg
Epikuron 170 ^(R)	50 mg

Epikuron 200 (R)	50 mg
polyetylen glykol	300 mg
thiomersal	0,05 mg
tokoferol	0,12 mg

Za použití příslušných množství se jinak postupuje stejným způsobem jako je popsán v příkladu 1.

Složení prostředku, kterého se používá k rekonstituci:

glukóza	250,0 mg
voda pro injekce až do	5 ml

P ř í k l a d 5

Příprava mikrokrystalů:

250 mg 4-hydroxy-4-androsten-3,17-dionu se rozpustí v 7,5 ml acetonu. Tento roztok se v ultrazvukovém desintegrátoru smísí s 75 ml vody. Vyloučené mikrokrystaly účinné látky, tj. 4-hydroxy-4-androsten-3,17-dionu se oddělí filtrací a na filtru se promyjí dvakrát vždy 10 ml vody. Promyté mikrokrystaly se vysuší při teplotě 40 °C a při tlaku vyšším než 10 000 Pa.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby suchých látek získaných lyofilizací, vhodných k výrobě stabilních suspenzí, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, vyznačující se tím, že se 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony suspendují v přítomnosti kombinace sestávající z alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho polyetylen glykolu v poměru 1:1 až 1:10 jako smáčedla a jako prostředku ke zvýšení viskozity suspenzního prostředku ve vodném suspenzním prostředku a získané suspenze se lyofilizují.

2. Způsob výroby suchých látek, které obsahují 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako smáčedla a jako prostředku ke zvýšení viskozity suspenzního prostředku používá kombinace sestávající z alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho polyetylen glykolu v poměru 1:1 až 1:5.

3. Způsob výroby suchých látek podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako smáčedla a jako prostředku ke zvýšení viskozity suspenzního prostředku používá kombinace sestávající z alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho polyetylen glykolu v poměru 1:1 až 1:3.

4. Způsob výroby suchých látek podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako polyetylen glykolu používá pevného polyetylen glykolu.

5. Způsob výroby suchých látek podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako polyetylen glykolu používá pevného polyetylen glykolu o molekulové hmotnosti 1 000 až 6 000.

6. Způsob výroby suchých látek, které obsahují 4-hydroxy-4-androsten-3,17-dion, podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako polyetylen glykolu používá pevného polyetylen glykolu o molekulové hmotnosti 3 000 až 4 000.

7. Způsob výroby suchých látek podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony používají v mikronisovaném stavu.

8. Způsob výroby suchých látek s obsahem 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-dionů v mikronisované formě, o velikosti částic 2 až 20 μm , vyznačující se tím, že se 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony mikronisují.

9. Způsob výroby suchých látek s obsahem 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-dionů v mikronisované formě, o velikosti částic 3 až 6 μm , vyznačující se tím, že se 4-hydroxy- nebo 4-acyloxy-4-androsten-3,17-diony mikronisují.