



**NORGE**

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) № 157765

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 K 31/545

(83)

(21) Patentsøknad nr. 813309

(22) Inngivelsesdag 29.09.81

(24) Løpedag 29.09.81

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 02.04.82

(44) Utlegningsdag 08.02.88

(71)(73) Søker/Patenthaver **SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED**, (72) Oppfinner  
15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, YOSHIYA YAMAHIRA, Kuwatacho, Ibaraki-shi,  
**YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.**, YOSHIKO OKUZAWA, Nishinomiya-shi,  
5-1, Nihonbashi-2-chome, Chuo-ku, KEIJI FUJIOKA, Kuwatacho, Ibaraki-shi,  
Tokyo, SHIGEJI SATO, Ibaraki-shi,  
Japan. REIMEI ISHIKAWA, Sakado-shi,  
Japan.

(74) Fullmektig Siv.ing. Lars Brevig,  
Bryns Patentkontor Å/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 01.10.80, JP, nr. 137939/80.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV ET  
ANTIMIKROBIELT PREPARAT.**

(57) Sammendrag

Antimikrobielt preparat av D-7-[ $\alpha$ -(4-hydroksy-6-metyl-  
nikotinamido)-4-hydroksyfenylacetamido]-3-(1-metyl-  
tetrazol-5-yl)tiometyl- $\Delta^3$ -cefem-4-natriumkarboksylat  
(i det følgende betegnet "forbindelse A") med for-  
bedret stabilitet. Dette preparat omfatter en  
mikrobielt effektiv mengde av forbindelse A og en  
stabilisator valgt fra klassen bestående av benzo-  
syre, natriumbenzoat og nikotinamid. Det beskrives  
også en fremgangsmåte for å øke stabiliteten til  
nevnte preparat hvorved man tilsetter den angitte  
stabilisator til en vandig oppløsning av forbindelse  
A og frysetørker det således oppnådde materiale.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 3929779, forside, spalte 7, 3856785 forside og eks. 32,  
3846417 forside og eks. 6.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåte for fremstilling av et antimikrobielt preparat.

5 Mer spesielt angår oppfinnelsen fremstilling av et forbedret antimikrobielt preparat av D-7-[ $\alpha$ -4-hydroksy-6-metylnikotinamido)-4-hydroksyfenylacetamido]-3-(1-metyltetrazol-5,yl)tiometyl- $\Delta^3$ -cefem-4-natriumkarboksylat (i det følgende betegnet "forbindelse A").

10 Forbindelse A har nylig blitt utviklet og blitt kjent som et antimikrobielt middel.

15 For administrasjonen av forbindelse A ved injeksjon blir vanligvis en injiserbar oppløsning av forbindelsen friskt fremstilt ved oppløsning av pulverformig eller frysetørket forbindelse A i en passende oppløsning slik som injiserbart, destillert vann. Det er imidlertid funnet at forbindelse A er ustabil selv i frysetørket form, og at den taper antimikrobiell virkning ved lagring ved romtemperatur i lengre tidsrom eller under strenge betingelser.

20 For å forbedre stabiliteten til det antimikrobielle preparat av forbindelse A har man nøye studert og funnet at et forbedret antimikrobielt preparat av forbindelse A med øket stabilitet kan oppnås ved frysetørking av en injiserbar vandig oppløsning av forbindelse A til hvilken benzoesyre, natriumbenzoat eller nikotinamid er tilsatt.

30 Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebragt en fremgangsmåte for fremstilling av et tørt, eventuelt pulverformig, antimikrobielt preparat av D-7-[ $\alpha$ -(4-hydroksyfenylacetamido)-3-(1-metyltetrazol-5-yl)tiometyl- $\Delta^3$ -cefem-4-natriumkarboksylat (i det følgende betegnet "forbindelse A") med forbedret stabilitet, og denne fremgangsmåten er kjenne-

35 tegnet ved at man oppløser forbindelse A og en stabilisator valgt fra klassen bestående av benzoesyre, natriumbenzoat og nikotinamid i en injiserbar oppløsning, innstiller oppløsningsens pH-verdi til en pH-verdi i området 6-9, og frysetørker

157765

2

oppløsningen, idet mengden av stabilisator er 50-200 mg pr. 1 g virkningsenhet av forbindelse A.

5 Med den benyttede betegnelse "1 g virkningsenhet" menes en enhetsmengde som er ekvivalent med 1 g av den rene frie karboksylsyreformen av forbindelse A når det gjelder å ut-  
øve antimikrobiell aktivitet mot *S. Subtilis* ATCC 6633. Vanligvis blir 0,5-2 g virkningsenheter av forbindelse A administrert ved injeksjon til en voksen person en eller flere  
10 ganger daglig. pH-verdien til den vandige oppløsning av forbindelse A som skal frysetørkes, er som nevnt i området fra pH 6 til pH 9, fortrinnsvis pH 6,5 til pH 8,5. For regule-  
ring av pH-verdien kan man benytte fosfater slik som natrium-  
fosfat eller natriumhydrogenfosfat, eller en farmasøytisk  
15 akseptabel bufferoppløsning slik som fosfatbufferoppløsning, og natriumhydroksyd og saltsyre kan også benyttes for en ytter-  
ligere liten justering.

20 Konsentrasjonen av forbindelse A i den vandige oppløsning som skal frysetørkes, kan variere over et temmelig bredt område. En mengde på 10 vekt/vol-% - 20 vekt/vol-% av den vandige oppløsning av forbindelse A er imidlertid hensiktsmessig og praktisk i bruk.

25 Selve frysetørkeprosessen utføres ved hjelp av konvensjonelle teknikker ifølge oppfinnelsen. Det fremstilte forbedrede preparat har en betydelig forøket stabilitet sammenlignet med et konvensjonelt preparat av forbindelse A, som vist i eksempel 1 nedenfor.

30 Følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse.

#### Eksempel 1

35 Forbindelse A (1 g virkningsenhet) ble blandet med hver av stoffene natriumbenzoat, nikotinamid, natriumsalt av EDTA og natriumtiosulfat i de i nedenstående tabell angitte mengder, og hver av de resulterende blandinger av forbindelse A (1 g virkningsenhet) alene ble oppløst i hver av flere 0,1 mM

157765

3

fosfatbufferoppløsninger, som deretter ble innstilt til pH 7,5 med en liten mengde natriumhydroksyd og saltsyre.

5 Etter sterilisering av oppløsningene ved å føre dem gjennom et bakteriefilter ble oppløsningene helt over i flere små flasker (25 ml i volum) og frysetørket.

De således oppnådde frysetørkede preparater av forbindelse A ble holdt ved 50°C i 4 uker eller 12 uker, og de resterende 10 mengder av forbindelse A i preparatene ble målt. Resultatene er gitt i nedenstående tabell.

15

20

25

30

35

157765

4

TABELL

5	Stabilisator (mengde)	Resterende mengde av forbindelse A (%)		
		Ved be- gynnelsen	Etter 4 uker	Etter 12 uker
	Natriumbenzoat (200 mg)	100	96	90
10	Natriumbenzoat (100 mg)	100	96	91
	Natriumbenzoat (75 mg)	100	95	89
15	Natriumbenzoat (50 mg)	100	95	90
	Natriumbenzoat (25 mg)	100	92	86
20	Nikotinamid (100 mg)	100	95	88
	Ingen	100	88	79
25	Natriumsalt av EDTA (2 mg)	100	90	-
	Natriumtiosulfat (100 mg)	100	88	-

30 Eksempel 2

Preparater av 0,5 g virkningsenhet av forbindelse A ble fremstilt på følgende måte:

35 Ti deler av g virkningsenheten av forbindelse A og en vektdel natriumbenzoat ble oppløst i injiserbart, destillert vann.

Oppløsningen ble justert til ca. pH 7 med små mengder natriumhydroksyd og saltsyre og sterilisert ved å føre den gjennom et bakteriefilter.

Hver 4 ml av den resulterende oppløsning inneholdene 0,5 g virkningsenhet av forbindelse A ble helt i hver av flere små flasker (volum 18 ml) og frysetørket for dannelsen av preparater av forbindelse A med forbedret stabilitet.

5

#### Eksempel 3

Preparater av 1 g virkningsenhet av forbindelse A ble fremstilt på følgende måte:

10 10 000 deler av g virkningsenhet av forbindelse A, 312 vektdeler natriumfosfat og 1000 vektdeler natriumbenzoat ble oppløst i injiserbart, destillert vann, og oppløsningen ble jusert til ca. pH 7,5 med små mengder natriumhydroksyd og saltsyre, og sterilisert ved å føre den gjennom et bakterie-  
15 filter.

Hver 8 ml av den resulterende oppløsning som inneholdt 1 g virkningsenhet av forbindelse A ble helt i hver av flere små flasker (volum 25 ml) og frysetørket for oppnåelse av  
20 preparater av forbindelse A med forbedret stabilitet.

#### Eksempel 4

Preparater av 2 g virkningsenhet av forbindelse A ble fremstilt på følgende måte:

25

10 deler av g virkningsenhet av forbindelse A og 1 vektdel nikotinamid ble oppløst i injiserbart, destillert vann. Oppløsningen ble innstilt til ca. pH 7 med små mengder natriumhydroksyd og saltsyre og sterilisert ved å føre den  
30 gjennom et bakteriefilter.

Hver 16 ml av den resulterende oppløsning inneholdende 2 g virkningsenhet av forbindelse A ble helt i hver av flere små flasker (volum 35 ml) og frysetørket for oppnåelse av  
35 preparater av forbindelse A med forbedret stabilitet.

#### Eksempel 5

Preparater av 1 g virkningsenhet av forbindelse A ble frem-

157765

6

stilt på følgende måte:

1000 deler av g virkningsenhet av forbindelse A, 10 vekt-  
deler natriumfosfat, 48 vektdeler natriumhydrogenfosfat og  
5 75 vektdeler natriumbenzoat ble oppløst i injiserbart,  
destillert vann. Oppløsningen ble innstilt til pH 7 med  
små mengder natriumhydroksyd og saltsyre og sterilisert  
ved å føre den gjennom et bakteriefilter.

10 Hver 8 ml av den resulterende oppløsning inneholdende 1 g  
virkningsenhet av forbindelse A ble fordelt på flere små  
flasker (volum 25 ml) og frysetørket for oppnåelse av pre-  
parater av forbindelse A (1 g virkningsenhet) med forbedret  
stabilitet.

15

Eksempel 6

Preparater av 1 g virkningsenhet av forbindelse A ble frem-  
stilt på følgende måte:

20 20 deler av g virkningsenhet av forbindelse A, 1 vektdel  
natriumhydrogenfosfat, og 1 vektdel benzosyre ble oppløst i  
injiserbart, destillert vann. Oppløsningen ble innstilt til  
ca. pH 8 med 0,2N NaOH vandig oppløsning og sterilisert ved  
å føre den gjennom et bakteriefilter.

25

Hver 8 ml av den resulterende oppløsning inneholdende 1 g  
virkningsenhet av forbindelse A ble fordelt på flere små  
flasker (volum 25 ml) og frysetørket for oppnåelse av pre-  
parater av forbindelse A med forbedret aktivitet.

30

35

P a t e n t k r a v  
-----

5 Fremgangsmåte for fremstilling av et tørt  
eventuelt pulverformig antimikrobielt preparat av D-7-  
[ $\alpha$ -(4-hydroksy-6-metylnikotinamido)-4-hydroksyfenyl-  
acetamido]-3-(1-metyltetrazol-5-yl)tiometyl- $\Delta^3$ -cefem-  
10 4-natriumkarboksylat (i det følgende betegnet "forbindelse  
A") med forbedret stabilitet, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at man oppløser forbindelse A og en stabilisator  
valgt fra klassen bestående av benzoesyre, natriumbenzoat  
og nikotinamid i en injiserbar oppløsning, innstiller pH-  
15 verdi til en pH-verdi i området 6-9, og frysetørker opp-  
løsningsen, idet mengden av stabilisator er 50-200 mg. pr.  
1 g virkningsenhet av forbindelse A.

20

25

30

35