



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201251**

Nederland

⑲ NL

---

⑤4 **Materiaalsamenstelling die een gelyofiliseerd preparaat van een penicillinederivaat omvat.**

⑤1 Int.Cl<sup>3</sup>: A61K31/43, A61K9/14.

⑦1 Aanvrager: American Cyanamid Company te Wayne, New Jersey, Ver. St. v. Am.

⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.  
Vereenigde Octrooibureaux  
Nieuwe Parklaan 107  
2587 BP 's-Gravenhage.

---

②1 Aanvraag Nr. 8201251.

②2 Ingediend 25 maart 1982.

③2 Voorrang vanaf 26 maart 1981.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 247586 .

⑥2 - -

---

④3 Ter inzage gelegd 18 oktober 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Materiaalsamenstelling die een gelyofiliseerd preparaat van een penicillinederivaat omvat.

De uitvinding heeft betrekking op een farmaceutische materiaal-samenstelling, in het bijzonder een doseringseenheid in parenterale vorm van het penicillinederivaat 6-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)-2-fenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo  
5 [3.2.0]heptaan-2-carbonzuur, natriumzout (verder natriumpiperacilline genoemd), dat beschreven is in het Amerikaanse octrooischrift 4.112.090 (Toyama Chemical Co.) waarin zijn bruikbaarheid als antibacterieel-middel wordt vastgesteld. De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werkwijze voor het maken van deze parenterale doseringseenheid.

10 De conventionele procedure voor het bereiden van een gelyofiliseerde parenterale doseringsvorm van een penicillinederivaat omvat de bereiding van een 200 mg/ml waterige oplossing van het derivaat, het brengen van de oplossing in een flesje in een hoeveelheid van 5 ml per flesje, en het daarna lyofiliseren van de inhoud; waarbij de ge-  
15 droogde koek 1 gram van het derivaat representeert. Wanneer de arts gereed is om het geneesmiddel toe te dienen, reconstitueert hij het flesje met 3,3 ml water of een ander geschikt parenteraal verdunnings-middel. Het penicillinederivaat verdringt 0,7 ml verdunningsmiddel per gram derivaat. Het uiteindelijke produkt is derhalve 4,0 ml gereconsti-  
20 tueerd derivaat met een concentratie van 250 mg/ml. De arts haalt dan de geschikte hoeveelheid oplossing uit het flesje met behulp van een spuit en dient de geschikte dosis aan de patiënt toe.

De moeilijkheid met de bovengenoemde parenterale samenstelling is dat de arts 4 ml oplossing per 1 gram dosis moet toedienen. Piperacilline is evenals vele penicillinederivaten hypertonisch en veroorzaakt derhalve inherent pijn bij intramusculaire injectie. Verder is de doseringsgrens voor injectie in de arm ongeveer 2 ml, omdat het spierstelsel eenvoudigweg grotere interstitiele volumes niet zal tolereren. De 4 ml dosering volgens de stand der techniek noodzaakt derhalve tot  
30 het gebruik van de minder geschikte procedure van het geven van injecties in de billen. Zelfs met injectie in de billen betekent de grote dosering van 4 ml dat de distributietijd wordt vergroot.

Het doel van de uitvinding is om een parenterale doserings-eenhedsvorm van piperacilline en soortgelijke penicillinederivaten te  
35 verschaffen waardoor het injectievolume wordt verminderd ten opzichte van het bekende volume door een meer geconcentreerd eindprodukt te

verschaffen.

De moeilijkheid bij het bereiden van een geconcentreerd gereconstitueerd preparaat van een gelyofiliseerd penicillinederivaat is dat de reconstitutietijd toeneemt met een toename van de concentratie van het eindprodukt. Bij een eindproduktconcentratie van 400 mg/ml kan de reconstitutietijd wel verscheidene minuten onder continu schudden bedragen. De tijd die vereist is voor het reconstitueren van dergelijke produkten heeft geleid tot een afraden van een gebruik met als resultaat dat meer verdunde preparaten worden gebruikt, met al de daaraan bovenbeschreven nadelen.

Een ander doel volgens de uitvinding is derhalve om een gelyofiliseerde parenterale doseringseenheidsvorm van piperacilline en soortgelijke penicillinederivaten te verschaffen welke een zeer geconcentreerd maar gemakkelijk gereconstitueerd eindprodukt geeft.

De parenterale doseringseenheid volgens de onderhavige uitvinding omvat een losse, donzig geëxpandeerde koek van een gelyofiliseerd penicillinederivaat, in het bijzonder het derivaat 6-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-fenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptaan-2-carbonzuur, natriumzout dat boven gedefinieerd is als natriumpiperacilline. De term "geëxpandeerde koek" betekent een gelyofiliseerde koek die een groter volume inneemt dan het volume dat beslagen wordt door de "standaard koek" volgens de stand der techniek.

Het penicillinederivaat wordt opgelost in water in een concentratie van 125 mg/ml. Acht milliliter van deze oplossing wordt vervolgens gebracht in een flesje tot een totale hoeveelheid van 1 gram penicillinederivaat per flesje. De flesjes worden gekozen op hun geschiktheid om de lyofilisatieprocedure te doorstaan en op hun vermogen tot het aanvaarden van een geschikte stop waardoor verwijdering van de inhoud met behulp van een spuit mogelijk is.

Het penicillinederivaat wordt daarna bevroren en gelyofiliseerd in het flesje volgens aan de deskundigen welbekende standaardprocedures. Gedurende de lyofilisatietrap behoudt de gevriesdroogde koek het volume van de dosis ingebrachte vloeistof en vormt hij een kristallijne massa met losse structuur welke onder een negatieve druk is afgedicht. Omdat het volume van de vloeistofvulling 8 ml is, is de gelyofiliseerde koek veel groter en losser ("geëxpandeerde koek") dan de 5 ml koek volgens de stand der techniek. Na lyofilisatie worden de flesjes afgesloten met

8201251

geschikte tussenschotten met verenigbaarheid voor spuiten.

Wanneer de arts gereed is om een dosis toe te dienen, reconstitueert hij de gelyofiliseerde koek met 2,5 ml van een geschikt verdunningsmiddel. Voorbeelden van geschikte verdunningsmiddelen zijn bijvoorbeeld water of lidocaïne hydrochloride, een lokaal anestheticum dat kan worden toegevoegd om de inherente pijn van de injectie die te wijten is aan de hypertonische aard van penicillinederivaten zoals piperacilline tegen te gaan. De tijd die nodig is om 1 gram gelyofiliseerd derivaat te reconstitueren is onder schudden ongeveer 35 seconden.

10 Het eindprodukt geeft 2,5 ml waarvan een 400 mg/ml oplossing van het gewenste penicillinederivaat, en een injectiedosis van 2,5 ml/gram in vergelijking tot 4 ml/gram dosis volgens de stand der techniek.

De bovenstaand beschreven werkwijze kan worden gemodificeerd om een grotere of kleinere hoeveelheid eindprodukt te verkrijgen door de hoeveelheid van 125 mg/ml vloeistofvulling die in de flesjes is gebracht voor de lyofilisatie evenredig te verhogen of te verlagen, en door de hoeveelheid verdunningsmiddel die nodig is om het eindprodukt te reconstitueren tot een eindconcentratie van 400 mg/ml evenredig te verhogen of te verlagen.

20 De bovenstaand beschreven werkwijze kan ook worden gemodificeerd tot het gebruik van een vloeistofvullingconcentratie van meer of minder dan 125 mg/ml, hoewel dit minder succesvol is. Bij hogere vloeistofvullingconcentraties stijgt de dichtheid van de gelyofiliseerde koek en stijgt tevens de reconstitutietijd die nodig is om het penicillinederivaat te doen oplossen in een concentratie van 400 mg/ml, maar in een naar verhouding sterk afwijkende mate. Wanneer bijvoorbeeld de vloeistofvullingconcentratie met 15 % wordt vergroot, stijgt de reconstitutietijd met meer dan 100 %. Zie voorbeeld III. Anderzijds kunnen geringere vloeistofvullingconcentraties worden gebruikt maar hoe lager

25 de vloeistofvullingconcentratie is, des te groter is het vloeistofvullingsvolume dat vereist is om een bepaalde hoeveelheid gelyofiliseerd derivaat te verschaffen en des te groter het lyofilisatieflesje moet zijn. Wanneer een meer verdunde vloeistofvullingconcentratie wordt gebruikt en een zeer groot flesje nodig is om het naar verhouding

30 grotere vereiste vullingsvolume te bevatten, zal het eindprodukt na reconstitutie tot 400 mg/ml slechts een betrekkelijk klein deel van het totale volume van het flesje in beslag nemen. Om praktische redenen dient de vullingconcentratie in een gebied van 100 - 135 mg/ml te

liggen, waarbij een concentratie van ongeveer 125 mg/ml de voorkeur heeft.

De uitvinding wordt aan de hand van de niet beperkende voorbeelden nader toegelicht.

Voorbeeld I.

5 Bepaling van de optimale concentratie van het eindprodukt - 2 g/flesje.

Men loste 6-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-fenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptaan-2-carbonzuur, natriumzout op in water tot een eindconcentratie van 200 mg/ml. Men bracht 10 ml van deze oplossing in elk van vijf flesjes en lyofiliseerde volgens standaardmethoden. Elk van deze gelyofiliseerde koeken werd daarna gereconstitueerd met een verschillende hoeveelheid water om een reeks eindconcentraties van natriumpiperacilline te verkrijgen waarbij rekening werd gehouden met het feit dat elke gram natriumpiperacilline 0,7 ml water verdringt. Deze produkten werden 15 volgens standaardprocedures op pH, dichtheid en viscositeit onderzocht. De oplostijd werd gemeten door de flesjes die de gelyofiliseerde koek bevatten en het reconstitutiewater met de hand te schudden en de tijd te meten die nodig was voor het in oplossing gaan van het natriumpiperacilline. De bruikbaarheid van een spuit werd eveneens beoordeeld 20 door de tijd te meten die nodig was om 1 ml eindprodukt uit een flesje te verwijderen. De resultaten waren als volgt:

| Monster | hoeveelheid reconstitutie-water in ml | eindvolume * | eind-concentratie (mg/ml) | gemiddelde oplos-tijd (min.) | pH   | dichtheid | viscositeit (cps) | sputtbbruikbaarheid ** |            |
|---------|---------------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|------|-----------|-------------------|------------------------|------------|
|         |                                       |              |                           |                              |      |           |                   | kaliber 26             | kaliber 21 |
| 1       | 8,6                                   | 10           | 200                       | 0,5                          | 5,87 | 1,072     | 2,6               | goed                   | goed       |
| 2       | 6,6                                   | 8            | 200                       | 0,5                          | 5,95 | 1,090     | 3,8               | goed                   | goed       |
| 3       | 3,6                                   | 5            | 400                       | 2,0                          | 6,09 | 1,141     | 16,2              | redelijk               | goed       |
| 4       | 2,6                                   | 4            | 500                       | 5,75                         | 6,16 | 1,173     | 65                | slecht                 | redelijk   |
| 5       | 1,93                                  | 3,33         | 600                       | 25-30                        | 6,27 | 1,206     | 314               | slecht                 | slecht     |

x elke gram natriumpiperacilline verdringt 0,7 ml water

xx sputtbbruikbaarheidsproef: goed = 5 - 15 sec. om 1 ml te verwijderen

redelijk = 20 - 30 sec. om 1 ml te verwijderen

slecht = >1 min. om 1 ml te verwijderen

8201251

Voorbeeld II.

Bepaling van de optimale concentratie van het eindprodukt - 1 g/flesje.

Volgens de procedure van voorbeeld I werden elk van 5 flesjes gevuld met 5 ml van een 200 mg/ml oplossing van natriumpiperacilline en gelyofiliseerd om 1 gram/flesje te verkrijgen. De flesjes werden daarna zoals boven verdund en dezelfde proeven werden uitgevoerd. De resultaten waren als volgt:

| Monster | hoeveelheid<br>reconstitutie-<br>water in ml | eindvolume * | eind-<br>con-<br>cen-<br>tratie<br>(mg/ml) | gemid-<br>delde<br>oplos-<br>tijd<br>(min.) | pH   | dicht-<br>heid | vis-<br>cosi-<br>teit<br>(cps) | spuitbaarheid |               |
|---------|----------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------|----------------|--------------------------------|---------------|---------------|
|         |                                              |              |                                            |                                             |      |                |                                | kaliber       | 26 kaliber 21 |
| 1       | 4,3                                          | 5            | 200                                        | 0,75                                        | 5,83 | 1,073          | 2,6                            | goed          | goed          |
| 2       | 3,3                                          | 4            | 250                                        | 0,75                                        | 5,92 | 1,090          | 3,8                            | goed          | goed          |
| 3       | 1,8                                          | 2,5          | 400                                        | 2,75                                        | 6,07 | 1,141          | 16,2                           | redelijk      | goed          |
| 4       | 1,3                                          | 2,0          | 500                                        | 8,5                                         | 6,16 | 1,175          | 65                             | slecht        | redelijk      |
| 5       | 0,97                                         | 1,67         | 600                                        | 25-30                                       | 6,26 | 1,208          | 317                            | slecht        | slecht        |

\* elke gram natriumpiperacilline verdringt 0,7 ml water

\* \* spuitbaarheidspreef: goed : 5 - 15 sec. om 1 ml te verwijderen

redelijk : 20 - 30 sec. om 1 ml te verwijderen

slecht : >1 min. om 1 ml te verwijderen

Gebaseerd op de drastische toename van de oplostijd en de dichtheid en de drastische afname van de spuitbruikbaarheid tussen de 400 en 500 mg/ml niveaus in de voorbeelden 1 en 2, werd geconcludeerd dat 400 mg/ml de voor gebruik meest praktische reconstitutieconcentratie vormt.

Voorbeeld III.

Verhouding tussen vullingconcentratie en reconstitutietijd.

Natriumpiperacilline werd bereid in vier afzonderlijke concentraties van 200, 166,7, 142,9, en 125 mg/ml door verdunning met water. Een geschikte hoeveelheid van elke vloeistofvullingconcentratie voor het verkrijgen van 1 gram natriumpiperacilline werd gebracht in een reeks van 4 flesjes en gelyofiliseerd. Na lyofilisatie werd elke 1 gram koek gereconstitueerd met 1,8 ml water tot een eindvolume van 2,5 ml met een concentratie van 400 mg/ml. De reconstitutietijd werd gemeten en de resultaten waren als volgt:

| Monster | vullingsconcentratie (mg/ml) | hoeveelheid vulling per flesje in ml | Reconstitutie |                          | gemiddelde reconstitutietijd |
|---------|------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------|------------------------------|
|         |                              |                                      | ml water *    | eindconcentratie (mg/ml) |                              |
| 1       | 200                          | 5                                    | 1,8           | 400                      | 1 min. 42 sec.               |
| 2       | 166,7                        | 6                                    | 1,8           | 400                      | 1 min. 16 sec.               |
| 3       | 142,9                        | 7                                    | 1,8           | 400                      | 36 sec.                      |
| 4       | 125                          | 8                                    | 1,8           | 400                      | 15 sec.                      |

\* elke gram natriumpiperacilline verdringt 0,7 ml water.

Voorbeeld IV.

De volgende tabel geeft de hoeveelheid vloeistofvulling van een 125 mg/ml oplossing die nodig is om een gelyofiliseerd produkt te geven dat na reconstitutie een 400 mg/ml eindconcentratie heeft, met ruimte voor USP overmaat:

|   | hoeveelheid<br>per flesje<br>volgens het<br>etiket (g) | hoeveelheid<br>oplossing<br>van 125<br>in ml | werkelijke<br>hoeveelheid<br>per flesje<br>in mg | aantal ml voor<br>reconstitutie<br>tot 400 mg/ml<br>x | eindconcentratie **<br>(mg/ml) |
|---|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 5 | 1                                                      | 8,64                                         | 1,080                                            | 2,0                                                   | 400                            |
|   | 2                                                      | 17,28                                        | 2,160                                            | 4,0                                                   | 400                            |
|   | 3                                                      | 25,92                                        | 3,240                                            | 6,0                                                   | 400                            |
|   | 4                                                      | 34,24                                        | 4,280                                            | 7,8                                                   | 400                            |
|   | 6                                                      | 50,56                                        | 6,320                                            | 11,6                                                  | 400                            |

10 \* elke gram natriumpiperacilline verdringt 0,7 gram water

\*\* eindconcentratie biedt ruimte voor USP overmaat om te compenseren  
voor spuitspel en in het flesje achtergebleven produkt

C O N C L U S I E S:

1.      Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutische parenterale doseringseenheid welke een gelyofiliseerd penicillinederivaat omvat, met het kenmerk, dat
  - a) een oplossing wordt bereid van het penicillinederivaat in water met  
5      een concentratie van ongeveer 125 mg/ml;
  - b) de oplossing tot de gewenste hoeveelheid in een houder wordt gebracht en
  - c) het penicillinederivaat in de houder wordt bevroren en gelyofiliseerd, waarbij een licht, donzig gelyofiliseerd produkt wordt verkregen dat bij  
10      reconstitutie tot een concentratie van ongeveer 400 mg/ml met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel snel en volledig in oplossing zal gaan.
2.      Produkt, verkregen onder toepassing van de werkwijze volgens conclusie 1.
- 15      3.      Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het penicillinederivaat 6-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-fenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptaan-2-carbonzuur, natriumzout is.
- 20      4.      Produkt volgens conclusie 2, zijnde een gelyofiliseerde parenterale doseringseenheid welke 6-[2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-fenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptaan-2-carbonzuur, natriumzout omvat.