
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8901432**

Nederland

⑲ **NL**

⑤4 **Bij koelkasttemperatuur stabiele waterige folinaatoplossing, alsmede werkwijze ter bereiding daarvan.**

⑤1 Int.Cl⁵.: A61K 31/525, A61K 47/00, A61K 9/08, C07D 475/08.

⑦1 Aanvrager: Pharmachemie B.V. te Haarlem.

⑦4 Gem.: Ir. G.H. Boelsma c.s.
Octrooibureau Polak & Charlouis
Laan Copes van Cattenburch 80
2585 GD 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8901432.

②2 Ingediend 6 juni 1989.

③2 --

③3 --

③1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 2 januari 1991.

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

Korte aanduiding: Bij koelkasttemperatuur stabiele waterige folinaat-oplossing, alsmede werkwijze ter bereiding daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op een bij koelkasttemperatuur stabiele waterige folinaatoplossing.

Folinezuur is een metaboliet van folzuur en is de actieve vorm, waarin folzuur in het lichaam wordt omgezet. Deze omzetting wordt geremd 5 door sommig cytostatica, zoals methotrexaat. Om dit tegen te gaan is het nodig folinezuur toe te dienen en de farmaceutisch toe te dienen vorm van het folinezuur is het calciumfolinaat.

Het calciumfolinaat wordt gewoonlijk per infuus of injectie toegediend en het wordt steeds hoger gedoseerd. Derhalve bestaat er vraag 10 naar meer geconcentreerde oplossingen. Calciumfolinaat is bij kamertemperatuur goed oplosbaar, maar is dan niet stabiel en kan derhalve niet voldoende lang bewaard worden. Bij koelkasttemperatuur, waarbij het veel stabiel is, kunnen geen hoge concentraties bereid worden. Bij de normale koelkasttemperatuur van 4°C kan bij 15 mg/ml al uitkristalliseren 15 optreden en als de koelkast toevallig wat koud is afgesteld en een temperatuur van omstreeks 0°C heeft, kan dit al bij 12 mg/ml plaats hebben. Er bestaat derhalve behoefte aan een bij koelkasttemperatuur stabiele, d.w.z. bij die temperatuur niet uitkristalliserende, waterige folinaat-oplossing.

20 Gevonden werd nu, dat veel hogere concentraties folinaat in de oplossing kunnen worden opgenomen zonder risico voor uitkristalliseren in de koelkast, wanneer men het calcium complexeert.

De uitvinding verschaft derhalve een bij koelkasttemperatuur stabiele waterige folinaatoplossing, die folinaationen en gecomplexeerde 25 calciumionen en eventueel vrije calciumionen in een totale hoeveelheid van meer dan 12 mg/ml en daarnaast anionen van complexvormend middel voor calcium bevat. Men kan zo oplossingen bereiden, die in de koelkast bewaard kunnen worden en zelfs 50 mg/ml folinaat bevatten. Als men ze bij kamertemperatuur wil bewaren, waarbij de bewaartijd natuurlijk veel 30 korter is, kan men zelfs tot een maximum van 100 à 120 mg/ml komen.

Het maximale effect van het complexvormende middel wordt natuurlijk bereikt, wanneer men dit in een molair equivalente hoeveelheid t.o.v. het calciumfolinaat toevoegt. Op zichzelf is er geen bezwaar tegen meer van het complexvormende middel te gebruiken, mits dit verder 35 geen nadelige bijwerkingen heeft, maar voordelen worden van een dergelijke grotere hoeveelheid uiteraard niet verkregen.

Men kan in principe ieder complexvormend middel van calcium ge-

bruiken, dat voor therapeutische toediening toelaatbaar is. Het middel, dat de voorkeur verdient en in de eerste plaats in aanmerking komt is ethyleendiaminetetraazijnzuur (EDTA) in de vorm van het di- of tetranatriumzout. Het resultaat van de toepassing hiervan is derhalve, dat de verkregen oplossing als kationen natriumionen, gecomplexeerde calciumionen en eventueel vrije calciumionen en als anionen folinaationen en ethyleendiaminetetraacetaationen bevat. Kortgezegd wordt het calcium derhalve geheel of gedeeltelijk uitgewisseld tegen natrium. Dit heeft geen effect op de werking, omdat het folinezuur de werkzame stof is.

10 Het geschikte pH-traject van de oplossing is hetzelfde als van minder geconcentreerde oplossingen zonder complexvormend middel, d.w.z. in het algemeen 4,0-8,8, bij voorkeur 5,5-8,8 en in het bijzonder 6-8. Een complexvormend middel als EDTA heeft weinig of geen invloed op de stabiliteit van de verkregen oplossing.

15 De onderstaande, niet-beperkende voorbeelden lichten de uitvinding toe.

Voorbeeld I

Men bereidt een oplossing, die per ml de volgende bestanddelen bevat:

20	watervrij calciumfolinaat	27,01 mg
	(overeenkomend met 25 mg folinezuur)	
	dinatrium-EDTA-2H ₂ O	19,67 mg
	water voor injectie	1,0 ml

25 De verkregen oplossing heeft een pH van 7,8.

Voorbeeld II

Men bereidt een oplossing, die per ml het volgende bevat:

	watervrij calciumfolinaat	27,01 mg
	(overeenkomend met 25 mg folinezuur)	
30	dinatrium-EDTA-2H ₂ O	5,08 mg
	water voor injectie	1,0 ml

De verkregen oplossing heeft een pH van 7,8.

De oplossingen van beide voorbeelden kunnen door toevoeging van NaCl isotonisch gemaakt worden.

Zoals uit voorbeeld II blijkt, geeft toevoeging van natrium EDTA in een hoeveelheid van ca. 25% van de molair equivalente hoeveelheid reeds een oplossing, die belangrijk meer dan 20 mg/ml folinaat bevat. Deze oplossing kristalliseert in de koelkast niet uit, zoals proefonder-

89 01432.

vindelijk is vastgesteld. In de oplossing van voorbeeld I kan men desgewenst nog aanzienlijk grotere hoeveelheden folinaat opnemen dan in dit voorbeeld geschied is; de betreffende proef werd in de eerste plaats voor oriënterende doeleinden uitgevoerd.

C O N C L U S I E S

1. Bij koelkasttemperatuur stabiele waterige folinaatoplossing, die folinaationen en gecomplexeerde calciumionen en eventueel vrije calciumionen in een totale hoeveelheid van meer dan 12 mg/ml en daarnaast 5 anionen van complexvormend middel voor calcium bevat.

2. Oplossing volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de anionen van het complexvormende middel in een molair equivalente hoeveelheid t.o.v. de folinaationen aanwezig zijn.

3. Oplossing volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de 10 anionen van het complexvormende middel ethyleendiaminetetra-acetaationen zijn.

4. Werkwijze ter bereiding van een bij koelkasttemperatuur stabiele waterige calciumfolinaatoplossing met een concentratie van meer dan 12 mg/ml, met het kenmerk, dat men in de oplossing een complexvormend 15 middel voor calcium opneemt.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men het complexvormende middel in een molair equivalente hoeveelheid t.o.v. het calciumfolinaat toepast.

6. Werkwijze volgens conclusie 4 of 5, met het kenmerk, dat men 20 als complexvormend middel een natriumzout van ethyleendiaminetetra-a-zijnzuur kiest.