

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179989

Bejelentés napja: 1979. IX. 13.

(JA-855)

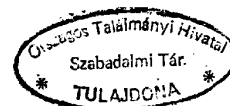
Elsőbbsége: 1978. IX. 14. (942 236 szám)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. V. 28.

Megjelent: 1984. V. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
A 61 K 47/00
A 61 K 31/415
A 61 K 9/08



Feltaláló:
Mesens Jean gyógyszerész, Geel, Belgium

Szabadalmas:
Janssen Pharmaceutica N. V.,
Turnhoutsebaan, Belgium

Eljárás intravénás beadásra alkalmas, R-(+)-1- -(1-fenil-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etilészter tartalmú gyógyászati készítmények előállítására

1

A találmány új, intravénás beadásra alkalmas, etomidát tartalmú javított gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Az etomidát, amely kémiaiilag R-(+)-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etilészter rövid hatású hipnotikus szer, amely az 1-(1-fenil-alkil)-1H-imidazol-5-karbonsav-alkilészterek közé tartozik. A vegyületeknek ezzel a csoportjával foglalkozik a 3 354 173 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. További, részletesebb adatok találhatók, elsősorban az etomidát hipnotikus tulajdonságával kapcsolatban az *Arzneimittel-Forschung* 21, 1234 (1971) folyóiratban.

Az utóbbi időben azt találták, hogy az etomidát tartós érzéstelenítő hatással is rendelkezik, és ennek következtében felhasználható a klasszikus inhalációs érzéstelenítők, így a nitrogén-oxid, haloetán és hasonló vegyületek helyettesítésére [*Acta anaesth. belg.*, 28, 107 (1977) és *ibid.* 28, 115 (1977)]. Nyilvánvaló, hogy az etomidátot rövid hatástartama miatt, amennyiben tartós fájdalomcsillapítónak kívánjuk felhasználni, egy adott intervallumon belül, ismételtén vagy folyamatosan kell adagolni annak érdekében, hogy a beteg szervezetében a gyógyszer hatásos szintjét fenn tudjuk tartani. Ez úgy érhető el, hogy az etomidátot előre meghatározott időközökben intravénás injekcióként adagoljuk.

Az ezzel kapcsolatos fejlesztés egyik legfőbb problémája olyan alkalmas gyógyszerkészítmény kidolgozása volt, amely felhasználható a fenti célra. Nyilvánvaló, hogy a szóban forgó készítménynek teljes mértékben alkalmasnak kell lennie intravénás adagolásra. Ezen felül,

2

a készítménynek stabilnak vagy stabil komponensekből könnyen és gyorsan előállíthatónak kell lennie. Az ilyen készítmények előnyösen a hatóanyag normál, vizes infúziós folyadékkal, például konyhasó-oldattal, glükóz-oldattal vagy ezek elegyével készült oldatait.

A korábban ismert készítmények egyike sem elégíti ki teljesen ezeket a követelményeket.

Az etomidát csak kismértékben oldható semleges vizes közegben. Oldhatósága lényegesen jobb savas közegben vagy szerves oldószerben, például alkoholban vagy kloroformban [lásd *Arzneimittel-Forschung*, 21, 1234 (1971)]. Az irodalomban az etomidát-tartalmú készítményeknek két olyan típusát írták le, amelyek hasznosítják az utóbbi tulajdonságokat.

A készítmények első típusa, amely az *Arzneimittel-Forschung* 21, 1234 (1971) folyóiratban kerül ismertetésre, 60%-os vizes propilén-glikol oldattal készült etomidát-bázisú oldatot tartalmaz. A készítmény ebben a formában nyilvánvalóan nem alkalmas intravénás infúzió céljára, különös tekintettel igen nagy propilén-glikol koncentrációjára. Az oldatot normál infúziós folyadékkal hígítva azonban csapadékkiválás léphet fel, ami csak úgy kerülhető el, hogy az oldatot hosszú időn keresztül erőteljesen keverjük és gondoskodunk arról, hogy az oldat végső etomidát-koncentrációja 0,5 mg/ml alatt legyen. Ezen kívül azt találták, hogy ha az etomidátot propilén-glikolban tárolják, bizonyos mértékű átésztereződés megy végbe.

Egy az *Anaesthesiology and Resuscitation* 106, 1, Berlin-Heidelberg-New York (1977) szakkönyvben

179989

leírt készítmény etomidát-szulfátot tartalmaz foszfát pufferben, amelyhez 4,2% glükózt adnak. A készítmény fiziológiailag elfogadható, de nem nagyon stabil, mert az etomidát savas vizes közegben gyorsan hidrolizál. A készítmény idő előtti elkészítése sem nagyon könnyű, mert igen kis mennyiségű etomidát-szulfát feloldását kívánja nagy mennyiségű pufferben. Ilyen körülmények között igen nehéz megállapítani, hogy a szilárd anyag teljes mértékben feloldódott-e a közegben. Ezen felül, nehéznek bizonyult a teljesen pormentes etomidát-szulfát előállítása, pedig nyilvánvaló, hogy ehhez a készítmény-típushoz ez elengedhetetlen. Nem praktikus az etomidát-szulfát vizes közegű, pufferrel tovább hígítható koncentrátumainak előállítása sem, mert ezek az előbb említett okokból nem stabilak.

A találmány olyan etomidát-tartalmú készítmények előállítására vonatkozik, amelyek intravénás adagolásra alkalmasak és csak minimális mennyiségben tartalmaznak szerves oldószert. A találmány szerinti eljárás könnyen és gyorsan végrehajtható.

Közelebbről, a találmány olyan etomidát-tartalmú infúziós folyadék előállítására vonatkozik, amely egy fiziológiailag elfogadható infúziós folyadékot tartalmaz, amelyhez etomidát-hidroklorid vagy -hidrobromid 80–99,8 súly% etanolt tartalmazó közeggel készült tömény oldatát adjuk.

A találmány céljaira előnyösen alkalmazható, fiziológiailag elfogadható infúziós folyadékok előnyösen a vérrel izotóniás folyadékok, így például a standard fiziológiailag elfogadható konyhasó- és glükóz-oldatok és ezek elegyei. Bár az etomidát hidrobromid-sója is egészen elfogadható, a hidroklorid-só használata előnyösebb. Az etomidát-hidrokloridon vagy -hidrobromidon kívül a közeg természetesen további oldószereket és/vagy olyan anyagokat is tartalmazhat, amelyek nem befolyásolják hátrányosan a készítmény hatékonyságát és stabilitását, és továbbra is megengedik, hogy a készítmény fiziológiás folyadékokkal hígítható legyen.

Bár a víz jelenléte meggyorsítja az etomidát hidrolízist az oldatban, és ezáltal negatívan befolyásolja a termék stabilitását, azt találtuk, hogy a készítmény maximálisan 20 súly% mennyiségben tartalmazhat vizet. Előnyösebb azonban, ha víztartalma ennél alacsonyabb, előnyösen 5 súly% alatti, egy különösen előnyös fogatosítási mód esetében pedig 0,5 súly% alatti mennyiségű vizet alkalmazunk. A legelőnyösebb azonban, ha a közeg abszolút etanol.

Az etomidát koncentrációja az intravénás beadásra alkalmas készítményekben tág határokon belül változhat, az infúzió gyakoriságától és a speciális körülmények által megszabott szükséges dózistól függően. Általában 0,05–6 mg etomidát/ml koncentrációk bizonyultak megfelelőnek az etomidát-bázisra számítva. A ható-

anyag koncentrációja az etanolos oldatban általában legalább tízszer nagyobb, mint az intravénás készítményben, hogy az intravénás készítményben az etanol koncentrációját a fiziológiailag elfogadható tartományban tudjuk tartani.

Találmányunk további részleteit a következő példával szemléltetjük, anélkül, hogy a példára kívánnánk korlátozni.

10 Példa

A) Etomidát-hidroklorid 250 mg etomidát bázis/2 ml koncentrációjú etanolos oldatának előállítására (A oldat)

15 143 g etomidát-hidrokloridot, amely 125 g bázisnak felel meg, keverés közben feloldunk abszolút (99,8%-os) etanolban. Az oldatot 1,2 mikron pórus-méretű membrán-szűrőn pormentesre szűrjük. Az oldatot ezután 0,2 mikron pórus-méretű membrán-szűrőn átszűrve tovább sterilizáljuk, és 2 ml-es ampullákba töltjük. Az ampullákat leforrasztjuk és 120 °C-on 20 percen át sterilizáljuk.

B) Etomidát-tartalmú infúziós folyadék előállítása

25 Az oldat 1 ml-ére számítva 1 mg etomidátot tartalmazó infúziós folyadékot készítünk úgy, hogy a fenti A oldat 2 ml-nyi mennyiségét 250 ml fiziológiás konyhasó- vagy glükóz-oldathoz adjuk. A kapott készítmény alkalmas intravénás beadásra.

30 Összehasonlító példa

A találmány szerinti készítményeket nefelometriáson összehasonlítottuk a technika állása szerint ismert, etomidát-tartalmú készítményekkel. A következő összetételű készítményeket vizsgáltuk:

A) készítmény: etomidát bázis 60%-os vizes propilén-glikol oldattal készült 20 mg/ml koncentrációjú oldata (ismert);

40 B) készítmény: etomidát-hidroklorid abszolút etanollal készült, szabad bázisban kifejezve 125 mg/ml koncentrációjú oldata.

Mindkét készítményt 0,5, illetve 4,5 mg/ml bázis koncentrációjúra hígítottuk 0,9%-os vizes nátrium-klorid oldat segítségével. Az oldatokat 300 nm és 400 nm hullámhosszánál, ahol az etomidát nem abszorbeál, nefelometriás vizsgálatnak vetettük alá.

Ugyanezt az eljárást megismételtük a tiszta oldószerekkel is, és meghatároztuk a készítmények és az oldószerek esetében regisztrált relatív szórt fény intenzitás-ban mutatkozó különbségeket.

A kapott eredményeket a következő táblázatban foglalkoztatjuk össze.

Készítmény	Végkoncentráció = 0,5 mg/ml				Végkoncentráció = 4,5 mg/ml			
	= 300 nm		= 400 nm		= 300 nm		= 400 nm	
	részecskeesség 4×2,5 nm	részecskeesség 4×10 nm	részecskeesség 4×2,5 nm	részecskeesség 4×10 nm	részecskeesség 4×2,5 nm	részecskeesség 4×10 nm	részecskeesség 4×2,5 nm	részecskeesség 4×10 nm
A	26 (0,01) ^a	11 (1)	4 (0,1)	21 (1)	350 (1)	b	b	b
B	7 (0,01)	4 (1)	0 (0,1)	0 (1)	18 (0,1)	95 (1)	26 (0,1)	152 (1)

^a A zárójelben a berendezés beállított relatív érzékenységet adjuk meg.

^b Hígításra szuszpenzió keletkezik, és így a túl nagy szórt fény intenzitás miatt nem lehet értékelhető mérést végezni. Egy óra alatt teljes csapadékkiválás figyelhető meg.

A táblázatban közölt eredmények világosan mutatják, hogy a propilén-glikollal készült oldat nátrium-klorid oldattal végzett hígítás után lényegesen inkább hajlamos zavarosodásra, mint a találmány szerinti, etanollal készült oldatok. Az ismert oldatok esetében nagyobb vég-

5

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás intravénás beadásra alkalmas, R-(+)-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etilésztert tartalmazó, folyékony infúziós készítmények előállítására, azal jellemezve, hogy egy a vérrel izotóniás, fiziológiailag elfogadható infúziós folyadékot, előnyösen izotóniás konyhasó-oldatot vagy izotóniás glükóz-oldatot vagy

10

15

-karbonsav-etilészter-hidroklorid vagy -hidrobromid 80—99,8 súly% etanolt tartalmazó vizes oldatának olyan mennyiségével elegyítjük, amely a folyékony infúziós készítményben legalább 0,05 mg/ml R-(+)-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etilészter koncentrációt biztosít.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az infúziós készítmények előállításához az R-(+)-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etilészter hidrokloridját használjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az infúziós készítmények előállításához az R-(+)-1-(1-fenil-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etilészter hidrokloridjának vagy hidrobromidjának 99,8 súly% etanolt tartalmazó, vizes oldatát használjuk.