



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64287

(45)

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ A 61 K 31/70, 31/35

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentilhakemus — Patentansökning 790086
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 11.01.79
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 11.01.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 17.07.79
(44) Nähtäväsijanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.07.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 16.01.78
USA(US) 869741

- (71) Essex Lääkkeet Oy, Kuunkehrä 4C, 02210 Esbo 21, Suomi-Finland(FI)
(72) Bernard Eli Rosenkrantz, Bloomfield, N.J., Elliot Isaac Stupak,
West Caldwell, N.J., USA(US)
(74) Leitzinger Oy
(54) Förfarande för framställning av en färg- och pH-stabil antibiotisk,
vattenhaltig, parenteral produkt av ett farmaceutiskt godtagbart salt
av en antibakteriell aminoglykosid - Menetelmä antibakteerisen amino-
glykosidin farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan väri- ja pH-stabiilin
antibioottisen, vesipitoisen, parenteraalisen valmisteen valmistami-
seksi

Föreliggande uppfinning avser ett förfarande för framställning av en färg- och pH-stabil antibiotisk, vattenhaltig, parenteral produkt av ett farmaceutiskt godtagbart salt av en antibakteriell aminoglykosid med en pyranosring, som är omättad mellan 4'- och 5'-ställningarna och som innehåller en aminoalkylsubstituent i 5'-ställningen, i vilken produkt som aminoglykosid företrädesvis används sisomicinsulfat i en koncentration av 10 - 50 mg/ml lösning, netilmicinsulfat i en koncentration av 10 - 100 mg/ml lösning eller 5-episisomicinsulfat i en koncentration av 10 -50 mg/ml lösning.

Aminoglykosider har länge varit kända såsom effektiva antibakteriella medel. Intresset inom detta område har nyligen

koncentrerats på en mera aktiv grupp av föreningar, vilka kännetecknas av närvaron av en pyranosring, som är osubstiterad mellan 4'- och 5'-ställningarna och vari 5'-ställningen uppvisar en aminoalkylsubstituent. Exempel på kända antibiotika inom denna grupp äs sisomicin (amerikanska patentskriften 3.832.286), verdamicin (brittiska patentskriften 1.405.283), antibiotikum G-52 (amerikanska patentskriften 3.956.068), antibiotikum 66-40B och antibiotikum 66-40D (amerikanska patentskriften 3.880.828) och Mu-1, Mu-2, Mu-4, Mu-5 och Mu-6 (5-episisomicin), tidigare kända såsom mutamiciner (sydafrikanska patentskriften 74/4938). För ändamålet med uppfinningen avser uttrycket "antibiotikum" även syntetiska derivat, såsom 1-N-alkyl och 1-N-acylderivat, såsom 1-N-etyl-sisomicin (netilmicin), (sydafrikanska patentskriften 74/4939). Dessa antibiotika administreras i allmänhet i form av ett parenteralt godtagbart syraadditionssalt, såsom sisomicinsulfat och netilmicinsulfat.

Beklagligtvis har dessa omättade aminoglykosider benägenhet att sönderdelas, särskilt när de exponeras mot luft även under relativt korta perioder och särskilt vid förhöjda temperaturer. Denna sönderdelning resulterar i den snabba bildningen av i hög grad färgade föreningar (kromofort material), som slutligen resulterar i en förlust av aktivitet och farmaceutisk elegans, tillsammans med produktionen av material av okänd toxikologi. Samtidigt har pH i blandningen benägenhet att falla under godtagbara nivåer. Aminoglykosidkompositioner av denna grupp som har marknadsförts, nämligen en sådan som omfattar sisomicinsulfat, uppvisade således en relativt kort lagringstid. Det skulle vara i hög grad önskvärt att signifikant förlänga lagringstiden hos sådana antibiotiska system. För ändamålen enligt uppfinningen avser "lagringstiden" den tidrymd inom vilken kompositionens färg ligger under 1200 APHA Color Units och pH för-

blir över 2,5. (APHA Color Unit utgör en allmänt vedertagen standard beskriven exempelvis i "Standard method for the examination of water and waste-water", 13th Edition, 1971, American Public Health Association.)

Det har nu helt överraskande visat sig att i hög grad pH- och färgstabila parenterala vattenlösningar av föreliggande omättade aminoglykosider erhålles, om det ursprungliga pH-värdet i systemet inställes på ett värde inom intervallet 5,0 - 6,5. Ett särskilt lämpligt pH-intervall är 5,8 - 6,5, speciellt 6,2 - 6,5. Den resulterande lagringstiden överstiger signifikant den av nämnda förut kända komposition med ett ursprungligt pH av mindre än 5,0 eller en komposition med ett pH högre än 7,0. Inom det särskilt lämpliga pH-intervallet 5,8 - 6,5 har pH visat sig vara särskilt stabilt och produkten uppvisar därför enbart väntade karakteristika. Inom det speciellt lämpliga pH-intervallet 6,2 - 6,5 har produkten visat sig ha ett särskilt stabilt pH även i närvaro av syre, såsom luft.

Detta resultat är överraskande, eftersom man icke skulle ha förväntat sig att både färg- och pH-stabiliteten i hög grad skulle ökas för föreliggande kompositioner genom val av ett så smalt ursprungligt pH-intervall. Aminoglykosider har tidigare i allmänhet markandsförts med ursprungliga pH-värden inom det ungeförliga intervallet 3,5 - 4,5.

Särskilt stabila kompositioner erhålles, om även antioxidanter sättes till kompositionen, särskilt vid högre koncentrationer av antibiotikumet. De lämpligaste antioxidanterna är natriummetabisulfit, natriumvätesulfit och natriumsulfit eller kombinationer därav, varvid valet av salt är i hög grad beroende av det ursprungliga pH-intervallet i det system som man avser stabilisera. Dessa antioxidantmedel fungerar genom att antingen i första hand oxideras (reduktionsmedel)

och därigenom gradvis förbrukas eller genom blockering av en oxidativ kedjereaktion. Andra lämpliga antioxidanter för vattensystem är natriumtiosulfat, natriumformaldehydsulf-oxylat, acetonnatriummetabisulfit, askorbinsyra, isoaskorbinsyra, tioglycerol, tiosorbitol, tioglykolsyra och cysteinhydroklorid.

Det önskade pH-intervallet kan uppnås genom att man höjer pH-värdet med en lämplig bas, såsom natriumhydroxid, eller sänker pH-värdet med en lämplig syra, såsom saltsyra. Enligt en särskilt lämplig utföringsform åstadkommes det önskade ursprungliga pH-värdet genom att man på lämpligast sätt väljer en antioxidant eller en kombination av antioxidanter, som ger det önskade pH-värdet utan behov av en separat pH-inställning.

Tre särskilt lämpliga aminosyror i en koncentration av 10-50 mg/ml, netilmicinsulfat i en koncentration av 10-100 mg/ml och 5-epi-sisomicinsulfat i en koncentration av 10-50 mg/ml.

Ett antal andra parenteralt godtagbara komponenter i sedvanliga mängder kan eventuellt sättas till kompositionen, såsom konserveringsmedel, exempelvis parabener eller bensylalkohol; elektrolyter för att göra lösningarna isotona med kroppsvätskor, såsom natriumklorid och natriumsulfat; och kelateringsmedel, såsom dinatrium-EDTA.

Den speciella stabiliteten inom det särskilt lämpliga pH-intervallet 6,2 - 6,5 åskådliggöres med följande försök. Två lösningar innehållande 250 mg netilmicinsulfat i 5 ml vatten beredes och pH inställes på 6,5 genom tillsats av NaOH.

En lösning fylldes på en ampull och förseglades under kväve, medan den andra förseglades i närvaro av luft. Ampullerna förvarades en vecka vid 75°C, varefter pH-värdena i lösningarna var:

- a) den som förseglats under kväve: fortfarande 6,5;
- b) den som förseglats i närvaro av luft: 6,2.

Beredningen av nämnda kommersiellt tillgängliga vattenlösningar av sisomicinsulfat visas i det följande. Dessa lösningar har ett ursprungligt pH-värde 3,7 - 3,9. Kompositionerna anges enligt etiketterna ha en lagringstid av 18 månader vid 30°C, som är mycket kortare än lagringstiden för det förbättrade systemet, se exempelvis exempel 1.

Uppfinningen åskådliggöres närmare medelst följande exempel, vari de angivna temperaturerna avser Celsius-grader.

Enligt teknikens ståndpunkt

<u>Injektionslösning</u>	<u>per 1,0 ml</u>
Sisomicin (tillförd såsom sisomicinsulfat)	50,0 mg
Natriummetabisulfit	3,0 mg
Natriumklorid	3,6 mg
Metylparaben	0,8 mg
Propylparaben	0,1 mg
Dinatriumedetat	0,1 mg
Destillerat vatten, till	1,0 ml

Exempel 1.

En komposition beredes genom att man inställer pH i nämnda kända komposition på 5,2 genom tillsats av en 0,1N natriumhydroxidlösning. Den erhållna kompositionen har en lagringstid av lägst 36 månader vid 30°C.

Exempel 2.

En farmaceutisk komposition framställes genom att man blandar följande komponenter på i det följande angivna sättet:

<u>Injektionslösning</u>	<u>per 1,0 ml</u>	<u>per 50 liter</u>
Sisomicin (tillförd såsom sisomicinsulfat)	50,0 mg	2500 g
Natriumsulfit	0,8 mg	40 g
Natriummetabisulfit	2,4 mg	120 g
Propylparaben	0,1 mg	5 g
Metylparaben	0,8 mg	40 g
Dinatrium-EDTA	0,1 mg	5 g
Natriumklorid	3,9 mg	195 g
Destillerat vatten, till	1,0 ml	50 liter

Procedur:

För en sats om 50 liter

Nedför ungefär 35 liter destillerat vatten i ett lämpligt kärl försett med en mantel av rostfritt stål och upphetta till ungefär 70°. Sätt metylparabenen och propylparabenen till det upphettade vattnet för injektion och lös under omröring. När parabenerna är fullständigt lösta, kyl innehåller i tanken till 25-30°. Genomspola lösningen med kvävgas och håll den täckt med kväve under resten av förfarandet. Tillsätt och lös dinatrium-EDTA, natriumklorid, natriumsulfit och natriummetabisulfit. Tillsätt och lös sisomicinsulfat. Inställ satsvolymen på 50 liter med destillerat vatten och omrör, tills lösningen är homogen.

Filtrera under sterila betingelser lösningen igenom ett lämpligt bakterieretentivt filter och tillvaratag filtratet i en tank.

Fyll produkten aseptiskt på sterila pyrogenfria multipeldosvialer, ampuller eller injektionssprutor och försegla.

En komposition framställd enligt exempel 2 uppvisar ett ursprungligt pH av ungefär 5,2 och en lagringstid av lägst 36 månader vid 30°. Denna procedur ger en komposition inom det önskade pH-intervallet utan behov av ett separat pH-inställningssteg.

Kompositionerna 3-21 angivna i det följande framställdes enligt proceduren i exempel 2. Samtliga hade en lagringstid av lägst 36 månader vid 30°.

Tabell I

mg Antibiotikum	Natrium-sulfat mg/ml	Natrium- metabisul- fit mg/ml	Natrium- klorid mg/ml	Natrium- sulfat mg/ml	Metyl- paraben mg/ml	Propyl- paraben mg/ml	Dinatrium- EDTA mg/ml	Ursp. pH
3	Sisomicin-sulfat 50	3.9	-	6.4	0.8	0.1	0.1	6.1
4	Sisomicin-sulfat 10	0.8	2.4	-	1.3	0.2	0.1	5.5
5	Netilmicin-sulfat 10	4.0	-	-	1.3	0.2	-	6.8
6	Netilmicin-sulfat 10	0.8	2.4	-	-	-	-	5.5
7	Netilmicin-sulfat 10	1.2	2.1	-	-	-	-	5.8
8	Netilmicin-sulfat 10	1.2	2.1	19.4	-	-	-	6.0
9	Netilmicin-sulfat 10	0.8	2.4	19.4	-	-	-	5.8
10	Netilmicin-sulfat 10	2.8	0.9	-	-	-	-	6.3
11	Netilmicin-sulfat 25	0.8	2.4	2.6	1.3	0.2	0.1	5.4
12	Netilmicin-sulfat 25	1.2	2.1	2.6	1.3	0.2	0.1	5.7
13	Netilmicin-sulfat 25	1.2	2.1	-	1.3	0.2	0.1	5.6
14	Netilmicin-sulfat 25	2.0	-	-	-	-	-	6.3*
15	Netilmicin-sulfat 25	4.0	-	-	-	-	-	6.4
16	Netilmicin-sulfat 25	2.2	-	-	1.3	0.2	-	6.3
17	Netilmicin-sulfat 50	4.0	0.6	-	1.3	0.2	-	6.2
18	Netilmicin-sulfat 50	4.0	-	-	1.3	0.2	-	6.3
19	Netilmicin-sulfat 100	2.0	-	-	1.3	0.2	-	6.3*
20	Netilmicin-sulfat 100	4.0	-	-	-	-	-	6.0
21	Netilmicin-sulfat 100	4.0	-	-	0.8	0.1	-	6.3

X Dessa kompositioner innehåller även 10 mg bensylalkohol/ml. När så är nödvändigt för noggrann inställning av pH användes NaOH eller HCl.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av färg- och pH-stabil antibiotisk, vattenhaltig, parenteral produkt av ett farmaceutiskt godtagbart salt av en antibakteriell aminoglykosid med en pyranosring, som är omättad mellan 4'- och 5'-ställningarna och som innehåller en aminoalkylsubstituent i 5'-ställningen, i vilken produkt som aminoglykosid företrädesvis används sisomicinsulfat i en koncentration av 10 - 50 mg/ml lösning, netilmicinsulfat i en koncentration av 10 - 100 mg/ml lösning eller 5-epi-sisomicinsulfat i en koncentration av 10 - 50 mg/ml lösning, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningens pH inställes på ett ursprungligt pH av 5,0 - 6,5.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en antioxidant sättes till lösningen.
3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett sulfitsalt eller en blandning av sulfitsalter användes såsom antioxidant.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningens ursprungliga pH inställes på intervallet 5,0 - 6,5 genom tillsats av erforderlig mängd sulfitsalter.
5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningens ursprungliga pH inställes på ett värde inom intervallet 5,8 - 6,5.
6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningens ursprungliga pH inställes på ett värde inom intervallet 6,2 - 6,5.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä antibakteerisen aminoglykosidin farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan väri- ja pH-stabiilin antibioottisen, vesipitoisen, parenteraalisen valmisteen valmistamiseksi, jonka aminoglykosidissa on 4'-5'-asemassa tyydyttymätön ja 5'-asemassa aminoalkyyli-ryhmällä substituoitu pyranoosirengas, jossa valmisteessa aminoglykosidina on edullisesti sisomisiinisulfaattia pitoisuutena 10 - 50 mg/ml liuosta, netilmisiini-sulfaattia pitoisuutena 10 - 100 mg/ml liuosta tai 5-episiomisiinisulfaattia pitoisuutena 10 - 50 mg/ml liuosta, t u n n e t t u siitä, että liuoksen pH säädetään alku-pH-arvoon 5,0 - 6,5.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuokseen lisätään antioksidanttia.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että antioksidanttina lisätään sulfiittisuolaa tai sulfiittisuolojen seosta.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuoksen alku-pH-arvo säädetään detään arvoon 5,0 - 6,5 lisäämällä vaadittava määrä sulfiittisuoloja.
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuoksen alku-pH-arvo säädetään arvoon 5,8 - 6,5.
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuoksen alku-pH-arvo säädetään arvoon 6,2 - 6,5.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Bokomjulkningar-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Blyksbund (DR) 2 437 104 (A 61 K 31/71).