



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8005980**

⑲ NL

- ⑤4 **Parenteraal oplosmiddel en werkwijze voor het bereiden van stabiele oplossingen, die het bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl³: A61K31/475.
- ⑦1 Aanvrager: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T. te Boedapest.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8005980.
- ②2 Ingediend 31 oktober 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 2 november 1979.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: RI -733 .
- ②3 - -
- ⑥1 - -
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 juni 1981.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Parenteraal oplosmiddel en werkwijze voor het bereiden van stabiele oplossingen, die het bevatten.

De uitvinding heeft betrekking op oplosmiddelen, die geschikt zijn voor de bereiding van injecties, die eburnamenine en dihydroeburnameninederivaten bevatten en een werkwijze voor het bereiden van stabiele oplossingen in water, die deze oplosmiddelen bevatten.

Het is bekend, dat eburnamenine en dihydroeburnameninederivaten van natuurlijke, semi-synthetische of synthetische oorsprong een anti-vasculair spasmodische werking vertonen vanwege hun perifere weerstand verminderend effect en deze verbindingen dus kunnen worden gebruikt voor de behandeling van vasculaire hoofdpijnen, die voortkomen uit een functioneel vasculair spasma of stromingsstoornissen en hypertensieve of artherosclerotische bloedvatcrisistoestanden. In weerwil van een hogere dosis is bij orale toediening het effect geringer dan bij parenterale toediening. Indien een snelle werking gewenst is, is parenterale behandeling nodig teneinde voor een snelle resorptie te zorgen.

Injecteerbare oplossingen, die eburnamenine en dihydroeburnameninederivaten bevatten, zijn slechts gedeeltelijk bekend. De toepassing daarvan is bijzonder belangrijk uit therapeutisch oogpunt, daar deze verbindingen ook een hersenvasodilatore werking vertonen in tegenstelling tot de in de handel verkrijgbaar injecteerbare oplossingen, die slechts hypotensieve werking hebben.

Volgens proefresultaten zijn oplossingen van eburnamenine en dihydroeburnameninederivaten in de gebruikelijke parenterale oplosmiddelen instabiel en vertonen zij een aanzienlijk geringere werking bij dierproeven.

In het Franse octrooischrift 2.191.891 wordt een werkwijze beschreven voor het bereiden van vincanolbevattende oplossingen en gelyofiliseerde injecteerbare preparaten. De pH van de aldus bereide oplossingen in water varieert van 6 tot 7 en

de oplossingen zijn tamelijk instabiel. Volgens thans uitgevoerde proeven is het molecuul bij deze pH aanzienlijk geïsommeriseerd. De bereiding van het gelyofiliseerde molecuul is tevens weinig economisch en volgens genoemde literatuurplaats kan men een oplossing, die ten hoogste 2,5 mg vincanol per ml bevat, bereiden.

In de gebruikelijke oplossing in water, die vincaminezuurmethylester bevatten, treedt epimerisatie en in de oplossingen in water, die apovincaminezuurethylzuurester bevatten, treedt esterhydrolyse op, waardoor het effect van dergelijke oplossingen minder wordt. Er bestaat dan ook behoefte aan een parenteraal oplosmiddel, dat geschikt is voor de bereiding van stabiele injecteerbare oplossingen van eburnamenine en dihydroeburnamenine-derivaten met de algemene formule 1, waarin

X ~ Y een groep voorstelt met de formule 2 of 3, waarbij Z hydroxy of cyaan voorstelt en

R waterstof, een alkoxy-carbonylgroep met 2 tot 6 koolstofatomen, die eventueel met één of meer halogeenatomen of hydroxylgroepen gesubstitueerd is, of een aralkoxy-carbonylgroep voorstelt.

Er werd nu gevonden, dat indien bovengenoemde actieve bestanddelen worden opgelost in een oplosmiddel, dat een geschikte buffer of stabilisator bevat, stabiele oplossingen worden verkregen.

Het parenterale oplosmiddel volgens de uitvinding bevat:

a. een farmaceutische aanvaardbare buffer of een organisch zuur met een pKa van 3 tot 5, die de pH van de oplossing op 2,5 tot 5, bij voorkeur op 3,0 tot 3,5 kan instellen in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

X ~ Y een groep voorstelt met de formule 2 of 3, waarbij Z hydroxyl of cyaan is en

R waterstof, een alkoxy-carbonylgroep met 2 tot 6 koolstofatomen, die eventueel met één of meer hydroxylgroepen of halogeenatomen gesubstitueerd is, of een aralkyloxy-carbonylgroep voorstelt, met dien verstande, dat indien

Z hydroxyl voorstelt, R niet tegelijkertijd waterstof mag zijn en

tot een pH van 7,5 tot 9,5, bij voorkeur 8,0 tot 8,5, in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

$X \sim Y$ een groep voorstelt met de formule 3, waarbij Z hydroxyl is en

R waterstof voorstelt,

b. één of meer stabilisatoren in de vorm van
10 alcoholen met één of meer hydroxylgroepen en/of met water vermengbare ethers daarvan,

c. 30 - 70 gew.% water en

d. eventueel bekende conserveermiddelen, an-aesthetica en/of anti-oxydanten.

15 Teneinde de pH van het oplosmiddel van de uitvinding in te stellen kan men dergelijke buffers en organische zuren met een pKa van 3 tot 5 gebruiken, die fysiologisch inert en parenteraal aanvaardbaar zijn. Voorbeelden zijn borax-boorzuur, amino-azijnzuur-natriumhydroxyde, natriumacetaat-azijnzuur, citroen-
20 zuur secundaire natriumfosfaatbuffer, wijnsteenzuur en citroenzuur.

De als stabilisator gebruikte alifatische alcohol is bij de gebruikte concentratie in water oplosbaar en is een parenteraal aanvaardbare alifatische alcohol met één of meer
25 hydroxylgroepen en/of een ether daarvan als alkanolen met 2 tot 6 koolstofatomen, bijvoorbeeld ethanol, glycolen als propyleenglycol, ethers van veelwaardige alcoholen, als ethyleenglycolmono-ethylether, diethyleenglycolmonoethylether, polyethyleenglycolen en suikeralkoholen als sorbitol en mannitol. Alcoholen, bijvoorbeeld ethanol, worden bij voorkeur gebruikt in een hoeveelheid van
30 5 %, glycolen, bijvoorbeeld propyleenglycol, in een hoeveelheid van 30 %, glycolethers in een hoeveelheid van 50 % en suikeralkoholen in een hoeveelheid van 10 %, betrokken op de totale hoeveelheid oplosmiddel.

35 Het oplosmiddel volgens de uitvinding, dat door

de arts kan worden gebruikt voor het oplossen van bovengenoemde actieve bestanddelen ex tempore, kan voorts nog bekende conserveermiddelen, bijvoorbeeld organische kwikzouten of benzylalkohol en lokaal anaesthetica en antioxydanten bevatten.

5 De uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor het bereiden van stabiele oplossingen in water, die als actieve stof een verbinding bevatten met de algemene formule 1 en geschikt zijn voor parenterale toediening, waarbij men het actieve bestanddeel oplost in een medium, dat bevat

10 a. een farmaceutisch aanvaardbaar buffermengsel of een organisch zuur met een pK_a van 3 tot 5, dat de pH van de oplossing op 2,5 tot 5, bij voorkeur 3,0 tot 3,5 kan instellen in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

15 $X \sim Y$ een groep voorstelt met de formule 2 of 3, waarbij Z hydroxyl of cyaan is en

R waterstof, een alkoxy-carbonylgroep met 2 tot 6 koolstofatomen, die eventueel gesubstitueerd is met één of meer halogeenatomen of hydroxylgroepen, of een aralkyloxy-carbonylgroep voorstelt, met dien verstande, dat indien Z hydroxyl voorstelt, R niet tegelijkertijd waterstof mag zijn en tot een pH van 7,5 tot 9,5, bij voorkeur 8,0 tot 8,5 in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

$X \sim Y$ een groep voorstelt met de formule 3, waarbij Z hydroxyl is en

25 R waterstof voorstelt,

b. één of meer stabilisatoren in de vorm van alifatische alcoholen met één of meer hydroxylgroepen en/of met water vermengbare esters daarvan,

c. 30 - 70 gew.% water en

30 d. eventueel bekende conserveermiddelen, anaesthetica en/of antioxydanten.

Nadere details van de uitvinding worden toegelicht door de volgende voorbeelden, die slechts ter toelichting dienen.

35 Voorbeeld I
In 35 ml steriel water voor injectie lost men

54,4 ml gram boorzuur en 68,8 mg natriumtetraboraat x 10 H₂O bij 25°C op. Onder roeren voegt men 80 mg lidocainehydrochloride, 4 ml ethanol en 40 ml ethyleenglycolmonoethylether en 0,8 mg fenylkwikboraat toe. De pH van de oplossing is 8,2 ± 1. Het
5 volume van de oplossing wordt tot 80 ml aangevuld door toevoeging van water voor injectie. De oplossing wordt grondig gehomogeniseerd, gefiltreerd en afgevuld in steriele ampullen. Lucht wordt uit de ampullen verdreven met stikstofgas, de ampullen worden afgedicht en bij 100°C 30 minuten gesteriliseerd door warmtebehandeling.

10 De inhoud van de ampullen is geschikt voor het oplossen van vincanol door de arts.

In 2 ml bovengenoemd oplosmiddel lost men 10 mg vincanol op en verkrijgt aldus een injecteerbare oplossing, geschikt voor parenterale, bijvoorbeeld intramusculaire toediening.

15 Vincanol is in bovengenoemd oplosmiddel oplosbaar, zelfs bij een concentratie van 10 mg/ml, terwijl het daarentegen bij dezelfde pH nagenoeg onoplosbaar is in gedestilleerd water.

Voorbeeld II

20 Men werkt als in voorbeeld I, met dien verstande, dat men als buffer 56,8 mg aminoazijnzuur en 4 ml 0,1 N-natriumhydroxydeoplossing gebruikt in plaats van boorzuur en natriumtetraboraat.

Voorbeeld III

25 Men lost 400 mg wijnsteenzuur en 3600 mg sorbitol en vervolgens 800 mg benzylalkohol bij 25°C op in 52 ml steriel water voor injectie. Het volume van de oplossing wordt daarna tot 80 ml opgevuld door toevoeging van steriel water voor injectie, waarna de oplossing grondig wordt gehomogeniseerd,
30 gefiltreerd en afgevuld in steriele ampullen. Men verdrijft de lucht uit de ampullen met stikstofgas en de ampullen worden afgedicht en gesteriliseerd door hitte behandeling bij 100°C gedurende 30 minuten. De inhoud van de ampullen is geschikt voor het oplossen van apovincaminezuurethylester door een arts.

35 In 2 ml bovengenoemd oplosmiddel lost men 10 mg

apovincaminezuurethylester op en verkrijgt aldus een injecteerbare oplossing, geschikt voor parenterale, bijvoorbeeld intra-musculaire toediening.

Apovincaminezuur is in bovengenoemd oplosmiddel goed oplosbaar, zelfs in een concentratie van 10 mg/ml, terwijl het daarentegen bij dezelfde pH nagenoeg onoplosbaar is in gedestilleerd water.

Voorbeeld IV

Men werkt op dezelfde wijze als in voorbeeld III, maar lost in de oplossing ook 40 mg ascorbinezuur en 80 mg natriumpyrosulfiet op. Het aldus verkregen oplosmiddel is bijzonder geschikt voor het oplossen van apovincaminezuurethylester.

Voorbeeld V

Men lost in 35 ml steriel water voor injectie 76,8 mg natriumhydroxyde op en voegt vervolgens 96 mg geconcentreerd azijnzuur, 32 ml propyleenglycol en 800 mg benzylalkohol toe. De pH van de oplossing bedraagt $3,8 \pm 0,1$. Het volume van de oplossing wordt daarna tot 80 ml aangevuld door toevoeging van steriel water. De oplossing wordt verder verwerkt als beschreven in voorbeeld III. Het verkregen oplosmiddel is bijzonder geschikt voor het oplossen van apovincaminezuurethylester.

Voorbeeld VI

In 35 ml steriel water voor injectie lost men 4,8 mg natriumpyrosulfiet en 1440 mg citroenzuur op en voegt 1200 mg benzylalkohol en 24 ml propyleenglycol toe. Het volume van de oplossing wordt daarna met steriel water voor injectie tot 80 ml aangevuld en de oplossing wordt grondig gehomogeniseerd, gefiltreerd en afgevuld in steriele ampullen. Men verdrijft de lucht uit de ampullen met stikstofgas en de ampullen worden afgedicht en gesteriliseerd bij 100°C door een hittebehandeling gedurende 30 minuten.

De inhoud van de ampullen is geschikt voor het oplossen van vincaminezuurmethylester door een arts.

In 1 ml van bovengenoemd oplosmiddel lost men 5 mg vincaminezuurmethylester op en verkrijgt aldus een injecteer-

bare oplossing, geschikt voor parenterale, bijvoorbeeld intramusculaire toediening.

Vincaminezuurmethylester is in bovengenoemd oplosmiddel zelfs in een concentratie van 15 mg/ml oplosbaar, terwijl dezelfde verbinding bij dezelfde pH nagenoeg onoplosbaar is in gedestilleerd water.

Voorbeeld VII

In 35 ml steriel water voor injectie lost men 1233 mg citroenzuur en 757 mg dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat op, waarna men 32 ml polyethyleenglycol 300 en 1200 mg benzylalcohol toevoegt. De pH van de oplossing bedraagt $3,3 \pm 0,1$. Het volume van de oplossing wordt daarna tot 80 ml aangevuld door toevoeging van steriel water voor injectie en de oplossing wordt verder verwerkt als beschreven in voorbeeld VI. Het verkregen oplosmiddel is bijzonder geschikt voor het oplossen van vincaminezuurmethylester.

Voorbeeld VIII

In 35 ml injecteerbaar steriel water lost men 49 mg natriumhydroxyde op en voegt vervolgens 96 mg geconcentreerd azijnzuur, 24 ml polyethyleenglycol 300 en 1200 mg benzylalcohol toe. Daarna vult men het volume van de oplossing tot 80 ml aan door toevoeging van steriel water voor injectie en verwerkt de oplossing dan verder volgens voorbeeld VI. Het verkregen oplosmiddel is bijzonder geschikt voor het oplossen van vincaminezuurmethylester.

De stabiliteit van de injecteerbare oplossingen, bereid onder gebruikmaking van de oplosmiddelen van de uitvinding, wordt thans toegelicht met de volgende proeven, waarbij men het isovincanolgehalte van de vincanoloplossing en het apovincamine en vincaminezuurethylestergehalte van de apovincaminezuurethylesteroplossing bepaald heeft.

De ontleding van de injecteerbare oplossing werd beproefd met hoge-drukvlloeistofchromatografie. De vincanoloplossing werd onderzocht op een inrichtingtype Varian 8500,

waarbij de detectiegolflengte 280 nanometer bedroeg, terwijl men als elueermiddel een 95 : 5 mengsel gebruikte van chloroform en absolute alcohol bij een stroomsnelheid van 20 ml/uur.

5 Proefmethode.

Men pipetteert 2,0 ml injecteerbare oplossing in een 50,0 ml schudtrechter en voegt 20 ml 1 % natriumcarbonaat-oplossing in water toe. Men schudt de oplossing uit met 10 ml chloroform, waarna men de chloroformlaag door watervrij natriumsulfaat in een 25 ml meetkolf leidt. De waterlaag wordt opnieuw uitgeschud met 5 ml chloroform en daarna in de meetkolf geleid. Vervolgens pipetteert men 1,25 ml absolute ethanol in de meetkolf en vult de kolfinhoud tot de maatstreep aan met chloroform. Men chromatografeert 5 μ l van de oplossing.

15 Tijdens de proeven gebruikte men vincanol, die volgens bovenbeschreven chromatografie 3,96 % isovincanol bevatte. De volgende tabel geeft de meetwaarden aan, die 10 dagen, nadat de oplossing bereid was, werden verkregen.

	<u>pH van de injectie</u>	<u>Isovincanolgehalte %</u>
20	1,7	25,7
	4,9	25,4
	5,9	20,7
	6,9	12,9
	7,3	10,2
25	3,4	3,5
	9,1	3,5

De omzetting van vincanol in isovincanol- als functie van de pH - heeft zelfs bij kamertemperatuur binnen korte tijd plaats en na de vorming van 25 tot 27 % isovincanol treedt er een evenwichtstoestand in.

35 De hoeveelheid isovincanol van de volgens de uitvinding bereide injectie bedraagt niet meer dan 4 %, berekend op het isovincanolgehalte van de vincanol na 12 maanden, hetgeen een onverwacht goede stabiliteit betekent.

De apovincaminezuurethylesteroplossing werd be-
 proefd op een Liquepump 312, detectiegolflengte 280 nanometer,
 terwijl men als elueermiddel een 70 - 30 mengsel gebruikte van
 azijnzuurnitril en 0,01 M ammoniumcarbonaatoplossing in water
 5 bij een stroomsnelheid van 1 ml/min.

Proefmethode.

Bereiding van een standaardoplossing.

10 10 mg apovincamine en 10 mg vincaminezuurethyl-
 ester worden afgemeten in een 50 ml meetkolf bij een nauwkeurig-
 heid van 0,1 mg. Het mengsel wordt opgelost in azijnzuurnitril
 en de oplossing wordt tot de merkstreep aangevuld met azijnzuur-
 nitril. Men pipetteert 5 ml voorraadoplossing in een 100 ml meet-
 15 kolf en vult aan tot de merkstreep met azijnzuurnitril. Men chro-
 matografeert 20,ul van de oplossing.

20,ul van de te beproeven injectie worden zonder
 verdunning gechromatografeerd.

Totaal verontreinigingen

Hittebehandeling			pH = 2,15	pH = 3,35	pH = 3,98 ⁺
20	25°C	1 maand	0,51 %	Ø	Ø
	40°C		1,12 %	0,23 %	0,13 %
	50°C		2,29 %	0,59 %	1,19 %
	60°C		9,63 %	1,55 %	1,69 %
25	100°C	1 uur	0,32 %	Ø	0,12 %
	100°C	3 uur	1,10 %	0,26 %	0,24 %
	100°C	5 uur	2,62 %	0,42 %	0,44 %

C o n c l u s i e s

1. Parenteraal oplosmiddel voor het bereiden van injecteerbare oplossingen, die verbindingen bevatten met de algemene formule 1, waarin

5 X ~ Y een groep voorstelt met de formule 2 of 3, waarbij Z hydroxyl of cyaan is en

R waterstof, een alkoxy-carbonylgroep met 2 tot 6 koolstofatomen, die eventueel met één of meer halogeenatomen of hydroxylgroepen gesubstitueerd is, of een aralkyloxy-carbonylgroep voorstelt, met het kenmerk, dat deze bevat:

a. een farmaceutisch aanvaardbaar buffermengsel of een organisch zuur met $pK_a = 3 - 5$, dat de pH van de oplossing op 2,5 tot 5,0, bij voorkeur 3,0 tot 3,5 kan instellen in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

15 X ~ Y een groep voorstelt met de formule 2 of 3, waarbij Z hydroxyl of cyaan is en

R waterstof, een alkoxy-carbonylgroep met 2 tot 6 koolstofatomen, die eventueel met één of meer halogeenatomen of hydroxylgroepen gesubstitueerd is of een aralkoxy-carbonylgroep voorstelt, met dien verstande, dat indien Z waterstof voorstelt, R niet tegelijkertijd waterstof mag voorstellen,

en tot 7,5 tot 9,5, bij voorkeur tot 8,0 tot 8,5 kan instellen in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

25 X ~ Y een groep voorstelt met de formule 3, waarin Z hydroxyl is en

R waterstof voorstelt,

b. één of meer stabilisatoren in de vorm van alifatische alcoholen met één of meer hydroxylgroepen en/of met water vermengbare esters daarvan,

c. 30 - 70 gew.% water,

d. eventueel conserveermiddelen, anaesthetica en/of antioxydanten, die opzichzelf bekend zijn.

2. Oplosmiddel volgens conclusie 1, met het ken-
35 merk, dat het een alkanol met 2 tot 6 koolstofatomen, bij

voorkeur ethanol, een glycol, bij voorkeur propyleenglycol of een suikeralkohol, bij voorkeur sorbitol of mannitol als alcohol met één of meer hydroxylgroepen bevat.

3. Oplosmiddel volgens conclusie 1,
5 met het kenmerk, dat het ethyleenglycol-monoethylether als een ether van een veelwaardige alcohol bevat.

4. Werkwijze voor het bereiden van stabiele oplossingen in water, die actieve bestanddelen bevatten met de algemene formule 1, geschikt voor parenterale toediening, waar-
10 bij X, Y, Z en R dezelfde betekenis hebben als in conclusie 1, met het kenmerk, dat men het actieve bestanddeel oplost in een medium, dat bevat

a. een farmaceutisch aanvaardbare buffer of een organisch zuur met $pK_a = 3 - 5$, die of dat de pH van de oplossing kan instellen op
15

2,5 tot 5,0, bij voorkeur 3,0 tot 3,5 in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

$X \sim Y$ een groep voorstelt met de formule 2 of 3, waarbij Z hydroxyl of cyaan is,

20 R waterstof, alkoxy-carbonyl met 2 tot 6 koolstofatomen, dat eventueel met één of meer halogeenaatomen of hydroxylgroepen gesubstitueerd is of aralkyloxy-carbonyl voorstelt, met die verstande, dat als Z hydroxylgroep voorstelt, R niet tegelijkertijd waterstof mag zijn en op

25 7,5 tot 9,5, bij voorkeur 8,0 tot 8,5 in geval van verbindingen met de algemene formule 1, waarin

$X \sim Y$ een groep voorstelt met de formule 3, waarin Z hydroxyl is en

R waterstof voorstelt,
30 b. één of meer stabilisatoren in de vorm van alifatische alcoholen met één of meer hydroxylgroepen en/of met water vermengbare ethers daarvan,

c. 30 - 70 gew.% water en

d. eventueel conserveermiddelen, anaesthetica
35 en/of antioxydanten, die opzichzelf bekend zijn.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat men als actief bestanddeel vincanol gebruikt.

6. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat men als actief bestanddeel apovincaminezuurethylester

5 gebruikt.

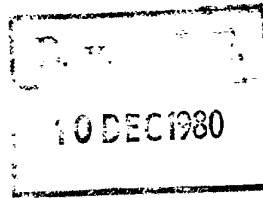
7. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat men als actief bestanddeel vincamine gebruikt.

8. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat men bij voorkeur 30 - 70 % water gebruikt.

80 05980

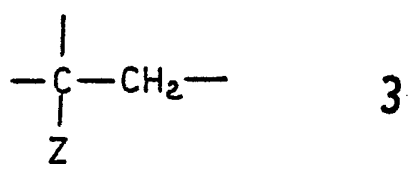
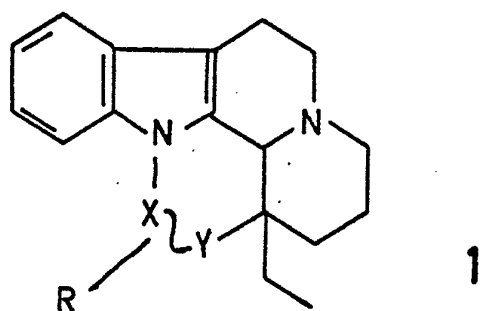
Verbetering van errata in de beschrijving behorende bij de octrooi-
aanvraag van nr. 80.05980 Ned. voorgesteld door aanvrager dd. 10
december 1980

Blz. 10, regel 20: "waterstof" moet zijn "hydroxyl"



ThU/JM

80 05 98 0



80 05980