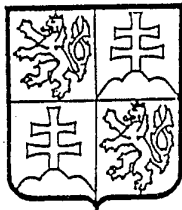


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 277085

(21) Číslo přihlášky : 1479-90

(22) Přihlášeno : 27.03.90

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.³ :

A 61 K 31/557
/C 07 C 405/00

(40) Zveřejněno : 15.10.91

(47) Uděleno : 30.09.92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18.11.92

(73) Majitel patentu : Léčiva s.p., Praha, CS

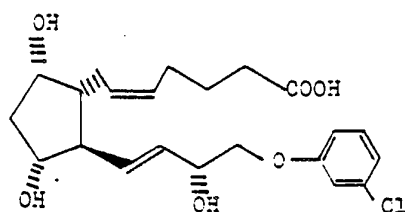
(72) Původce vynálezu : Mrvová Zdenka ing., Praha, CS;
Drncová Eva ing., Praha, CS;
Paleček Jaroslav doc. ing. CSc., Praha, CS;
Kubelka Vladislav RNDr. CSc., Praha, CS

(54) Název vynálezu : Injekční léková forma na bázi luteolytický účinného
analogu prostaglandinu

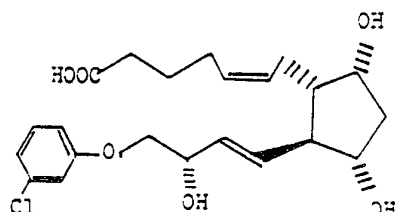
(57) Anotace :

Řešení se týká injekční lékové formy pro veterinární použití, která obsahuje jako účinnou látku 100 až 300 µg opticky aktivního d-isomeru 16 - 3 - chlor - fenoxý - 9α, 11α, 15-trihydroxy-17,18,19,20-tetra-nor-5 - cis - 13 - trans prostadienové kyseliny (generický název cloprostenol), v citrátovém pufru o pH 5,5 až 6,5 v přítomnosti 2 až 4 mg konzervačního činidla na bázi alkylesterů kyseliny 4-hydroxybenzoové a vodu pro injekce do celkového objemu 2 ml. Injekční léková forma se užívá při synchronizaci říje hospodářských zvířat, indukci porodů u prasnic a léčení řady patologických stavů pohlavních orgánů u skotu.

Vynález se týká injekční lékové formy luteolyticky účinného opticky aktivního d-cloprostenolu obecného vzorce Ia, která je využívána ve veterinární medicíně zejména při synchronisaci říje



Ia



Ib

/I/

hospodářských zvířat, indukci porodů u prasnic a léčení řady patologických stavů pohlavních orgánů u skotu. Z řady doposud užívaných injekčních lékových forem nalezl široké uplatnění ve veterinární medicíně preparát Estrumate fy ICI/G.B. pat.spis. 1 350 971, čs. autorské osvědčení č. 204595 a č. 204594/ a Oestrophane^R Spofa obsahující jako účinnou substanci směs d,1-isomerů cloprostenolu. V nedávné době bylo prokázáno intenzivním výzkumem /Biologizace a chemizace živočišné výroby, Veterinaria: XXIV/XXX, /3/, 217 /1988/ a XXV/XXXI /4/, 293 /1989/, Cs. Pat. spis. 26 59 47/, že pouze opticky aktivní d-isomer cloprostenolu vzorce Ia má vysoký specifický luteolytický účinek, zatímco jeho aktivní l-isomer vzorce Ib působí jako jeho antagonist, tj. vykazuje luteotropní afekt. Je tedy zřejmé, že k dosažení žádoucího účinku - synchronisaci říje u jalovic a krav - je nutné aplikovat relativně /několikanásobně/ vyšší jednorázovou dávku preparátu obsahujícího směs d,1-isomerů cloprostenolu vzorce I. Tato skutečnost, přestože je účinná substance v organismu relativně rychle odbourávána, má za následek jednak nepříznivý vliv na zvíře /krávu, jalovici a u slabších kusů dochází k pocení a třesu/ a mimoto jsou při prvním dojení v mléce přítomna residua v koncentracích cca 0,1 µg/ml. Další nevýhodou injekční lékové formy podle patentních spisů G.B. 1 386 146, Ger. Offen 2 223 365, G.B.1350 971/ obsahujících směs d,1-isomerů analogů prostaglandinu F₂ alfa a jako přídatné pufrující složky fosfátový pufr bez konzervační přísady je to, že vykazují omezenou stabilitu.

Podstatné zlepšení se dosáhne použitím injekční lékové formy obsahující jako účinnou substanci pouze opticky aktivní d-isomer vzorce Ia v prostředí citrátového pufru a přítomnosti konzervačního činidla na typu chloralkylfenolů. V tomto případě používaná konzervační přísada p-chlor-m-kresol dráždí sliznice a pokožku a může působit jako senzibilizátor /viz J. Marhol v knize: Přehled průmyslové toxikologie, Organické látky, svazek 1, str. 528, Avicenum Praha 1986, N.I. Sax v knize: Dangerous Properties of Industrial Materials, 5.vydání, str. 490, Van Nostrand Reinhold Co., New York 1979/ je tudíž z hlediska bezpečnosti práce nevýhodná při přípravě injekčních roztoků a dále použití vyšších dávek v injekční lékové formě. Na tyto známé skutečnosti navazuje v pozitivním smyslu injekční léková forma podle vynálezu, která výše uvedené nedostatky podstatně snižuje, případně odstraňuje.

Injekční léková forma podle vynálezu, jejíž podstata spočívá v tom, že se rozpustí ve vodě pro injekce konzervační činidlo na bázi alkylesterů kyseliny 4-hydroxybenzoové a hydroxid sodný a kyselina citronová. Hodnota pH se podle potřeby upravuje roztokem hydroxidu sodného nebo roztokem kyseliny citronové. Po rozpouštění účinné látky d-cloprostenolu se roztok sterilizuje membránovou filtrací a plní do ampulí nebo lahviček.

Injekční léková forma podle vynálezu je stabilní, způsob podle vynálezu byl ověřen s úspěchem řádnými stabilitními testy a bylo potvrzeno, že řeší problém jakosti a stability injekční lékové formy na bázi cloprostenolu. Při aplikaci injekční lékové formy v praxi byl potvrzen účinek při řízení ovariálních funkcí hospodářských zvířat. Způsob podle vynálezu je jednoduchý a kvalitata získaných injekcí umožňuje výrobu i případný export.

Následující příklady provedení injekční lékové formy podle vynálezu pouze dokládají, ale neomezují.

Příklad 1

d-cloprostenol	7,5 g
kyselina citronová	995,0 g
hydroxid sodný	500,0 g
methylester 4-hydroxybenzoové kyseliny	180,0 g
propylester 4-hydroxybenzoové kyseliny	20,0 g
voda pro injekce	ad 100,0 l

Asi v 90 l vody pro injekce se při vyšší teplotě, s výhodou $90^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ rozpustí konverzační činidlo na bázi alkylesterů kyseliny 4-hydroxybenzoové, potom se roztok zchladí, s výhodou na $20^{\circ}\text{C}, \pm 5^{\circ}\text{C}$, rozpustí se hydroxid sodný a kyselina citronová. Úprava pH se provádí roztokem hydroxidu sodného nebo roztokem kyseliny citronové v rozmezí pH 5,5 až 6,5 s výhodou 5,9 až 6,1. Vodou pro injekce se doplní na požadovaný objem, tj. 100 l. Odebere se část tohoto roztoku /pufru/ a ve zbylém objemu pufru se rozpustí účinná látka a doplní se na požadovaný objem pufru. Roztok se sterilizuje filtrací membránovým filtrem o velikosti pórů $0,2 \mu$ a za aseptických podmínek se plní do ampulí nebo do lahviček.

Takto připravené injekce skladované při teplotě 10 až 25°C chráněné před světlem mají použitelnost minimálně 2 roky.

Příklad 2

d-cloprostenol	5,0 g
kyselina citronová	955,0 g
hydroxid sodný	500,0 g
methylester 4-hydroxybenzoové kyseliny	100,0 g
voda pro injekce ad	100,0 l

Injekce připravené stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1 a skladované při teplotě 10 až 25 °C, chráněné před světlem mají použitelnost minimálně 2 roky.

Příklad 3

d-cloprostenol	5,0 g
kyselina citronová	955,0 g
hydroxid sodný	500,0 g
methylester 4-hydroxybenzoové kyseliny	200,0 g
voda pro injekce ad	100,0 l

Injekce připravené stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1 a skladované při teplotě 10 až 25 °C, chráněné před světlem mají použitelnost minimálně 2 roky.

Příklad 4

d-cloprostenol	15,0 g
kyselina citronová	955,0 g
hydroxid sodný	500,0 g
methylester 4-hydroxybenzoové kyseliny	100,0 g
voda pro injekce ad	100,0 l

Injekce připravené stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1 a skladované při teplotě 10 až 25 °C, chráněné před světlem mají použitelnost minimálně 2 roky.

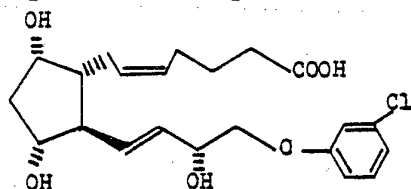
Příklad 5

d-cloprostenol	15,0 g
kyselina citronová	955,0 g
hydroxid sodný	500,0 g
methylester 4-hydroxybenzoové kyseliny	200,0 g
voda pro injekce	ad 100,0 l

Injekce připravené stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 1 a skladované při teplotě 10 až 25 °C, chráněné před světlem mají použitelnost minimálně 2 roky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Injekční léková forma na bázi luteolyticky účinného analogu prostanglandinu vyznačující se tím, že obsahuje 100 až 300 µg opticky aktivního d-isomeru 16-/3-chlorfenoxy-9α, 11α, 15-tri-hydroxy-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans prostadienové kyseliny /generický název cloprostenol/ vzorce Ia



Ia

- v citrátovém pufru o pH 5,5 až 6,5 v přítomnosti 2 až 4 mg konzervačního činidla na bázi alkylesterů kyseliny 4-hydroxybenzoové a vodou pro injekce do celkového objemu 2 ml.
2. Injekční léková forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje 125 až 175 µg opticky aktivního d-isomeru cloprostenolu vzorce Ia ve 2 ml injekčního roztoku.
 3. Injekční léková forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že obsahuje 2 až 4 mg methyl-nebo propyl esteru 4-hydroxybenzoové kyseliny po případě jejich směsi ve 2 ml injekčního vodného roztoku.