



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **320007**

A 61 K 9/107, 31/05

(13) **B1**

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19974278	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1995.03.17 PCT/GB95/00579
(22)	Inng.dag	1997.09.16	(85)	Videreføringsdag	1997.09.16
(24)	Løpedag	1995.03.17	(30)	Prioritet	Ingen
(41)	Alm.tilgj	1997.09.16			
(45)	Meddelt	2005.10.10			
(73)	Innehaver	AstraZeneca UK Ltd, 15 Stanhope Gate, W1K1LN LONDON, GB			
(72)	Oppfinner	Christopher Buchan Jones, Fernhurst, Yew Tree Close, SK104HB PRESTBURY, CHESHIRE, GB John Henry Platt, 9 Somerset Close, CW121SG CONGLETON, CHESHIRE, GB			
(74)	Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 Oslo, NO			

(54)	Benevnelse	Steril farmasøytisk blanding inneholdende propofol og edetat for parenteral administrering, fremgangsmåte for å begrense potensialet for mikrobevekst i blandingen, samt anvendelse derav.			
(56)	Anførte publikasjoner	GB 1472793			
(57)	Sammendrag				

Farmasøytiske blandinger inneholdende 2,6-diisopropylfenol (propofol) er beskrevet for anvendelse som bedøvelsesmiddel. En fremgangsmåte for deres fremstilling er beskrevet, og likeså deres anvendelse til å fremkalle bedøvelse innbefattet indusering og vedlikehold av generell anestesi og beroligelse.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, fremgangsmåte for å begrense potensialet for mikrobevekst i blandingen, samt anvendelse derav.

Spesielt vedrører oppfinnelsen sterile farmasøytiske blandinger som
5 omfatter 2,6-diisopropylfenol, kjent som propofol.

Propofol er et injiserbart bedøvelsesmiddel som har hypnotiske egenskaper, og kan anvendes til å indusere og vedlikeholde generell anestesi og for beroligelse f.eks. i intensivpleieavdelinger. Propofol er et svært vellykket bedøvelsesmiddel og blir markedsført under varemerket "Diprivan" for anvendelse
10 til behandling av mennesker og under varemerket "Rapinovel" for veterinær anvendelse.

Injiserbare bedøvelsesmidler, så som propofol, blir administrert direkte i blodstrømmen. Dette gir opphav til at bedøvelsen virker hurtig, påvirket nesten fullstendig av den hastighet som bedøvelsesmidlet krysser blodhjernebarrieren
15 med. Det er derfor nødvendig at bedøvelsesmidlet har tilstrekkelig lipidløselighet for å være i stand til å krysse denne barriere og undertrykke de relevante mekanismer i hjernen. Svært lipidløselige molekyler er imidlertid vanligvis dårlig løselige i vann, og er således vanskelige å formulere for intravenøs injeksjon. I noen tilfeller kan det være mulig å oppnå et vannløselig salt av bedøvelsesmidlet
20 som frigir en lipidløselig fri base *in vivo*. Dette er ikke mulig i mange tilfeller, og til tross for betydelig forskning viste det seg ikke å være gjennomførbart med propofol. Således var det nødvendig å gjennomføre svært betydelig forskning og utvikling i formuleringen av propofol for å oppnå farmasøytiske blandinger for administrering til varmblodige dyr innbefattet mennesker.

25 De foreliggende søkere identifiserte de anestetiske egenskaper til propofol og innleverte UK patentsøknad nr. 13739/74 som ble meddelt UK patent nr. 1 472 793. Tilsvarende patenter er blitt gitt i USA (USP 4 056 635, USP 4 452 817 og USP 4 798 846) og i mange andre land.

Dette patent krever blant annet en steril farmasøytisk blanding som omfatter
30 propofol sammen med et sterilt farmasøytisk aksepterbart fortynningsmiddel eller bærer hvor blandingen er egnet enten direkte eller etter fortynning med et flytende fortynningsmiddel for parenteral administrering til et varmblodig dyr.

I ett aspekt beskriver UK patent nr. 1 472 793 blandingen som fortrinnsvis vandig med propofol i steril blanding med vann og et tensid eller et annet løsningsmiddel.

I et annet aspekt blir blandingen beskrevet som vandig med propofol i steril
5 blanding med vann og et ytterligere vannblandbart, ikke-vandig løsningsmiddel. I et ytterligere aspekt beskrives blandingen som en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol, enten alene eller løst i et løsningsmiddel ikke blandbart med vann, blir emulgert med vann ved hjelp av et tensid. I ytterligere et annet aspekt beskrives blandingen som en steril fast eller halvfast blanding av propofol med et fast
10 fortynningsmiddel, f.eks. laktose, sakkarin-natrium eller et cyklodekstran hvilken blanding er egnet for fortynning med et sterilt vandig fortynningsmiddel.

Patentet beskriver mange spesielle eksempler på injiserbare blandinger inneholdende propofol innbefattet eksempler med tensider, forskjellige solubiliseringmidler, ytterligere løsningsmidler, ytterligere bestanddeler valgt fra
15 stabilisatorer, konserveringsmidler og antioksydanter, buffermidler og tonisitetsmodifikasjonsmidler.

De foreliggende søkere gjennomførte et bredt område av studier for å bestemme hvilken type formulering som ville være mest hensiktsmessig for utvikling for å tilveiebringe en formulering for markedsføring. Etter betydelige
20 anstrengelser ble det valgt en formulering av propofol og tensidet Cremophor EL i vann. Cremophor er varemerke for et polyoksyetylen-resinusoljederivat). Cremophor EL ble anvendt som bærer for å oppløse det eksisterende intravenøse bedøvelsesmiddel alfaksalon/alfadolon ("Althesin") og en modifisert form av Cremophor ble anvendt som bærer for å oppløse det intravenøse bedøvelses-
25 middel propanidid ("Epontol").

De foreliggende søkere gjennomførte en detaljert serie av studier i dyr, og administrerte til slutt formuleringen til 1000 mennesker. Etter omlag 5 eller 6 år ble det imidlertid rapportert anafylaktoide reaksjoner i et svært lite antall pasienter. Anafylaktoide reaksjoner er reaksjoner av allergisk type. Det var ikke klart at
30 Cremaphor EL hadde forårsaket de anafylaktoide reaksjoner i alle tilfeller, men de foreliggende søkere konkluderte med at det måtte bli funnet og utviklet en alternativ formulering av propofol.

En betydeling mengde arbeid på alternative formuleringer ble gjennomført, og en olje-i-vann-emulsjon ble til slutt valgt for utvikling. Denne ble utviklet og i

1986 ble den lansert i flere markeder under varemerket "Diprivan". Siden den gang er denne formulering blitt lansert i mange markeder over hele verden, og propofol er svært vellykket og blir ansett av anestetikere som et medikament med betydelige fortrinn og med unike kvaliteter. Sammenfattet er propofol et

5 kortvirkende bedøvelsesmiddel, egnet for både indusering og vedlikehold av generell anestesi, for beroligelse for å supplere regionale smertestillende teknikker, for beroligelse av ventilerte pasienter som får intensiv pleie og for bevisst beroligelse for kirurgiske og diagnostiske fremgangsmåter i intensive pleieavdelinger. Propofol kan administreres ved enkle eller gjentatte intravenøse

10 bolusinjeksjoner eller ved kontinuerlig infusjon. Det blir svært hurtig fjernet fra blodstrømmen og metabolisert. Anestesidybden kontrolleres således lett, og pasientens bedring etter avslutning av medikamenteringen er vanligvis hurtig, og pasienten er ofte betydelig mer klar i hodet sammenlignet med etter administrering av andre bedøvelsesmidler. Bivirkninger så som kvalme og oppkast forekommer

15 signifikant mindre hyppig etter administrering av propofol enn etter andre generelle bedøvelsesteknikker så som med inhalasjonsbedøvelsesmidler.

De foreliggende søkere har vurdert å utvide området av propofolformuleringer for å gi anestetikere en bredere utrustning hvorfra han kan velge et hensiktsmessig medikament. F.eks. har søkerne utviklet, som et alternativ, en

20 olje-i-vann-emulsjon-formulering av propofol hvori konsentrasjonen av propofol er det dobbelte av konsentrasjonen av det medikament som for tiden markedsføres.

Ved vurdering av hensiktsmessige ytterligere formuleringer er det ønskelig å vedlikeholde de kvaliteter som gjør "Diprivan" til et slikt fortrinn, så som de foran nevnte, og tilveiebringe en formulering med akseptabel kjemisk og fysisk stabilitet

25 og som lett lar seg manipulere av anestetikeren eller spesialisten i intensivpleieavdelingen.

En økende andel av anvendelsen av "Diprivan" er i beroligelse av alvorlig syke pasienter spesielt i intensivpleieavdelinger og lignende. Ved bedøvelse av slike alvorlig syke pasienter vil administrering av "Diprivan" typisk være ved hjelp

30 av infusjon. Dette krever anvendelse av et "tilføringssett", som involverer forbindelse mellom et reservoar (typisk et medisinglass eller en sprøyte) av propofol, via hensiktsmessige slanger, til en doseringsenhet ("luer connector") og deretter til en nål plassert i pasientens vene.

Mikrobiell kontaminering av parenterale væsker anvendt i "tilføringssett" av denne type er blitt anerkjent som en av mange årsaker til sykehusinfeksjon blant pasienter i intensivpleieavdelinger. F.eks. i USA er de generelle krav fra the Federal Food and Drug Administration (FDA) følgelig at slike "tilføringssett" blir byttet ut hyppig, og i tilfelle "Diprivan" blir det krevet at "tilføringssett" blir byttet ut
5 minst hver 6. eller 12. time avhengig av den anvendte utforming.

Intensivpleiemiljøet er travelt, og som i andre deler av helsetjenesten er det krav om kostnadsreduksjoner. Utbytting av "tilføringssett" minst hver 6. eller 12. time er relativt tidskrevende for den høyt utdannede sykepleier i intensivpleie-
10 avdelingen, intensivpleiespesialisten eller anestetikeren. Dette ville spesielt være tilfelle når flere alvorlig syke pasienter i en intensivpleieavdeling blir infusert på samme tid.

Søkerne har derfor forsøkt å utvikle en ny formulering av propofol som ville gjøre det mulig å bytte ut "tilføringssett" betydelig sjeldnere, f.eks. hver 24. time.
15 Dette ville være mye mer beleilig for sykepleieren, intensivpleiespesialisten eller anestetikeren; det ville senke kravene til staben, det ville resultere i færre manipulasjoner av "tilføringssett" og kunne bidra til kostnadsreduksjon i intensivpleiemiljøet.

Vi har gjennomført betydelig forskning og har funnet at tilsetning av små mengder av et utvalgt middel til "Diprivan" vil gjøre det mulig å administrere
20 formuleringen i "tilføringssett", og som krever utbytting signifikant mindre hyppig enn det som for tiden er tilfellet; med andre ord er tiden for administrering og tiden mellom utbytting av tilføringssett blitt signifikant forbedret. Denne økning i slike tider muliggjør administrering av pakker av øket størrelse, økende beleilighet for brukerne, avtagende sløsing med "Diprivan" og bidra til kostnadsreduksjon.
25

I det usannsynlige tilfelle at klosset håndtering som fører til tilfeldig utvendig forurensning, vil formuleringen videre minimalisere sjansen for mikrobevekst.

Vårt eget UK patent 1 472 793 hevder at formuleringer av propofol eventuelt kan inneholde en eller flere ytterligere bestanddeler valgt fra
30 stabilisatorer, konserveringsmidler og antioksydanter, f.eks. parabenderivater, f.eks. propyl-p-hydroksybenzoat, butylerte hydroksytoluenderivater, askorbinsyre og natrium-metabisulfitt; metallion-sekvenstreringsmidler, f.eks. natriumedetat; og antiskum-midler, f.eks. et silikonderivat, f.eks. dimetikon eller simetikon.

Det er en vanskelighet ved tilsetning av kjente konserveringsmidler til olje-i-vann-emulsjoner så som "Diprivan". Som angitt ovenfor er "Diprivan" et bedøvelsesmiddel som anvendes for induksjon og vedlikehold av generell anestesi og for beroligelse. De administrerte volumer kan være betydelige, spesielt i tilfelle av beroligelse. Følgelig kan det administreres signifikante volumer av konserveringsmidler til pasienten som får behandling. Således må det gjøres svært omhyggelig valg av tilsetning for å tilfredsstille medikamentregulatoriske autoriteter; spesielt ettersom anvendelse av konserveringsmidler i enkeltdose, terminalt steriliserte, parenteralt injiserbare midler ikke er antydning og/eller er gjenstand for forsiktighetsvarsel i forskjellige retningslinjer, f.eks. retningslinjene i US, UK og europeiske farmakopeer.

Videre er det et spesielt problem ved inkludering av tilsetninger i en olje-i-vann-emulsjon for parenteral administrering. Det blir antatt at for effektivitet må de antimikrobielle egenskaper til hvilket som helst konserveringsmiddel bli utøvet i vandig fase. Konserveringsmiddel med lipofile egenskaper inkorporert ved typisk bruksnivå ville således ikke være så effektivt, selv om det ville være en viss fordeling mellom fasene, ville det være utilstrekkelig materiale i den vandige fase. Økning av den samlede mengde av et slikt konserveringsmiddel ville resultere i uakseptabelt høyt nivå av konserveringsmiddel i lipidlaget som til slutt fører til toksisitetproblemer.

På den annen side vil tilsetning av et konserveringsmiddel med hydrofile egenskaper, f.eks. et ionisk materiale, også føre til problemer. Tilsetning av ionisk materiale til en olje-i-vann-emulsjon har tendens til å destabilisere emulsjonen. Med en høyere ionisk belastning, (dvs. konsentrasjon av ionisk materiale) kan den stabiliserte elektriske ladning (Zeta-potensialet) på de små oljedråpene forandre seg. Slike elektriske ladningsforandringer vil øke sannsynligheten for kollisjon mellom smådråpene og øke emulsjonens fysiske ustabilitet.

Vi studerte muligheten for å tilsette ett av flere antimikrobielle midler til olje-i-vann-emulsjonen. Et slikt middel ville måtte ha ingen signifikant skadelig effekt på emulsjonens fysiske og kjemiske stabilitet. Et slikt middel ville dessuten måtte tilvelebringe den antimikrobielle aktivitet som søkes.

Flere potensielle midler ble funnet å forårsake ustabilitet av emulsjonen. Andre potensielle midler greide ikke å gi det nivå av antimikrobielle aktivitet som ble søkt. I tillegg søkte vi et middel som ville gi disse aktivitetsnivåer ved så lav

konsentrasjon som mulig for å minimalisere potensialet for fysisk ustabilitet og for å minimalisere sikkerhetsproblemene.

Etter betydelig innsats innbefattet vurdering av de kjente konserveringsmidler fenyl-kvikksølv(II)-acetat, fenyl-kvikksølv(II)-nitrat, benzylalkohol, klor-
5 butanol, klor-kreosol og fenol og studium av de kjente konserveringsmidler natrium-metabisulfitt, natrium-sulfitt, natrium-metylhydroksybenzoat og natrium-propylhydroksybenzoat, var vi ute av stand til å finne et konserveringsmiddel som tilfredsstilte våre krav. Vi undersøkte da den mulige anvendelse av andre midler som kunne ha den virkning som vi søkte. Vi fant uventet at edetat, som ikke blir
10 ansett som et bredspektrert antimikrobielt middel, var det eneste middel som ville tilfredsstille våre krav. Som referert til ovenfor er edetat som natriumsaltet nevnt i vårt UK patent 1 472 793 som et mulig metallionsekvestreringsmiddel. Natrium-edetat er inkludert i to av de mange Cremophor-holdige eksempler i dette patentet.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en steril farmasøytisk
15 blanding for parenteral administrering som omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol løst i et løsningsmiddel ikke blandbart med vann, er emulgert med vann, og stabilisert ved hjelp av et tensid, og som ytterligere omfatter en mengde edetat tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer etter fremmed ytre kontaminering.

20 Med en olje-i-vann-emulsjon mener vi et bestemt tofaset system som er i likevekt og i virkeligheten som helhet, er kinetisk stabilt og termodynamisk ustabilt. Dette er i fullstendig motsetning til en micelleformulering, f.eks. med Cremophor EL, som er termodynamisk stabil.

Med betegnelsen "edetat" mener vi etylendiamintetraeddiksyre (EDTA) og
25 derivater derav, f.eks. er dinatriumderivatet kjent som dinatriumedetat. Vanligvis vil egnede edetater som omfattes ifølge denne oppfinnelse være de salter som har lavere affinitet for EDTA enn kalsium. Spesielle derivater for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse inkluderer trinatriumedetat, tetranatriumedetat og dinatriumkalsium-edetat. Karakteren av edetatet er ikke kritisk, forutsatt at det
30 fyller den funksjon og forhindrer signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer i tilfelle av fremmed ytre kontaminering, f.eks. fortrinnsvis ikke mer enn 10 ganger økning etter et lavt nivå av ytre kontaminering, så som 10^{-10} kolonidannede enheter, ved temperaturer i området fra 20 - 25°C. Som det kan sees av det eksperimentelle avsnitt vil natriumkalsiumedetat ha visse fordeler sammen-

lignet med andre additiver, men dinatriumedetat er eksepsjonelt. Følgelig vil edetatet mest fortrinnsvis være dinatriumedetat.

Typisk vil edetatet være tilstede i blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelse i en molar konsentrasjon (med hensyn til den EDTA-frie syre) i området 3×10^{-5} til 9×10^{-4} . Fortrinnsvis vil edetatet være tilstede i området 3×10^{-5} til $7,5 \times 10^{-4}$, f.eks. i området 5×10^{-5} til 5×10^{-4} , og mer fortrinnsvis i området $1,5 \times 10^{-4}$ til $3,0 \times 10^{-4}$, mest fortrinnsvis ca. $1,5 \times 10^{-4}$.

En blanding ifølge den foreliggende oppfinnelse vil typisk omfatte fra 0,1 til 5 vekt% av propofol. Fortrinnsvis vil blandingen omfatte fra 1 til 2 vekt% av propofol og spesielt ca. 1% eller ca. 2%.

I et annet aspekt ifølge denne oppfinnelse blir propofol alene emulgert med vann ved hjelp av et tensid. Det blir foretrukket at propofol blir løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann før emulgeringen.

Løsningsmidlet ikke-blandbart med vann vil passende være tilstede i en mengde som er opptil 30 vekt% av blandingen, mer passende 5-25%, fortrinnsvis 10-20% og spesielt ca. 10%.

Et bredt område av løsningsmidler ikke-blandbare med vann kan anvendes i blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse. Typisk vil løsningsmidlet ikke-blandbart med vann være en vegetabilsk olje, f.eks. soyabønne, saflortistel, bomullsfrø, mais, solsikke, arachis, ricinus eller olivenolje. Fortrinnsvis vil den vegetabiliske olje være soyabønneolje. Alternativt vil løsningsmidlet ikke-blandbart med vann være en ester av en midlere eller langkjedet fettsyre, f.eks. et mono-, di- eller triglycerid; eller være et kjemisk modifisert eller fremstilt materiale så som etyloleat, isopropylmyristat, isopropylpalmitat, en glycerolester eller polyoksyhydrogenert ricinusolje. I et ytterligere alternativ kan løsningsmidlet ikke-blandbart med vann være en marin olje, f.eks. torskelerverolje eller annen fiskeavledet olje. Egnede løsningsmidler inkluderer også fraksjonerte oljer, f.eks. fraksjonert kokosnøttolje eller modifisert soyabønneolje. Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan videre omfatte en blanding av to eller flere av de ovenfor nevnte løsningsmidler ikke-blandbare med vann.

Propofol, enten alene eller løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, blir emulgert ved hjelp av et tensid. Egnede tensider inkluderer syntetiske ikke-ioniske tensider, f.eks. etoksylerte etere og estere og polypropylen-polyetylen blokk-kopolymerer og fosfatider, f.eks. naturlig forekommende fosfatider så som

egg og soyafosfatider og modifiserte eller kunstig manipulerte fosfatider, (f.eks. fremstilt ved fysisk fraksjonering og/eller kromatografi), eller blandinger derav. Foretrukne tensider er egg og soyafosfatider.

Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse blir passende formulert til
5 å være ved fysiologisk nøytral pH, typisk i området 6,0 til 8,5, om nødvendig ved hjelp av alkali så som natriumhydroksyd.

Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan gjøres isotonisk med blod ved inkorporering av et passende tonisitetsmodifikasjonsmiddel, f.eks. glycerol.

10 Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse er typisk sterile vandige formuleringer og blir fremstilt ifølge konvensjonelle fremstillingsteknikker ved anvendelse av f.eks. aseptisk fremstilling eller terminalsterilisering ved autoklaving.

Blandingene ifølge den foreliggende oppfinnelse er anvendelige som
15 bedøvelsesmidler som inkluderer beroligelse og induksjon og vedlikehold av generell anestesi. I et annet aspekt, tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å begrense potensialet for mikrobevekst i en steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, hvor det anvendes edetat i en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med
20 vann, blir emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid, hvori mengden av edetat er tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer etter fremmed, ytre kontaminering.

I et ytterligere aspekt, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å begrense potensialet for mikrobevekst i en steril
25 farmasøytisk blanding for parenteral administrering, hvor det anvendes edetat i en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, blir emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid, hvori mengden av edetat er en molar konsentrasjon i området 3×10^{-5} til 9×10^{-4} .

I et videre aspekt, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en anvendelse av
30 en steril farmasøytisk blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, for fremstilling av et medikament som fremkaller bedøvelse.

Doseringsnivåer av propofol for å gi generell anestesi, både indusering (f.eks. ca. 2,0-2,5 mg/kg for en voksen) og vedlikehold (f.eks. ca. 4-12 mg/kg/time), og for å gi en beroligende virkning (f.eks. 0,3-4,5 mg/kg/time), kan

utledes fra den betydelige litteratur om propofol. Videre kan anestesispesialisten og/eller legen modifisere dosen for å oppnå den ønskede effekt i en bestemt pasient, ifølge en normal fagdyktighet.

De fordeler det refereres til ovenfor for å inkludere edetat i propofol-
5 blandinger, gjelder også intravenøse fettemulsjoner som typisk blir administrert til pasienter i behov derav, over et tidsrom på 1 dag eller mer. Intravenøse fettemulsjoner (også kjent som parenterale næringsemulsjoner) blir administrert, vanligvis ved infusjon, til pasienter som har behov for ekstra kalorier og adekvat næring, oralt eller på andre måter, er ikke ønskelig eller er ikke mulig. Intravenøse
10 fettemulsjoner vil typisk holde ved like en positiv nitrogenbalanse og tilveiebringe en adekvat energikilde f.eks. som fett, vitaminer og sporelementer. Slike emulsjoner anvendes typisk i intensivpleiemiljøet, men også i andre hospital- og huslige sammensetninger. Eksempler på slike intravenøse fettemulsjoner inkluderer Intralipid® (markedsført av Pharmacia), Lipofundin® (Braun) og
15 Travamulsion® (Baxter). Intralipid, Lipofundin og Travamulsion er alle varemerker.

Det beskrives en intravenøs fettemulsjon som omfatter en mengde edetat tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer. Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer spesielt en steril vandig blanding for
20 parenteral administrering som omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol er emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid og som ytterligere omfatter en mengde edetat tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer etter fremmed, ytre kontaminering.

Videre er det blitt foreslått at forskjellige medikamenter kan administreres i
25 olje-i-vann-emulsjoner, se f.eks. US patent 4 168 308.

Egnede terapeutiske eller farmasøytiske midler er de som er i stand til å bli administrert parenteralt i et olje-i-vann-emulsjon. Typisk vil slike midler være lipofile forbindelser og kan f.eks. være antisoppmidler, bedøvelsesmidler, antibakterielle midler, antikreftmidler, antibrekningsmidler, midler som virker på
30 sentralnerv-systemet så som diazepam, steroider, barbiturater og vitaminpreparater. Spesielt angår den foreliggende oppfinnelse slike olje-i-vann-emulsjoner som typisk blir administrert til pasienter i behov derav over et tidsrom på 1 dag eller mer.

Kommentarer heri som vedrører typiske og foretrukne propofolblandinger ifølge denne oppfinnelse og fremstilling derav, gjelder *mutatis mutandis* intravenøse fettemulsjoner og olje-i-vann-emulsjoner inneholdende et terapeutisk eller farmasøytisk middel.

5

EKSPERIMENTELT

	<u>Mengder:</u>	<u>% (vekt)</u>
	propofol	1,0
10	soyabønneolje	10,0
	eggfosfatid	1,2
	glycerol	2,25
	dinatriumedetat-dihydrat	0,0055
	(tilsvarende dinatriumedetat	0,005)
15	natriumhydroksyd	q.s.
	vann for injeksjon	til 100

Fremstilling:

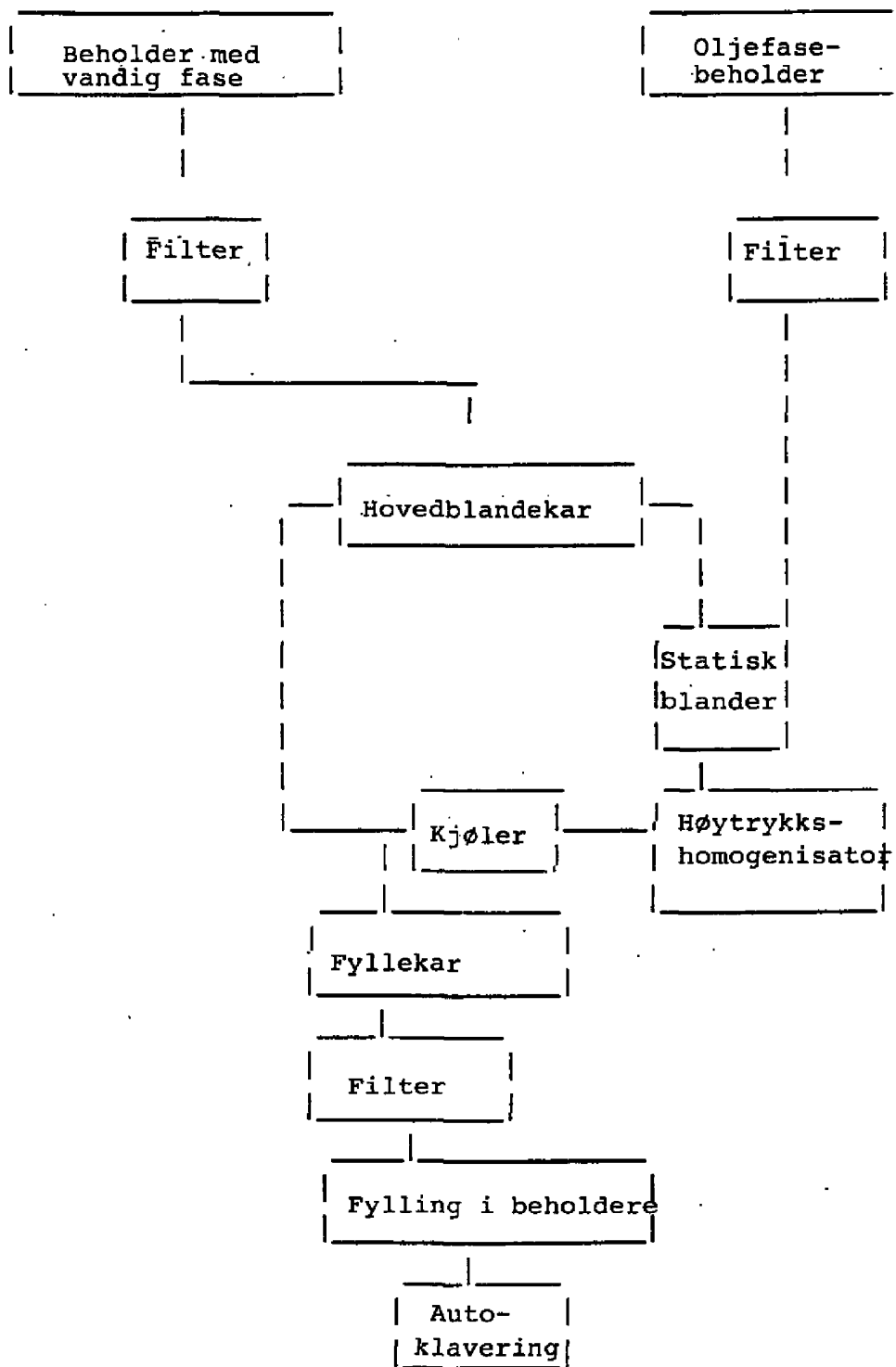
Alle fremstillingstrinn utføres under nitrogen, og vektorer refererer til vekt i
20 sluttvolumet.

En steril vandig olje-i-vann-emulsjon for parenteral administrering fremstilles som følger:

1. En vandig fase fremstilles fra glycerol (2,25 vekt%), dinatriumedetatdihydrat
25 (0,0055 vekt%), natriumhydroksyd (typisk 60 mg/liter) og vann for injeksjon. Denne blanding omrøres og oppvarmes til en temperatur på ca. 65°C.
2. Den vandige fase passerer gjennom et filter for å fjerne partikkelformige bestanddeler og overføres til en blandebeholder.
3. Parallelt med ovenstående fremstilles en oljefase fra soyabønneolje (10,0
30 vekt%) propofol (1,0 vekt%) og eggfosfatid (1,2 vekt%) i en beholder. Blandingen omrøres ved en temperatur på ca. 75°C inntil alle bestanddeler er løst.
4. Blandingen passerer gjennom et filter for å fjerne partikkelformige bestanddeler og tilsettes den vandige fase via en statisk blander.

5. Innholdet i blandebeholderen blir omrørt og holdt ved en temperatur på ca. 65°C. Denne blanding sirkuleres deretter gjennom en høytrykks homogenisator og kjøler (varmevekslersystem) til den nødvendige globulstørrelse [midlere globulstørrelse på ca. 250 nanometer] er oppnådd.
 - 5 6. Den resulterende olje-i-vann-emulsjon avkjøles og overføres til et fyllekar.
 7. Emulsjonen filtreres deretter og fylles i beholdere under nitrogen og autoklaveres.
- 10 Den endelige filtrerte emulsjonen kan fylles i beholdere med forskjellig volum, f.eks. ampuller (20 ml), medisinglass (50 ml og 100 ml) og forhåndsfylte sprøyter.

DIAGRAM



En olje-i-vann-emulsjon inneholdende 2% (etter vekt) av propofol kan fremstilles på lignende måte ved anvendelse av følgende mengder av bestanddeler:

5	<u>Mengder:</u>	<u>% (vekt)</u>
	propofol	2,0
	soyabønneolje	10,0
	eggfosfatid	1,2
	glycerol	2,25
10	dinatriumedetatdihydrat	0,0055
	natriumhydroksyd	q.s.
	vann for injeksjon	til 100

Ytterligere olje-i-vann-emulsjon inneholdende 1% (etter vekt) av propofol kan fremstilles på lignende måte ved anvendelse av følgende mengder av bestanddeler:

	<u>Mengder:</u>	<u>% (vekt)</u>	<u>% (vekt)</u>
	propofol	1,0	1,0
20	soyabønneolje	5,0	-
	fraksjonert kokosnøttolje (Miglyol 812N)*	5,0	10,0
	eggfosfatid	1,2	1,2
	glycerol	2,25	2,25
	dinatriumedetatdihydrat	0,0055	0,0055
25	natriumhydroksyd	q.s.	q.s.
	vann for injeksjoner	til 100	til 100

* Miglyol er et varemerke.

30 BIOLOGISK AKTIVITET

Formuleringene administreres parenteralt til grupper av 10 hannmus (18-22 g) med en dose på 5-40 mg/kg. Beroligelse og bedøvelse observeres avhengig av dose.

MIKROBIOLOGISK AKTIVITET (KOMPARATIV)

Formuleringer inneholdende forskjellige additiver ble fremstilt ved å tilsette en konsentrert vandig løsning av additiver til den kommersielt tilgjengelige olje-i-vann-formulering av propofol (1%) (Diprivan : varemerke til Zeneca Ltd.). pH av disse formuleringer var ca. 7,5.

Velling-kulturer av fire standard USP (Forente Staters Farmakope) test-organismer for konserveringsvirkning ble tilsatt til disse testformuleringer med ca. 200 kolonidannende enheter pr. ml. Testformuleringene ble inkubert ved 30°C og testet for levedyktige tellinger etter 24 og 48 timer.

RESULTATER

Formulering med natriummetabisulfitt (0,1%)

Testorganisme	LOG ₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
	<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
<i>S. aureus</i>	2,4	4,1	4,7
<i>E. coli</i>	2,2	8,9	8,7
<i>C. albicans</i>	2,8	4,4	7,9
<i>Ps. aeruginosa</i>	2,8	4,8	8,9

Misfaringen av formuleringen skyldtes kjemisk ustabilitet.

Formulering med natriumsulfitt (0,1%)

Testorganisme	LOG ₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
	<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
<i>S. aureus</i>	2,8	5,7	6,2
<i>E. coli</i>	1,6	7,8	8,9
<i>C. albicans</i>	2,9	4,1	5,8
<i>Ps. aeruginosa</i>	2,2	6,7	6,9

Formulering med hydroksybenzoater (0,2% metyl / 0,02% propyl)

Testorganisme		LOG₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
5	<i>S. aureus</i>	2,9	6,6	6,7
	<i>E. coli</i>	1,9	4,7	7,4
	<i>C. albicans</i>	2,8	3,0	3,2
	<i>Ps. aeruginosa</i>	2,4	2,2	5,8

10 Formulering med natriumkalsiumedetat (0,1%)

Testorganisme		LOG₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
	<i>S. aureus</i>	2,2	3,3	6,9
15	<i>E. coli</i>	2,6	<1,3	<1,3
	<i>C. albicans</i>	2,9	3,1	3,8
	<i>Ps. aeruginosa</i>	2,8	6,8	8,2

Formulering med dinatriumedetatdihydrat (0,1%)

Testorganisme		LOG₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
	<i>S. aureus</i>	0,7	0,3	<1,0
	<i>E. coli</i>	1,2	0,3	<1,0
25	<i>C. albicans</i>	1,0	0,8	<1,0
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,3	<1,0	<1,0

MIKROBIOLOGISK AKTIVITET (YTTERLIGERE KOMPARATIVE RESULTATER)

- 30 Vaskede suspensjoner av fire standard USP (Forente Staters farmakope) testorganismser for konserveringsvirkning ble tilsatt disse testformuleringer med ca. 100 kolonidannende enheter pr. ml. Testformuleringene ble inkubert ved 25°C og testet for levedyktige tellinger etter 24 og 48 timer i duplikat; begge resultater er rapportert.

"Diprivan" (1% propofol)

Testorganisme		LOG₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
5	<i>S. aureus</i>	2,0	4,3	5,7
		2,0	4,6	5,7
	<i>E. coli</i>	1,7	8,1	7,9
		1,6	7,8	8,1
10	<i>C. albicans</i>	1,5	2,8	2,6
		1,5	2,8	3,6
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,5	4,9	8,4
		1,5	3,9	8,0

15 **Formulering med dinatriumedetatdihydrat (0,0055%)**

Testorganisme		LOG₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
20	<i>S. aureus</i>	2,0	1,3	0,5
		2,0	1,1	1,0
	<i>E. coli</i>	1,6	1,1	ND
		1,4	1,1	ND
25	<i>C. albicans</i>	1,6	1,6	2,0
		1,5	1,3	2,1
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,6	1,0	0,8
		1,5	ND	0,7

Formuleringen ovenfor er blitt ytterligere vurdert mot andre relevante organismer.

30 På lignende måte er det oppnådd mikrobiologiske data for tilsvarende formulering inneholdende 2% propofol.

Intravenøs fettemulsjon

[omfattende soyabønneolje (10%), eggfosfatid (1,2%), glycerol (2,25%),
natriumhydroksyd (qs) og vann for injeksjoner]

5	Testorganisme	LOG ₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
	<i>S. aureus</i>	2,0	6,5	6,6
		2,0	6,6	6,7
	<i>E. coli</i>	1,5	8,0	8,3
10		1,6	7,9	8,1
	<i>C. albicans</i>	1,5	1,2	6,0
		1,4	3,5	5,6
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,3	6,6	8,1
		1,5	6,9	8,1

15

**Intravenøs fettemulsjon (som ovenfor) med dinatriumedetatdihydrat
(0,0055%)**

20	Testorganisme	LOG ₁₀ OVERLEVENDE PR. ML		
		<u>Null</u>	<u>24 timer</u>	<u>48 timer</u>
	<i>S. aureus</i>	2,0	1,4	ND
		2,0	1,4	ND
	<i>E. coli</i>	1,6	ND	ND
		1,5	ND	ND
25	<i>C. albicans</i>	1,5	1,8	2,4
		1,5	2,1	2,2
	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,6	ND	ND
		1,5	ND	ND

30 ND: Ingen organismer påvist på 1 ml helleplater.

Formuleringen ovenfor er blitt ytterligere vurdert mot andre relevante organismer.

Testorganismene identifisert ovenfor er *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 og *Candida albicans* ATCC 10231.

- I en foretrukket utførelse tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en
- 5 steril farmasøytisk blanding som omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol, løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, blir emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid og som ytterligere omfatter en mengde edetat tilstrekkelig til å forhindre en ikke mer enn 10 ganger økning i veksten av hver av
- 10 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 og *Candida albicans* ATCC 10231 i minst 24 timer målt ved en test hvori en vasket suspensjon av hver nevnte organisme blir tilsatt til en separat alikvot av nevnte blanding med ca. 50 kolonidannende enheter pr. ml, ved en temperatur i området 20 - 25°C, og nevnte alikvoter blir inkubert ved 20 - 25°C og testet for levedyktige tellinger.

PATENTKRAV

1. Steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, karakterisert ved at den omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol
5 løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, er emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid, og som ytterligere omfatter en mengde edetat tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer etter fremmed, ytre kontaminering.
- 10 2. Steril farmasøytisk blanding ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol, løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, er emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid, og som dessuten omfatter en mengde av edetat tilstrekkelig til å forhindre en ikke mer
15 enn 10 ganger økning i veksten av hver av *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 og *Candida albicans* ATCC 10231 i minst 24 timer som målt ved en test hvori en vasket suspensjon av hver nevnte organisme blir tilsatt til en separat alikvot av nevnte blanding med ca. 50 kolonidannende enheter pr. ml, ved en temperatur i området 20 - 25°C, og nevnte alikvoter blir inkubert ved 20 - 25°C og testet for levedyktige
20 tellinger etter 24 timer.
3. Steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, karakterisert ved at den omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol
løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, er emulgert med vann og
25 stabilisert ved hjelp av et tensid og som dessuten omfatter en mengde edetat hvori mengden av edetat er en molar konsentrasjon i området 3×10^{-5} til 9×10^{-4} .
4. Steril farmasøytisk blanding ifølge krav 3, karakterisert ved at
mengden av edetat er en molar konsentrasjon i området $1,5 \times 10^{-4}$ til $3,0 \times 10^{-4}$.
- 30 5. Steril farmasøytisk blanding ifølge krav 4, karakterisert ved at mengden av edetat er en molar konsentrasjon på ca. $1,5 \times 10^{-4}$.

6. Steril farmasøytisk blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, karakterisert ved at kilden for edetat er dinatriumedetat.
7. Steril farmasøytisk blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, karakterisert ved at løsningsmidlet ikke-blandbart med vann er en vegetabilsk olje eller ester av en fettsyre.
8. Steril farmasøytisk blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, karakterisert ved at tensidet er et naturlig forekommende fosfatid.
9. Steril farmasøytisk blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, karakterisert ved at pH er mellom 6,0 og 8,5.
10. Steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering i form av en olje-i-vann-emulsjon, karakterisert ved at den omfatter:
- a) 1 vekt% propofol,
 - b) 10 vekt% soyabønneolje,
 - c) 1,2 vekt% eggfosfatid,
 - d) 2,25 vekt% glycerol,
 - e) 0,005 vekt% dinatriumedetat,
 - f) natriumhydroksyd,
 - g) vann.
11. Steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering i form av en olje-i-vann-emulsjon, karakterisert ved at den omfatter:
- a) 2 vekt% propofol,
 - b) 10 vekt% soyabønneolje,
 - c) 1,2 vekt% eggfosfatid,
 - d) 2,25 vekt% glycerol,
 - e) 0,005 vekt% dinatriumedetat,
 - f) natriumhydroksyd,
 - g) vann.

12. Fremgangsmåte for å begrense potensialet for mikrobevekst i en steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende edetat i en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, blir emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et
5 tensid, hvori mengden av edetat er tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer etter fremmed, ytre kontaminering.

13. Fremgangsmåte for å begrense potensialet for mikrobevekst i en steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, k a r a k t e r i s e r t v e d å
10 anvende edetat i en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol løst i et løsningsmiddel ikke-blandbart med vann, blir emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid, hvori mengden av edetat er en molar konsentrasjon i området 3×10^{-5} til 9×10^{-4} .

15 14. Steril farmasøytisk blanding for parenteral administrering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en olje-i-vann-emulsjon hvori propofol er emulgert med vann og stabilisert ved hjelp av et tensid, og som ytterligere omfatter en mengde av edetat tilstrekkelig til å forhindre signifikant vekst av mikroorganismer i minst 24 timer etter fremmed, ytre kontaminering.

20

15. Anvendelse av en steril farmasøytisk blanding ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, for fremstilling av et medikament som fremkaller bedøvelse.

25