



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208088

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 02 80
(21) (PV 924-80)

(40) Zveřejněno 28 11 80
(45) Vydáno 01 12 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/54

(75)

Autor vynálezu

HEŘMANSKÝ MIROSLAV RNDr. PhMr. CSc. a
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Suchá stabilizovaná kompozice (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu

Vynález se týká suché stabilizované kompozice (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu, určené pro přípravu injekčních roztoků.

(2-Amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)-pyrimidin (dále pro stručnost látka 9777) sa uplatňuje v terapii především jako látka potencující účinek cytostatik. Její vlastnosti a účinnost jsou podrobně popsány v čs. autorském osvědčení č. 176.667.

Látka 9777 má vlastnosti slabé kyseliny, ve vodě je nerozpustná. Byly sice připraveny její rozpustné soli, ale rozpustnost monosodné soli je příliš malá; disodná sůl má v roztoku silně zásadité pH a záhy se rozkládá. Při ověřování terapeutické účinnosti se proto látka 9777 aplikovala pokusným zvířatům převážně intraperitoneálně, podkožně nebo orálně, a to ve formě vodné suspenze, nebylo možno ji vpravit přímo do krevního oběhu a dosáhnout rychle vysokých účinných hladin.

Nyní byla nalezena možnost, jak realizovat sterilní rozpustnou injekční formu látky 9777, vhodnou především pro nitrožilní, v případě potřeby však i pro nitrosvalové, podkožní nebo jiné podání.

Předmětem vynálezu je suchá stabilizovaná kompozice (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu určená pro pří-

pravu injekčních roztoků, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidin, fyziologicky přijatelnou aminokyselinu a sodný ion, například jako součást hydroxidu nebo uhličitanu nebo kyselého uhličitanu anebo soli použité aminokyseliny, v molárním poměru 1 : 2,5 až 10,0 : 1,5 až 2,5.

Uvedená suchá stabilizovaná kompozice s výhodou obsahuje jako fyziologicky přijatelnou aminokyselinu glycin. Obzvláště výhodné složení suché stabilizované kompozice je tehdy, když obsahuje (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidin, glycin a sodný ion v molárním poměru 1 : 4 : 2.

Suchá stabilizovaná kompozice podle vynálezu obsahuje jednotlivé složky v takovém poměru, že získaný roztok po přidání vody na injekci má hodnotu pH 8 až 9. Směs aminokyseliny a její sodné soli představuje pufr, který zajišťuje, aby při smíchání roztoku látky 9777 s roztokem o nižší hodnotě pH nedošlo k vyloučení látky 9777 z roztoku v kyselé formě.

Ze suché směsi složek se připravuje roztok v čas potřeby přidáním vody na injekce. Koncentrace látky v takovém roztoku může být až 10 % hmot.

Experimentálně bylo prokázáno, že zatímco

208 088

vodné roztoky sodných solí látky 9777 (při poměru odpovídajícím přibližně dvojsodné soli) mají pH již nevhodné pro injekční aplikaci, jsou její roztoky s obsahem glycinu méně zásadité, čímž se nejen potlačí dráždivost při injekci (například nebezpečí flebitid), ale prodlouží se i stabilita roztoku. V následující tabulce jsou uvedeny výsledky stanovení obsahu látky 9777 (bromometrickou titrací) v roztoku, získaném rozpuštěním směsi látky 9777 a glycinátu sodného (v % hmot.):

	obsah
ihned po rozpuštění	100,00
po 1 h při 22,5 °C	99,50
po 3 h při 22,5 °C	98,77
po 5 h při 22,5 °C	96,87
po dalších 18 h v chladnici (celkem 23 h)	95,45

Pro praktické použití v klinické praxi je to postačující, protože i u většiny antibiotik a u řady jiných léčiv se injekční roztok, připravený ze suché kompozice v čas potřeby, musí aplikovat do 24 hodin.

Vynález se neomezuje pouze na glycin jako na jedinou použitelnou látku z řady aminokyselin; výhodou glycinu je ovšem jeho výtečná rozpustnost, fyziologická snášenlivost a snadná dostupnost. Podobně jako glycinu lze však použít i jiných aminokyselin ve směsi s jejich solemi. Za zvláštní zmínku stojí možnost použití aminokyselin bázičských, u nichž není nutno používat sodných solí, protože aminokyselina sama upravuje pH roztoku do potřebných mezí. Platí to především pro lysin (bázičskou formu); k získání kompozice je zde ovšem zapotřebí na 1 mol látky 9777 použít asi 4,5 mol báze lysinu, aby se získal čirý vodný roztok o vyhovující hodnotě pH.

Příprava suchých sterilních injekčních kompozic látky 9777 s aminokyselinovým pufrům se dá nejlépe realizovat lyofilizací roztoku, v němž jsou v požadovaném poměru smíseny a rozpuštěny jednotlivé složky (například glycin, hydroxid sodný a látka 9777). Roztok se před lyofilizací sterilizuje filtrací přes membránový filtr o velikosti pórů asi 0,2 až 0,3 μm , čímž se zároveň zbaví případných mechanických nečistot. Po lyofilizaci v aparatuře, umožňující vymrazení větších objemů roztoku (lyofilizace „in bulk“) se získaný lyofilizát po přesítování plní do sterilních lahviček, které se pak asepticky uzavírají pryžovými zátkami a zajistí kovovými kloboučky. Alternativně lze roztok po membránové filtraci plnit do sterilních lahviček v příslušných objemech; obsah lahviček se potom zmrazí a zbaví vody sublimací ve vysokém vakuu (lyofilizace „v lahvičkách“); po skončení lyofilizace se lahvičky uzavírají zátkami a kloboučky. Ve formě suché kompozice jsou směsi látky 9777 s glycinátem sodným téměř neomezeně stálé.

Suchou stabilizovanou kompozici podle vynálezu lze připravovat i jinak, například krystalizací látky 9777 za aseptických podmínek a jejím aseptickým smísením se sterilním glycinátem sodným, popřípadě směsí glycinu a bezvodého uhlí-

tanu sodného. Jinou alternativou je náhrada lyofilizace sušením v rozprašovací sušárně, umožňující aseptický provoz za velmi šetrných podmínek sušení. V každém případě je cílem získání suché stabilizované sterilní kompozice, která po přidání vody poskytne roztok s odpovídajícím poměrem složek.

Není rozhodující, zda se při přípravě kompozice vychází z bezvodé formy látky 9777 nebo z jejího dihydrátu, je pouze třeba přizpůsobit hmotnostní množství vzatá do práce.

Injekční roztoky připravené z kompozice podle vynálezu byly při aplikaci pokusným zvířatům velmi dobře snášeny. Střední smrtelná dávka pro krysy (LD_{50}) při nitrožilní aplikaci je přibližně 1,3 g/kg, vztaženo na látku 9777, obsaženou v kompozici.

Podrobnější údaje o přípravě kompozic podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklady provedení

Příklad 1

V 1500 ml vody na injekce se rozpustí 330 g glycinu, přidá se 880 ml 10 %ního vodného roztoku hydroxidu sodného a do tohoto roztoku se za míchání postupně přidává 290 g (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo) pyrimidinu ve formě dihydrátu. Po úplném rozpuštění a doplnění vodou na objemu 2500 ml se roztok zfiltruje nejprve s malým množstvím aktivního uhlí přes hustý papírový filtr a potom přes sterilní membránový filtr o velikosti pórů 0,2 μm . Získaný sterilní roztok se asepticky plní do předem vysterylizovaných lahviček po 2,5 ml; každá lahvička obsahuje tak po 250 mg účinné látky, vztaženo na bezvodou formu. Obsah lahviček se lyofilizuje a lahvičky se potom asepticky uzavírají sterilními pryžovými zátkami a zajistí kovovými kloboučky.

Příklad 2

Ve 300 ml vody se rozpustí 90 g glycinu, přisype se 79 g dihydrátu (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu a za míchání se přidá 456 ml 5 %ního vodného roztoku hydroxidu sodného. Po rozpuštění se roztok vyčerpá filtrací se 2 g aktivního uhlí, zfiltruje se přes sterilní membránový filtr do sterilního jímádku, doplní se sterilní vodou na injekce na objemu asi 1500 ml a lyofilizuje se ve vrstvě ne vyšší než 1 cm. Získá se voluminózní hmota, obsahující 38 % hmot. účinné látky, 57 % hmot. glycinátového pufru (z toho 31 % hmot. sodné soli glycinu a 26 % hmot. volného glycinu) a 5 % hmot. vlhkosti. Protlačení sterilním sítem se získá sypký prášek, který se rozvažuje do sterilních lahviček tak, aby v každé bylo 660 mg lyofilizátu, což odpovídá 250 mg účinné látky.

Místo 90 g glycinu lze použít 109 g L-alaninu nebo 157 g L-leucinu.

Příklad 3

Připraví se suchá sterilní směs 115,9 g dihydrátu (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu, 132 g glycinu a 46,7 g bezvodého uhličitanu sodného. Směs se rozvažuje

do sterilních lahviček po 737 mg, což odpovídá 250 mg bezvodé účinné látky. Injekční roztok se připraví, podobně jako v předcházejících příkladech, v čas potřeby přidáním potřebného objemu vody na injekce.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Suchá stabilizovaná kompozice (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu, určená pro přípravu injekčních roztoků, vyznačující se tím, že obsahuje (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidin, fyziologicky přijatelnou aminokyselinu a sodný ion, například jako součást hydroxidu nebo uhličitanu nebo kyselého uhličitanu anebo soli použité aminokyseliny, v molárním poměru 1 : 2,5 až 10,0 : 1,5 až 2,5.

2. Suchá stabilizovaná kompozice podle bodu 1 vyznačující se tím, že jako fyziologicky přijatelnou aminokyselinu obsahuje glycin.

3. Suchá stabilizovaná kompozice podle bodů

1 a 2 vyznačující se tím, že obsahuje (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidin, glycin a sodný ion v molárním poměru 1 : 4 : 2.

Suchá stabilizovaná kompozice (2-amino-6-hydroxy-5-(4-karboxybutyl)-3,4-dihydro-4-oxo)pyrimidinu, určená pro přípravu injekčních roztoků, obsahuje tuto látku ve směsi s fyziologicky neškodnou aminokyselinou, zejména glycinem a Na^+ , například jako součást hydroxidu, uhličitanu, kyselého uhličitanu anebo solí použité aminokyseliny.