

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
184890

Bejelentés napja : (22) 1981. IX. 30. (21) (2825/81)

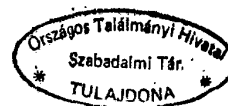
Elsőbbsége : (32) 1980. X. 1. (31) (137 939/80)
(33) Japán

Közzététel napja : (41) 1983. (42) IX. 28.

Megjelent : (45) 1987. V. 31.

Nemzetközi osztályozás :

(51) NSZO₃
A 61 K 31/545



Feltalálók :

(72) Yamahira Yoshiya vegyész, Ibaraki,
Okuzawa Yoshiko vegyész, Nishinomiya,
Fujioka Keiji vegyész, Ibaraki,
Sato Shigeji vegyész, Ibaraki,
Ishikawa Reimei vegyész, Sakado, Japán

Szabadalmas :

(73) Sumitomo Chemical
Company, Ltd., Oszaka,
Yamanouchi Pharmaceutical Co.,
Ltd., Tokió, Japán

(54) Eljárás megnövelt stabilitású, antimikrobiális hatású készítmény előállítására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás megnövelt stabilitású, antimikrobiális hatású, hatóanyagként D-7-[α -(4-hidroxi-6-metil-nikotinamido)- α -(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót tartalmazó készítmény előállítására. A találmány értelmében úgy járnak el, hogy injektálásra alkalmas oldatban feloldanak D-7-[α -(4-hidroxi-6-metil-nikotinamido)- α -(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-nátriumsót és stabilizátorként benzoesavat, nátrium-benzoátot vagy nikotinamidot, a kapott oldat pH-értékét 6 és 9 közé beállítják és ezután az oldatot fagyaszttva szárítják.

A találmány szerinti eljárással lehetővé válik az egyébként rendkívül bomlékony hatóanyagból stabil, hosszabb időn át jelentős bomlás nélkül tárolható gyógyászati készítmény előállítása.

A találmány tárgya eljárás megnövelt stabilitású, antimikrobiális hatású készítmény előállítására. Közelebről a találmány a D-7-[α -(4-hidroxi-6-metil-nikotinamido)- α -(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-nátrium-sót [a továbbiakban „A) vegyület”-ként fogjuk röviden említeni] és egy stabilizátort tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására vonatkozik.

Az A) vegyületről ismeretes, hogy antimikrobiális hatású.

Az A) vegyület injektálással történő beadása céljából injektálható oldatot rendszerint frissen készítenek, mégpedig úgy, hogy a porított vagy fagyaszttva szárított A) vegyületet feloldják egy alkalmas folyékony hordozóanyagban, például injektálásra alkalmas desztillált vízben.

Megállapítható azonban, hogy az A) vegyület nem stabil még fagyaszttva szárított formában sem és elveszíti antimikrobiális hatását szobahőmérsékleten történő hosszabb tárolásakor vagy erőteljesebb körülmények között.

Az A) vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények stabilitásának javítása céljából széleskörű kutatást folytattunk. Kutatásaink eredményeképpen felismertük, hogy az A) vegyületet tartalmazó és megnövelt stabilitású antimikrobiális készítmény állítható elő, ha az A) vegyületnek olyan injektálható vizes oldatát vetjük alá fagyaszttva szárításnak, amelyhez előzetesen benzoosavat, nátrium-benzoátot vagy nikotinamidot adagoltunk.

A találmány tehát eljárás megnövelt stabilitású, antimikrobiális hatású készítmény előállítására. A találmány értelmében lényegében úgy járunk el, hogy az A) vegyület injektálható vizes oldatához a fagyaszttva szárítást megelőzően stabilizátorként benzoosavat, nátrium-benzoátot vagy nikotinamidot adagolunk, majd a pH értékét 6 és 9 közé beállítjuk és az oldatot fagyaszttva szárítjuk.

A stabilizátor mennyisége nem korlátozható adott koncentrációértékek közé, de általában az mondható, hogy a célszerű koncentrációtartomány 50–200 mg az A) vegyület 1 g hatásegységére vonatkoztatva, ha többek között a stabilizáló hatást és a farmakológiai tulajdonságokat vesszük figyelembe.

Az „1 g hatásegység” kifejezés alatt a jelen esetben olyan egységnyi mennyiséget értünk, amely ekvivalens 1 g szabad karbonsav formájú A) vegyülettel a Bacillus subtilis ATCC 6633 törzssel szemben kifejtett antimikrobiális aktivitás vonatkozásában. Általában egy felnőttnek naponta egy vagy több alkalommal injektálás útján az A) vegyületből 0,5–2 g hatásegységet szükséges beadni. Az A) vegyület fagyaszttva szárítandó vizes oldatának pH-értéke 6 és 9 közötti tartományba eshet, előnyösen mintegy 6,5 és 8,5 közötti. A pH értékének beállítására foszfátokat, például nátrium- vagy nátrium-hidrogén-foszfátot, vagy pedig egy gyógyászatilag elfogadható pufferoldatot, például foszfátpuffer-oldatot használhatunk. További kisebb korrigálás céljából használhatunk nátrium-hidroxidot vagy sósavat is.

A fagyaszttva szárítandó vizes oldatban az A) vegyület koncentrációja meglehetősen széles határok között változhat, általában azonban célszerűen az A) vegyület 10–20 vegyes%-os vizes oldatát használjuk.

A fagyaszttva szárítást ismert módon hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárással előállított antimikro-

biális készítmény lényegesen megnövekedett stabilitását az A) vegyületet tartalmazó, hagyományos módon előállított készítménnyel összehasonlításban az 1. példában mutatjuk be.

5 A találmányt közelebről a következő kiviteli példák-
kal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

10

Az A) vegyületet (1 g hatásegység) összekeverjük külön-külön nátrium-benzoáttal, nikotinamiddal, etiléndiamin-tetraecetsav-nátriumsóval (EDTA-nátrium-sóval) és nátrium-tiosulfáttal a későbbiekben ismertetésre kerülő táblázatban megadott mennyiségekben, majd ezután a kapott keverékeket, illetve magát az A) vegyületet (1 g hatásegység) külön-külön feloldjuk 0,1 millimol-os foszfátpuffer-oldatokban. Az így kapott oldatok mindegyikének pH-ját kismennyiségű nátrium-hidroxiddal vagy sósavval 7,5-re beállítjuk.

15

Bakteriális szűrőn végzett szűrővel végrehajtott sterilizálást követően az oldatokat 25 ml térfogatú fiolákba töltjük és fagyaszttva szárítjuk.

20

Az A) vegyület így kapott fagyaszttva szárított készítményeit 50 °C-on tartjuk 4, illetve 12 héten át, majd mindegyik készítményben megmérjük az A) vegyület visszamaradt mennyiségét. A kapott eredményeket a következő táblázatban adjuk meg.

30

Táblázat

35

Stabilizátor (mennyiség)	A) vegyület megmaradt mennyisége (%)		
	a kísérlet kezdetekor	4 hét után	12 hét után
Nátrium-benzoát (200 mg)	100	96	90
Nátrium-benzoát (100 mg)	100	96	91
Nátrium-benzoát (75 mg)	100	95	89
Nátrium-benzoát (50 mg)	100	95	90
Nátrium-benzoát (25 mg)	100	92	86
Nikotinamid (100 mg)	100	95	88
—	100	88	79
EDTA-nátriumsó (2 mg)	100	90	—
Nátrium-tiosulfát (100 mg)	100	88	—

50

55

2. példa

60

Az A) vegyületből 0,5 g hatásegységnyi mennyiséget tartalmazó készítményt állítunk elő a következőképpen:

Az A) vegyületből 10 rész g hatásegységnyi mennyiséget és 1 súlyrész nátrium-benzoátot feloldunk injektálásra alkalmas desztillált vízben. Az így kapott oldat pH-ját 7 körüli értékre beállítjuk kis mennyiségű nátrium-

65

-hidroxid és sósav felhasználásával, majd az oldatot sterilizáljuk úgy, hogy átbocsátjuk bakteriális szűrőn.

Az így kapott oldat 4 ml-nyi mennyisége az A) vegyületből 0,5 g hatásegységet tartalmaz. 4—4 ml-es mennyiségekben tehát az oldatot 18 ml térfogatú fiolákba öntjük, majd azokban fagyaszttva szárítjuk, az A) vegyület megnövelt stabilitású készítményeit kapva.

3. példa

Az A) vegyületből 1 g hatásegységni mennyiséget tartalmazó készítményt állítunk elő a következőképpen:

10 000 rész g hatásegységni mennyiségű A) vegyületet, 312 súlyrész nátrium-foszfátot és 1000 súlyrész nátrium-benzoátot feloldunk injektlásra alkalmas desztillált vízben, majd a kapott oldat pH-ját 7,5 körüli értékre beállítjuk kis mennyiségű nátrium-hidroxid és sósav alkalmazásával. Az oldatot ezután sterilizáljuk úgy, hogy bakteriális szűrőn átbocsátjuk.

Az így kapott oldatból 8 ml tartalmaz 1 g hatásegységni mennyiségű A) vegyületet. Így 8—8 ml oldatot töltünk 25 ml térfogatú fiolákba, majd fagyaszttva szárítást végzünk, az A) vegyület megnövelt stabilitású készítményeit kapva.

4. példa

Az A) vegyületből 2 g hatásegységni mennyiséget tartalmazó készítményt állítunk elő a következőképpen:

10 rész g hatásegységni mennyiségű A) vegyületet és 1 súlyrész nikotinamidot feloldunk injektlásra alkalmas desztillált vízben, majd a kapott oldat pH-ját 7 körüli értékre beállítjuk kis mennyiségű nátrium hidroxiddal és sósavval. Az oldatot ezután sterilizáljuk úgy, hogy bakteriális szűrőn átbocsátjuk.

Az így kapott oldatból 16 ml tartalmaz 2 g hatásegységni mennyiségű A) vegyületet. Így 16—16 ml oldatot töltünk 35 ml térfogatú fiolákba, majd fagyaszttva szárítást végzünk, az A) vegyület megnövelt stabilitású készítményeit kapva.

5. példa

Az A) vegyületből 1 g hatásegységni mennyiséget tartalmazó készítményt állítunk elő a következőképpen:

1000 rész g hatásegységni A) vegyületet, 10 súlyrész nátrium foszfátot, 48 súlyrész nátrium hidrogén foszfátot és 75 súlyrész nátrium benzoátot feloldunk injektlásra alkalmas desztillált vízben, majd a kapott oldat pH-ját 7-re beállítjuk nátrium hidroxiddal és sósavval. Ezután az oldatot sterilizáljuk úgy, hogy bakteriális szűrőn átbocsátjuk.

Az így kapott oldatból 8 ml tartalmaz 1 g hatásegységni A) vegyületet. Így az oldatból 8—8 ml-t töltünk 25 ml térfogatú fiolákba, majd fagyaszttva szárítást végzünk, az A) vegyületből 1 g hatásegységni mennyiséget tartalmazó, megnövelt stabilitású készítményt kapva.

6. példa

Az A) vegyületből 1 g hatásegységni mennyiséget tartalmazó készítményt állítunk elő a következőképpen: 20 rész g hatásegységni A) vegyületet, 1 súlyrész nátrium-hidrogén-foszfátot és 1 súlyrész benzoésavat feloldunk injektlásra alkalmas desztillált vízben, majd a kapott oldat pH-ját 8 körüli értékre beállítjuk 0,2 n nátrium-hidroxid-oldattal. Az oldatot ezután sterilizáljuk úgy, hogy átbocsátjuk bakteriális szűrőn.

Az így kapott oldatból 8 ml tartalmaz 1 g hatásegységni A) vegyületet. Így az oldatból 8—8 ml-t töltünk 25 ml-es fiolákba, majd fagyaszttva szárítást végzünk, az A) vegyület megnövelt stabilitású készítményeit kapva.

Szabadalmi igénypont

Eljárás megnövelt stabilitású, antimikrobiális hatású, hatóanyagként D-7-[α -(4-hidroxi-6-metil-nikotinamido)- α -(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-nátriúmsót tartalmazó készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy injektlásra alkalmas oldatban feloldunk D-7-[α -(4-hidroxi-6-metil-nikotinamido)- α -(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-nátriúmsót és stabilizátorként 1 g hatásegységni D-7-[α -(4-hidroxi-6-metil-nikotinamido)- α -(4-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-karbonsav-nátriúmsóra vonatkoztatva 50—200 mg benzoésavat, nátrium-benzoátot vagy nikotinamidot, a kapott oldat pH-értékét 6 és 9 között beállítjuk és ezután az oldatot fagyaszttva szárítjuk.