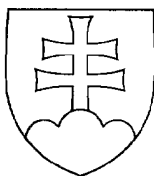


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 609

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶

A 61K 31/185

(21) Číslo prihlášky: 1079-93

(22) Dátum podania: 07.10.93

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 42 33 842.5

(32) Dátum priority: 08.10.92

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 11.05.94

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 11.01.99

(86) Číslo PCT:

(73) Majiteľ patentu: ASTA Medica Aktiengesellschaft, Dresden, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Engel Jürgen, prof. Dr., Alzenau, DE;
Wolf-Heuss Elisabeth, Dr., Mosbach, DE;
Deger Wolfgang, Dr., Frankfurt, DE;
Camuglia Giancarlo, Frankfurt, DE;
Sauerbier Dieter, Werther, DE;

(54) Názov vynálezu: **Injekčný roztok mesny, spôsob jeho výroby, liečivo a použitie injekčného roztoku**

(57) Anotácia:

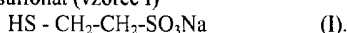
Je opísaný injekčný roztok mesny s hodnotou pH vyššou ako 7,5, spôsob jeho výroby, ktorý spočíva v tom, že sa roztok mesny nastaví na hodnotu pH vyššiu ako 7,5 pridaním alkalických látok. Takto vyrobené roztoky mesny sú stále pri skladovaní. Liečivo s jeho obsahom, ktoré sa používa na zabránenie urotoxickým vedľajším účinkom pri liečení oxazafosforinom.

Oblasť techniky

Vynález sa týka injekčných roztokov mesny.

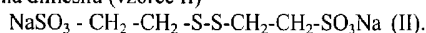
Doterajší stav techniky

Chemický názov účinnej látky mesny je natrium-2-merkaptotetransulfonát (vzorec I)



Mesna chráni napríklad orgány odvádzajúce moč pri liečení nádorových ochorení ifosfamídom. Okrem toho sa mesna požíva už dlho ako mukolytikum.

Mesna je biely, hygroskopický prášok charakteristického zápachu. Látka je veľmi citlivá na oxidáciu a pri styku s kyslíkom, predovšetkým vo vlhkej atmosfére, reaguje rýchlo na dimesnu (vzorec II)



Mesna sa až dosiaľ aplikovala orálne, parenterálne a inhalačne. Pri všetkých používaných formách podávania ide o kvapalnú prípravku, ktoré sa používajú vo forme ampuliek alebo vo forme ampuliek určených na pitie. Vzhľadom na to, že mesna je veľmi citlivá na oxidáciu a v prítomnosti kyselín reaguje za vzniku ťažko resorbovateľnej dimesny, musí byť vodný roztok chránený pred kyslíkom. Z tohto dôvodu sa roztok zatavuje do sklenených ampuliek.

Roztok na parenterálnu aplikáciu sa predáva v 2 ml, 4 ml a 10 ml ampulkách, ktoré obsahujú 10 % mesny.

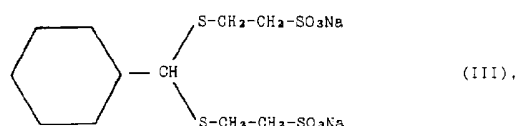
Mesna sa pre vylúčenie urotoxických javov pri liečení používa s ifosfamídom.

Mesna sa vo všeobecnosti aplikuje súčasne s ifosfamídom, ako i po 4 a po 8 hodinách sa aplikuje vždy v dávke, ktorá zodpovedá 20 % dávky ifosfamidu intravenózne. Dávka ifosfamidu sa môže pohybovať medzi 1 g/m² až 8 g/m² telesného povrchu. Zodpovedajúce dávky mesny sa preto pohybujú vo veľmi širokom spektre. Preto bolo vyslovené pranie týkajúce sa viacdávkových nádobiek, z ktorých by sa mohlo odobrať akékoľvek ľubovoľné množstvo injekčného roztoku a pri ktorých by sa nezaznamenali žiadne straty, ktoré môžu vzniknúť pri otvorených ampulkách. Okrem toho by tieto injekčné fľaštičky mali obsahovať väčší objem roztoku.

Na ochranu pred mikrobiálnou kontamináciou sa musia viacdávkové nádržky konzervovať podľa DAB 9. Injekčný roztok naplnený do ampuliek je veľmi stály. Preto bola táto receptúra prevzatá a bol pridaný len konzervačný prostriedok, benzylalkohol, ktorý sa používa pre vodné systémy, ktoré sa aplikujú parenterálne na celom svete. Hodnota pH tohto roztoku sa nastaví lúhom sodným na 6,5 až 8,5. Okrem toho obsahuje roztok komplexotvorné činidlo, pretože mesna tvorí s iónmi ťažkých kovov sfarbené komplexy.

Ale stabilita pri skladovaní ukázala, že tieto roztoky sú sčasti nestále.

Rozkladný produkt bol identifikovaný ako acetal mesny s benzaldehydom (vzorec III).



Benzaldehyd vzniká vo formulácii oxidáciou použitého konzervačného činidla benzylalkoholu.

S prevapením bolo teraz zistené, že tento rozkladný produkt vzniká len pri hodnotách pH < 7,5 a že sa pri nastavení pH na hodnoty 7,5 až 8,5 netvorí.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka injekčného roztoku mesny, pri ktorom hodnota pH roztoku je vyššia ako 7,5.

Ďalším predmetom vynálezu je spôsob výroby injekčného roztoku mesny, pri ktorom sa roztok mesny nastaví na hodnotu pH vyššiu ako 7,5 pridaním alkalických látok.

Ďalším predmetom vynálezu je liečivo zabráňujúce vedľajším účinkom oxazafosforínu, pozostávajúce z injekčného roztoku mesny s hodnotou pH, ktorá je vyššia ako 7,5.

A konečne je predmetom vynálezu aj použitie injekčných roztokov mesny na výrobu liečiva zabráňujúceho urotoxickým vedľajším účinkom pri liečení oxazafosforínom.

1 diel mesny môže obsahovať 0,00002 až 2,0 dielov hmotn. výhodne 0,0001 až 1,0 dielov hmotn. a najvýhodnejšie 0,0002 až 0,7 dielov hmotn. NaEDTA ako komplexotvorné činidlo a napríklad 0,0002 až 2,0 dielov hmotn., výhodne 0,0003 až 1,7 dielov hmotn., najvýhodnejšie 0,0004 až 1,4 dielov hmotn. hydroxidu sodného na nastavenie hodnoty pH a napríklad 0,001 až 30,0 dielov hmotn. a najvýhodnejšie 0,010 až 12,0 dielov hmotn. benzylalkoholu ako konzervačné činidlo.

Hmotnostné množstvo mesny v takomto injekčnom roztoku tvorí všeobecne 1 mg na 1 ml až 540 mg/ml. Roztoky sa môžu aplikovať priamo intravenózne alebo sa môžu koncipovať ako infúzne roztoky alebo koncentráty prídavné k infúziám.

Zodpovedajúce objemy sa pohybujú medzi 0,5 ml až 100 ml. Ako rozpúšťadlo sa na injekčné účely používa voda.

Popri uvedených pomocných látkach sa môžu používať aj:

komplexotvorné činidlá: napríklad kalcium-dinátrová soľ kyseliny edetínovej, citrónovej, vínnej alebo soli kyseliny ortofosforečnej.

Na nastavenie hodnôt pH sa hodí napríklad: natriumhydroxid, káliumhydroxid, trimetanol, natriumacetát, trinátriumcitrát, natriummonohydrogénfosfát, káliummonohydrogénfosfát.

Konzervačné činidlá: napríklad estery kyseliny p-hydroxybenzoovej, m-krezol, organokovové zlúčeniny ortuti, chlorbutanol, kvartérne amóniové zlúčeniny.

Konzervačné činidlá sa môžu používať i v kombinácii s benzylalkoholom.

Na výrobu roztoku sa predloží 80 až 90 %, výhodne 85 % potrebného množstva vody (chudobnej na kyslík) a za miešania a stáleho zaplyňovania dusíkom sa rozpustí natriumedetát, benzylalkohol a mesna. Po úplnom rozpustení sa prídavkom 10 N lúhu sodného nastaví hodnota pH 8,0. Tento roztok sa doplní vodou (chudobnou na kyslík) na konečný objem.

Takto získaný roztok sa sterilizuje filtráciou cez filter, obvyklým na tento účel, neprepúšťajúcim zárodky a potom sa naplní do vhodnej nádoby na injekčné preparáty. Roztok sa počas filtrácie a po prefiltrovaní udržiava pod vrstvou dusíka. Čas uchovania až do naplnenia do infekčných nádobiek nemá i s časom výroby roztoku presiahnuť čas 8 hodín.

Na sterilizáciu sa používajú obvyklé, na zárodky nepriepustné filtre, napríklad bežné bakteriálne filtre s veľkosťou pórov 0,2 μm. Používané sklenené nádoby sa vopred sterilizujú obvyklým spôsobom. Použitá injekčná voda musí byť sterilná a bezpyrogénna a musí zodpovedať požiadavkám liekopisu 10. vydanie, 191. Ako injekčné nádoby sa výhodne používajú nádoby z rúrkového skla, prípadne hutného skla II. hydrolytickej triedy (napríklad 10R,

30R, 50R), pozri na ten účel Nemecký liekopis 10. vydanie 1991, VI.2.1. a DIN-normy 58366 diel 1 a diel 5.

Ďalej majú injekčné nádoby ako i ďalšie pomocné látky, ako gumové zátky a lemované čiapky zodpovedať požiadavkám DIN- noriem 58366, diel 2 a diel 3, ako aj 58367, diel 1.

Množstvo roztoku sa v súčasných nádobkách pohybuje medzi 4 ml až 100 ml na nádobku, výhodne medzi 10 ml až 75 ml, najvýhodnejšie medzi 40 ml až 60 ml. Množstvo mesny na sklenenú nádobku je napríklad 4 mg až 50 g, výhodne 1 g až 7,5 g, najvýhodnejšie 4 g až 6 g.

Po naplnení roztoku za aseptických podmienok sa fľaštičky zaplynújú na vytlačenie kyslíka dusíkom a uzavrujú sa injekčnými zátkami. Naplnené injekčné fľaštičky sa sterilizujú v parnom sterilizátore.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady vysvetľujú vynález:
Injekčná fľaštička s 50 ml 10 % injekčného roztoku mesny

Zloženie

mesna /INN/	5000,0 mg
benzylalkohol	520,0 mg
nátriumedetát	12,5 mg
nátriumhydroxid	10,0 až 70,0 mg 1/ 2/
voda na injekčné účely	50,0 ml ± 52,5 g

- Slúži na nastavenie hodnoty pH a je preto premenné
- použitie ako 10 N lúh sodný $25-175 \times 10^{-3} \text{ ml}^{3/}$
- viac použití alebo minimálne použitie sa vyrovná vodou na injekčné účely.

Hustota roztoku je 1,05 g/ml

Výroba roztoku

Vo vhodnej nádobe sa predloží 85 % množstvo vody (chudobnej na kyslík) na injekčné účely a za miešania a stáleho zaplyňovania dusíkom sa rozpustia vhodné množstvá nátriumedetátu, benzylalkoholu a mesny. Prísadou 10 N lúhu sodného sa hodnota pH nastaví na 8,0 a doplní sa vodou na injekčné účely (chudobnou na kyslík) na konečný objem.

Voda na injekčné účely smie obsahovať pri 20 °C maximálne 1,5 ppm kyslíka. Na kontrolu procesu sa stanoví hodnota pH, hustota a výpočtový index (n_D^{20} 1,34 až 1,361).

Sterilizácia roztoku sa realizuje filtráciou cez membránový filter 0,2 µm. Roztok sa počas filtrácie a po prefiltrovaní udržiava pod vrstvou dusíka. Ako obvyklý filter, neprepúšťajúci zárodky, sa používa napríklad Sartorius SM 11107 alebo Sm 11307 alebo Pall Filter NRP. Roztok sa až do naplnenia uchováva tak, aby sa zabránilo partikulárnej a bakteriálnej kontaminácii. Skladovanie pri teplote miestnosti (20 až 22 °C) nemá presiahnuť čas 4 hodín. Na sterilizáciu sa môžu používať dodatočne predfiltry (napríklad Sartorius SMI 13400 alebo Pall LPA) na ochranu sterilného filtra.

Čistenie injekčných fľaštičiek

Ako nádoby sa používajú injekčné fľaštičky DIN 50H/II, ktoré sú bezfarebné, s obsahom 50 ml. Vyplachujú sa demineralizovanou vodou, a to teplou a studenou a vzduchom. Všetky čistiace média sa zbavia filtráciou prchavých látok.

Na zabránenie rekontaminácie časticami zo vzduchu sa fľaštičky sušia horúcim vzduchom a sterilizujú sa (diskon-

tinuálne pri 180 °C 2 hodiny, kontinuálne pri 350 °C 10 minút).

Čistenie gumových zátok (napríklad gumových zátok Helvoet FM 157/1 sivé), ktorými sa uzatvárajú injekčné fľaštičky, sa uskutočňuje pri použití demineralizovanej vody a napríklad čistiacieho prostriedku, pozostávajúceho z neionogénnych tenzidov a esterov kyseliny fosforečnej vo vodnom roztoku (napríklad MB 70, Fa Huber, Freiburg).

Vyčistené zátky sa opláchnu vodou na injekčné účely alebo prefiltrovanou demineralizovanou vodou bez vlákien a zvyškov malých vlákien. Vyčistené zátky sa potom sterilizujú parou.

Takto vyčistené s vysterilizované injekčné fľaštičky sa potom zaplynújú na vypudenie vzdušného kyslíka asepticky dusíkom, naplnia sa 52 ml roztoku mesny a opäť zaplynújú. Nakoniec sa nasadia zátky a zaistia sa olemovanými čiapočkami. Dodatočným zvážením obsahu sa štatisticky kontroluje naplnené množstvo. Nominálne množstvo naplnené 52 ml = 54,6 g. Okrem toho sa kontroluje zostatkový obsah kyslíka v hlavovom priestore injekčnej fľaštičky.

Naplnené injekčné fľaštičky sa sterilizujú v parnom sterilizátore (najmenej 120 °C/20 minút)

V injekčných fľaštičkách sa kontroluje, či nemajú chybný uzáver, vonkajšie chyby, ďalej sa kontroluje čírosť a partikulárne znečistenie.

Príklad 2

Injekčná fľaštička s 50 ml 50 % koncentrácia (G V) ako prísada do infúzných roztokov.

Zloženie:

mesna	25,000 g
benzylalkohol	0,520 g
Na EDTA	0,0125 g
nátriumhydroxid	0,05 až 0,35 g
voda na injekčné účely	ad 50,000 ml = 61,0 g

Hustota koncentráty je 1,22 g/ml 20 °C.

Výroba a sterilizácia roztoku, čistenie a sterilizácia fľaštičiek a gumových zátok, naplnenie, uzatvorenie fľaštičiek a konečná sterilizácia sa robí v súlade s príkladom 1.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Injekčný roztok mesny, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hodnota pH roztoku je vyššia ako 7,5.
2. Spôsob výroby injekčného roztoku mesny podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa roztok mesny nastaví na hodnotu pH vyššiu ako 7,5 pridaním alkalických látok.
3. Liečivo na zabránenie vedľajších účinkov oxazafosforínu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa skladá z injekčného roztoku mesny s hodnotou pH podľa nároku 1, ktorá je vyššia ako 7,5.
4. Použitie injekčného roztoku mesny podľa nároku 1 na výrobu liečiva na zabránenie urotoxickým vedľajším účinkom pri liečení oxazafosforínom.

Koniec dokumentu