

OPIS IZUMA

Predmetni izum odnosi se na upotrebu određenih soli i amino kiselina kao stabilizatora antibiotika Fosfomycin Tromethamola i farmaceutskih pripravaka koji ih sadrže.

Fosfomycin Tromethamol (nadalje FT) (Merck Index XIII Ed., No 4277, stranica 755), poznati je antibiotik koji se upotrebljava u liječenju infekcija urinarnog trakta i aktivni je sastojak, na primjer, lijeka pod imenom MONURIL®.

FT je spoj koji je relativno nestabilan zbog svojih reaktivnih funkcionalnih skupina i lagano se može degradirati uslijed temperature i vlažnosti.

To otežava skladištenje sirovog materijala, rad sa, te pripremu farmaceutskih pripravaka (danas isključivo u obliku granula topivih u vodi) i skladištenju gotovih pakovanja.

Kako bi se upotrijebile, granule se otope u vodi i popiju. Kiselost u želucu također može značajno uzrokovati pojavu degradacije što, u praksi, smanjuje količinu aktivnog sastojka dostupnog za apsorpciju.

Sada smo iznenađujuće otkrili da neke tvari, kada se koriste u smjesi s FT, imaju sposobnost stabiliziranja antibiotika, olakšavajući rukovanje s antibiotikom u postupcima farmaceutske tehnologije te čineći gotova pakovanja stabilnima kroz dulji vremenski period.

Nadalje, degradacija FT pri pH želučanog soka smanjuje se kada je FT u kontaktu sa ovim spojevima.

Stoga je objekt predmetnog izuma upotreba tvari odabranih između:

- tribazni natrij ili kalij citrat
- monokiselinski natrij ili kalij citrat
- tribazni natrij ili kalij fosfat
- monokiselinski natrij ili kalij fosfat
- natrij ili kalij karbonat
- natrij ili kalij bikarbonat
- natrij ili kalij tartarat
- arginin
- lizin

ili njihove smjese,

kako bi se stabilizirao Fosfomycin Tromethamol.

Drugi objekt predmetnog izuma su farmaceutski pripravci koji sadrže Fosfomycin Tromethamol, spoj odabran između:

- tribazni natrij ili kalij citrat
- monokiselinski natrij ili kalij citrat
- tribazni natrij ili kalij fosfat
- monokiselinski natrij ili kalij fosfat
- natrij ili kalij karbonat
- natrij ili kalij bikarbonat
- natrij ili kalij tartarat
- arginin
- lizin

ili njihove smjese,

i ekscipijente prikladne za farmaceutsku uporabu.

Odavde nadalje će se tvari čija je upotreba objekt izuma skupno nazivati "stabilizatori", što znači da se pod tim pojmom shvaćaju smjese od dvije ili više tvari.

Količina stabilizatora koji se koristi može biti između 10% i 100% u molovima u odnosu na FT, poželjno između 30% i 70% i još poželjnije oko 50%.

Između gore iznesenim stabilizatorima, trenutno preferirani su tribazni natrij citrat, natrij ili kalij karbonat ili bikarbonat i arginin.

Farmaceutski pripravci koji su objekt izuma pripremaju su od FT i stabilizatora kojima se dodaju ekscipijenti za farmaceutsku upotrebu.

Farmaceutski oblik FT-a koji je trenutno preferiran su granule topive u vodi, zbog toga što su, zbog relativno velike količine FT koji se treba dati u skladu sa spoznajama grane medicine koja se bavi dozama (5,631 g), otopine dobivene otapanjem granula u vodi najprihvatljivije, te od strane pacijenata dobro prihvaćene.

- 5 Sa novim pripravcima iz izuma moguće je dobiti formulacije u granulama, no također je moguće pripremiti pripravke topive u vodi koji se mogu dobiti jednostavnim miješanjem FT, stabilizatora i drugih ekscipijenata, ukoliko su potrebni.

Ekscipijenti prikladni za pripremu pripravaka topivih u vodi koji sadrže FT i stabilizator su, na primjer, prirodni, kao i umjetni, zaslađivači ili arome.

- 10 Iako je moguće dodati još neke ekscipijente, koji su korisni za, na primjer, proces granulacije, njihova upotreba izgleda da nije neophodna.

Priprava pripravaka iz izuma može se prikladno izvesti na različite načine.

- 15 Moguće je, na primjer, pripremiti polu dovršene granulate FT-a u koje se konsektivno umiješaju stabilizator, aroma i zaslađivač, te se gotov proizvod razdijeli u paketiće.

Alternativno, svi sastojci iz formulacije mogu biti izravno zajedno pomiješani.

- 20 Kako bi se bolje ilustrirao predmetni izum, ovdje su dani slijedeći primjeri.

Primjer 1

- 25 Stabilizacija FT-a s odabranim stabilizatorima procijenjena je eksperimentalno, pomoću DSC tehnologije.

Mehanička smjesa FT (0,02 mola) sa svakim od stabilizatora (0,01 mol) pomiješana je sa 0,05% vode u odnosu na FT.

- 30 DSC tehnologija je korištena za svaku smjesu (skeniranje 10°C/min) kako bi se izmjerila toplina reakcije koja nastaje nakon vrhunca taljenja FT, zbog reakcije degradacije.

Smanjeni razvoj topline ukazuje na jaču stabilizaciju, pod uvjetom da je količina FT ista.

Dobivene su slijedeće vrijednosti:

- | | |
|--|-----------------------|
| 35 FT (jedina supstanca) | =271,03 ± 16,73 (J/g) |
| FT + natrij citrat tribazni (dihidrat) | =119,19 ± 7,47 (J/g) |
| FT + natrij bikarbonat | =143,32 ± 4,92 (J/g) |
| FT + natrij karbonat | =115,84 ± 9,89 (J/g) |
| 40 FT + arginin | =175,25 ± 9,41 (J/g) |

Dobiveni podaci pokazuju da je FT učinkovito stabiliziran dodatkom gore spomenutih tvari. Toplina reakcije degradacije, uz istu količinu FT, smanjena je u postocima između oko 35 i 70%.

Primjer 2

- 45 Stabilizacija FT-a u simuliranom želučanom soku određena je reproduciranjem uvjeta upotrebe na pacijentu: 5,631 g FT-a uz dodatak 0,01 mola odabranog stabilizatora otopljeno je u vodi (180 ml).

- 50 Otopina je ulivena u simulirani želučani sok (100 ml, pH 1) i degradacija je mjerena kao postotak rekuperacije aktivnog spoja kroz vrijeme.

Već nakon 30 minuta rekuperacija FT-a bez stabilizatora bila je 82%, dok je rekuperacija uz stabilizator bila 90%.

Primjer 3

Slijedeći farmaceutski pripravci pripremljeni su jednostavnim miješanjem sastojaka.

5	Pripravak 1	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij citrat dihidrat	1,125 g
	Aspartam	0,100 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
10	Aroma naranče	0,100 g
	Pripravak 2	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij citrat dihidrat	0,500 g
15	Natrij bikarbonat	0,840 g
	Aspartam	0,100 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
	Aroma naranče	0,100 g
20	Pripravak 3	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij bikarbonat	1,127 g
	Natrij karbonat	0,200 g
	Saharoza	0,100 g
25	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
	Aroma limuna	0,100 g
	Pripravak 4	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
30	Natrij citrat dihidrat	0,734 g
	Natrij citrat monokiselina	0,987 g
	Fruktoza	2,500 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
	Aroma limuna	0,100 g
35	Pripravak 5	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	L-arginin	1,470 g
	Natrij saharin	0,010 g
40	Saharoza	2,100 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
	Aroma naranče	0,100 g
	Pripravak 6	
45	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	L-arginin	0,500 g
	Lizin	0,100 g
	Aspartam	0,100 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
50	Aroma naranče	0,070 g
	Pripravak 7	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij citrat dihidrat	0,500 g
55	Natrij karbonat	0,500 g
	Aspartam	0,100 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,070 g
	Aroma naranče	0,070 g

60

	Pripravak 8	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij citrat dihidrat	1,000 g
	L-arginin	0,050 g
5	Aspartam	0,070 g
	Aroma naranče	0,150 g
	Aroma limuna	0,030 g

	Pripravak 9	
10	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij citrat dihidrat	1,800 g
	Natrij saharin	0,040 g
	Saharoza	1,500 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
15	Aroma limuna	0,100 g

	Pripravak 10	
	Fosfomicin Tromethamol	5,631 g
	Natrij citrat dihidrat	1,125 g
20	Sorbitol	1,000 g
	Aspartam	0,070 g
	Aroma mandarine - tangerine	0,100 g
	Aroma naranče	0,100 g

25

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Upotreba tvari odabrane između:
 - tribazni natrij ili kalij citrat
 - monokiselinski natrij ili kalij citrat
 - tribazni natrij ili kalij fosfat
 - monokiselinski natrij ili kalij fosfat
 - natrij ili kalij karbonat
 - natrij ili kalij bikarbonat
 - natrij ili kalij tartarat
 - arginin
 - lizin
 ili njihove smjese,

naznačeno time, da stabilizira Fosfomicin Tromethamol.
2. Upotreba spoja iz zahtjeva 1 kao stabilizatora, **naznačena time**, da je spoj odabran između tribaznog natrij citrata, natrij karbonata ili arginina.
3. Upotreba spoja iz zahtjeva 1 kao stabilizatora, **naznačena time**, da se spoj koristi u molarnom omjeru u odnosu na FT između 10% i 100%, poželjno između 30% i 70% i još poželjnije oko 50%.
4. Farmaceutski pripravci, **naznačeni time**, da sadrže Fosfomicin Tromethamol, spoj odabran između:
 - tribazni natrij ili kalij citrat
 - monokiselinski natrij ili kalij citrat
 - tribazni natrij ili kalij fosfat
 - monokiselinski natrij ili kalij fosfat
 - natrij ili kalij karbonat
 - natrij ili kalij bikarbonat
 - natrij ili kalij tartarat
 - arginin
 - lizin
 ili njihove smjese,

i ekscipijente prikladne za farmaceutsku upotrebu.
5. Pripravak u skladu sa zahtjevom 4, **naznačen time**, da je u obliku topivih granula.
6. Pripravak u skladu sa zahtjevom 5, **naznačen time**, da je količina FT koja se nalazi u jednoj dozi 5,631 g.
7. Pripravak u skladu s zahtjevom 1, **naznačen time**, da je tvar sa stabilizirajućom aktivnošću odabrana između tribaznog natrij citrata, natrij karbonata ili arginina.
8. Pripravak u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da se tvar sa stabilizirajućom aktivnošću koristi u molarnom omjeru u odnosu na FT, između 10% i 100%, poželjno između 30% i 70% i još poželjnije oko 50%.

SAŽETAK

Opisana je upotreba pojedinih soli i aminokiselina kao stabilizatora antibiotika Fosfomicin Trometamola i farmaceutski pripravci koji ih sadrže.