



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2403480 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.08.12
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.03
(86)	Europeisk søknadsnr	10720198.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.01.11
(30)	Prioritet	2009.02.18, IN, MU03582009
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Sulur, Vanangamudi Subramaniam, SIDCO Garment Complex III Floor, Guindy Tamil Nadu State, India, Chennai 600 032, India
(72)	Oppfinner	VANANGAMUDI, Sulur, Subramaniam, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindyChennaiTamil Nadu State, Chennai 600 032, India SRINIVASAN, Madhavan, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindy Chennai Tamil Nadu State, Chennai 600 032, IN-India CHULLIEL, Neelakandan Narayanan, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindyChennaiTamil Nadu State, Chennai 600 032, India KUPPUSAMY, Senthil Kumar, SIDCO Garment ComplexIII FloorGuindyChennaiTamil Nadu State, Chennai 600 032, India
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for å danne fusidinsyre krem
(56)	Anførte publikasjoner	ES-A1- 2 204 331 US-A1- 2008 194 532 WO-A1-86/03966 WO-A2-2010/070589 SUCHKOVA G S ET AL: "SODIUM FUSIDATE INACTIVATION UNDER THE EFFECT OF OXYGEN AND MOISTURE" BIOSIS,, 1 January 1981 (1981-01-01), XP002583216

Beskrivelse

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse vedrører primære og sekundære bakterielle hudinfeksjoner og vedrører spesielt prosessen med å fremstille en krem nyttig ved behandlingen av disse infeksjonene, idet nevnte krem inkorporerer fusidinsyre som er blitt dannet i situ ved anvendelse av Natrium Fusidate som det begynnende Aktive Farmasøytiske Ingrediens (Active Pharmaceutical Ingredient (API)).

Bakgrunn for oppfinnelsen:

Mange behandlinger, både topikale og systemiske, er tilgjengelig for primær og sekundær hudinfeksjon forårsaket av sensitive Gram +ve organismer slik som *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp osv. I topikale og systemiske preparater for behandling av bakteriell infeksjon anvendes typisk minst én aktiv farmasøytisk ingrediens (API) i kombinasjon med en basekomponent. I kremformen omfatter API'er typisk et antibiotikum/antibakterielt middel slik som fusidinsyre og lignende.

I fusidinsyre kremene som for øyeblikket er tilgjengelige anvendes fusidinsyre i fint pulverform som API-kilde. Den lille partikkelstørrelsen øker dens hudkontakt ved å tilveiebringe et stort spesifikt overflateareal og penetrering, og gir en glatt fornemmelse ved påføring på huden. Imidlertid er en alvorlig svakhet med den lille størrelsen av fusidinsyrepartikler at den frembyr et enormt overflateareal for kontakt og reaksjon med molekylært oksygen under fremstilling, håndtering og bearbeiding av kremen. Dette gir alvorlige implikasjoner for dens kjemiske stabilitet og fører til hurtig reduksjon av potensen av API (fusidinsyre) i den endelige kremformuleringen. Nebrytning på grunn av oksidasjon er en viktig årsak til ustabilitet av for øyeblikket tilgjengelige fusidinsyre kremer. Tabell 1 viser at nedbrytningen i API-prøvene (fusidinsyre) eksponert for oksygen var i området mellom 7,7 % og 11 % for betingelser i området fra romtemperatur til 45 °C ved analyse ved tre måneders eksponeringstid ved ovennevnte betingelser.

Det er kjent at jo lengre eksponeringstid av fusidinsyre som rå API for oksygen, desto større er begrensningene med hensyn til stabilisering av fusidinsyre i en formulering. Imidlertid er det ingen publiserte data for stabiliteten av fusidinsyre over en tidsperiode.

Som et alternativ til fusidinsyre, er natriumfusidat kjent å ha blitt anvendt for fremstilling av dermaseutiske medikamenter for topisk applisering. Imidlertid er disse i form av salve heller enn krem. Ulemper med salver i forhold til kremer er velkjent og det

er generelt foretrukket å anvende kremer heller enn salver for topisk applisering.

Flere aspekter av fusidinsyre som en API er kjent:

- Den er termolabil
- Den er tilgjengelig i kremformuleringer
- Den kan oppnås fra natriumfusidat ved å oppløse sistnevnte i en vannfase og tilsette syre til oppløsningen, hvorved fusidinsyre presipiterer. Imidlertid er fusidinsyrepresipitatet vanskelig å bearbeide til en kremform for det første på grunn av dens grove og ujevne partikkelstørrelse og for det andre omfatter gjenvinning av fusidinsyre fra en våt kake tørking og ytterligere håndtering som forringer fusidinsyren på grunn av eksponering for oksygen
- Stabiliteten av API'en i en fusidinsyre krem er upålitelig på grunn av den termolabile karakteren av fusidinsyre

Stabilisering av medikamenter inneholdende fusidinsyre mot oksidasjon omfatter å iaktta flere strenge forsiktighetsregler under fremstilling og lagring. Disse omfatter:

- erstatte oksygen i farmasøytiske beholdere med inerte gasser slik som nitrogen, karbondioksid, helium og lignende
- unngå kontakt mellom medikamentet og tungmetallioner som katalyserer oksydasjon,
- lagre API ved reduserte temperaturer gjennom hele holdbarhetstiden før bearbeiding

I praksis betyr dette strengere kontroller under fremstilling så vel som lagring av slik API (typisk lagre den ved 2 °C til 8 °C i lufttette beholdere gjennom hele deres holdbarhetstid).

Det er derfor behov for å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en fusidinsyre krem i hvilken fusidinsyre vil ha høyere stabilitet enn stabiliteten av fusidinsyren i konvensjonelle kremer, spesielt ved tidspunktet for fremstilling av kremen, og som vil opprettholde dens stabilitet på et akseptabelt nivå gjennom hele dens holdbarhetstid.

Formål og fordeler ifølge oppfinnelsen

Det er derfor ett formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en medisinsk krem som inneholder fusidinsyre som den aktive API men som har en høyere stabilitet av API en fusidinsyre fremstilt ved

anvendelse av andre metoder, gjennom hele dens holdbarhetstid.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av kremen inneholdende fusidinsyre som er dannet in situ fra natriumfusidat som utgangsmateriale, hvori
5 natriumfusidat blir omdannet til fusidinsyre i oksygenfritt miljø dannet ved anvendelse av inert gass, foretrukket nitrogen. Kremen fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse har større holdbarhet stabilitet og finere partikkelstørrelse av API enn konvensjonelle kremer inneholdende fusidinsyre. Kremen fremstilt ved
10 fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder fusidinsyre som API som har blitt dannet in situ fra natriumfusidat, i en krembase omfattende et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, foretrukket rensset vann. Kremen fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder eventuelt videre en ingrediens valgt fra en gruppe
15 bestående av, et buffermiddel, en antioksidant, et chelateringsmiddel, og en fuktighetsbevarer, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen:

Vi har tidligere diskutert de kjente aspektene for topikale preparater som har
20 fusidinsyre og natriumfusidat som API'er. Det er innlysende fra nåværende kunnskapsnivå at:

- Kremer inneholdende fusidinsyre som er fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API er ikke tilgjengelig.
- Det finnes ingen publiserte data angående stabiliteten av natriumfusidat som API.
- 25 - Natriumfusidat anses ikke i seg selv å være mer stabil som en API enn fusidinsyre.

Til tross for dette har det overraskende blitt funnet at natriumfusidat som en API er betydelig mer stabil enn fusidinsyre og at fusidinsyre forringes raskere enn
30 natriumfusidat.

Det finnes ingen publiserte data angående stabiliteten av natriumfusidat som API. Søkeren utførte forsøk med natriumfusidat for å evaluere dens stabilitet. Det kan ses fra tabell 2 at degraderingen av natriumfusidat over et temperaturområde fra romtemperatur til 45 °C varierte mellom 2,45 % og 6%.

Tabellene 1 og 2 viser også sammenligningen mellom stabiliteten av fusidinsyre og natriumfusidat som rå API'er. Studien ble utført ved anvendelse av en intern HPLC-metode utviklet av søkeren, som søkeren mener er en riktig stabilitetsindikerende metode i motsetning til titreringsmetoden foreslått i British Pharmacopoeia (BP). Dette er fordi BP-metoden ikke skiller mellom intakt API og den degraderte formen.

Stabilitetsanalyse av fusidinsyre:

Tabell 1: Resultater av analyse av 3 måneder gammel fusidinsyre (API), ved stabilitetsindikerende HPLC-metode og titreringsmetode

S.nr.	Betingelser	*Initiell (%)	Fusidinsyreanalyse (%)		Prosentandel nedgang (%)		Bemerkninger
			Titrering	HPLC	Titrering	HPLC	
1	RT (åpen)	100,6	99,21	92,93	1,39	7,67	API analysert etter 3 måneder
2	RT (lukket)		99,02	94,37	1,58	6,23	
3	45 °C (åpen)		98,52	89,52	2,08	11,08	
4	45 °C (lukket)		99,10	92,12	1,50	8,48	
Navn på prøven: FUSIDINSYRE BP							
Pakning : Åpen & lukket petriskål							

Stabilitetsanalyse av natriumfusidat:

Tabell 2: Resultater av analyse av 3 måneder gammel natriumfusidat (API), ved stabilitetsindikerende HPLC-metode og titreringsmetode

Navn av prøven: Natriumfusidat BP							
Pakning : Åpen & lukket petriskål							
S. nr.	Betingelser	*Initiell (%)	Natriumfusidat-analyse (%)		Prosentandel (%)		Bemerkninger
			Titring	HPLC	Titring	HPLC	
1	RT (åpen)		97,71	96,25	0,99	2,45	API analysert etter 3
2	RT (lukket)		98,85	97,67	-0,15	1,03	

3	45 °C (åpen)	98,7	97,07	92,65	1,63	6,05	måneder
4	45 °C (lukket)		97,16	92,96	1,54	5,74	

I begge studiene angir *Initiell resultater av prøvene testet ved tidspunktet for mottakelse av API fra leverandøren.

Fra Tabellene 1 og 2 kan det observeres at:

- Med hynsyn til fusidinsyre, er det omtrent 7,7 % tap på 3 måneder ved romtemperatur (åpen betingelse) og omtrent 11 % tap på 3 måneder ved 45 °C (åpen betingelse).
- Med hynsyn til natriumfusidat, er det omtrent 2,5 % tap på 3 måneder ved romtemperatur (åpen betingelse) og omtrent 6 % tap på 3 måneder ved 45 °C (åpen betingelse).

Dataene viser følgelig at natriumfusidat som en API er mer stabil enn fusidinsyre.

Søkerne undersøkte muligheten for å fremstille en krem (heller enn en salve) inneholdende natriumfusidat (heller enn fusidinsyre). Selv om natriumfusidat har blitt anvendt i dermatisk bruk, har det ikke vært mulig å fremstille kremer som anvender natriumfusidat. Dette skyldes den naturlige alkaliniteten av natriumfusidat (pH 7,5 til 9), hvilket betyr at den ikke kan anvendes i en kremform derfor er alle produkter fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangsmateriale salver. En dermatisk krem som anvender natriumfusidat ville utnytte fordelen ved det faktum at natriumfusidat er mer stabil enn fusidinsyre og den ville også tilveiebringe en kremformulering som har mye bedre egenskaper ved applisering enn en salve. Den ville følgelig oppfylle et eksisterende behov for en krem som har bedre stabilitet enn for øyeblikket tilgjengelige kremer inneholdende fusidinsyre.

Søkeren fant derfor overraskende at for å oppnå høyere stabilitet av API i en dermatisk krem, kan natriumfusidat heller enn fusidinsyre anvendes som utgangs-API under fremstilling av kremen. Anvendelse av natriumfusidat som utgangsmateriale fjerner ulempene forbundet med fremstilling og lagring av eksisterende fusidinsyrekremer.

Søkeren har også funnet at fusidinsyrekremen fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API oppviser god kjemisk stabilitet, effekt, og mikrobiell følsomhet.

Søknaden beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av en krem inneholdende fusidinsyre (API) som har blitt fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API, i hvilken fusidinsyre dannes in situ under totalt oksygenfritt miljø dannet ved anvendelse av inert gass, foretrukket nitrogen, ved langsom tilsetning av en syre, til en

molekylær dispersjonsform (på grunn av tilstedeværelse av et ko-løsningsmiddel) på mellomproduktstadiet, og hvilken fusidinsyre regenereres som en svært fin dispersjon ved tilsetning til en endelig krembase, hvilket derved resulterer i en fint og homogent dispergert fusidinsyre i den endelige kremen. Alle disse operasjonene blir utført i et miljø fritt for atmosfærisk oksygen dannet ved anvendelse av inertgass, foretrukket nitrogen. Kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder fusidinsyre som API som har blitt dannet in situ fra natriumfusidat, i en krembase omfattende et buffermiddel, et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, foretrukket rensset vann.

Den API som kan anvendes ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse som begynnende API er enten syre-baserte aktive midler eller deres salter som er velkjente innen teknikken for behandling av bakterielle primære og sekundære infeksjoner. Eksempler på egnede syre-baserte aktive midler eller deres salter som kan anvendes, innbefatter, men er ikke begrenset til Natrium Fusidate.

Disse syre-baserte aktive forbindelser eller deres salter krever en basiskomponent som skal brukes i den farmasøytiske sammensetningen som benytter forbindelsene, siden forbindelsene ikke kan, av seg selv, bli deponert direkte på menneskelig hud på grunn av dens grovhet.

Krembasen for kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter eventuelt videre en ingrediens valgt fra en gruppe bestående av en antioksidant, et chelateringsmiddel, og en fuktighetsbevarer, eller hvilken som helst kombinasjon derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av en ny krem som har blitt fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangs-råmaterialet, og hvilken krem inneholder fusidinsyre med høyere terapeutisk effekt og med kjemisk stabilitet som er generelt bedre enn de kommersielt tilgjengelige kremene som inneholder fusidinsyre.

Fusidinsyre kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse har blitt fremstilt i et totalt oksygenfritt miljø under spyling med inert gass og ved anvendelse av vakuum, hvor den inerte gassen foretrukket er nitrogen. Under disse betingelsene blir natriumfusidatet omdannet in situ til fusidinsyre. Kremen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes ved behandling av bakterielle hudinfeksjoner.

Detaljer for fremgangsmåtene for produksjon av romanen natrium fusidate krem:

Foretrukket utførelsesform 1: Den foretrukne utførelsesformen ifølge oppfinnelsen beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av en dermaseutisk krem inneholdende fusidinsyre, hvori nevnte fremgangsmåte omfatter trinnet med anvendelse av natriumfusidat som utgangs-API og omdanne den in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase.

Utførelsesform nr. 2: I en utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse er fremgangsmåte for fremstilling av preparatet beskrevet, hvori trinnet med å omdanne natriumfusidat in situ til fusidinsyre ifølge foretrukket Utførelsesform omfatter trinnene:

- a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 40 % (vekt/vekt) til 43 % (vekt/vekt) i en vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,
- b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,
- c. blande blandingen ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- d. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,
- e. tilsette til nevnte oljefasebeholder et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket Cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe bestående av Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, i en mengde på mellom 1 til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,
- f. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 70 °C til 80 °C innholdet i vannfase- og oljefasebeholderene til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,
- g. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann,

foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,
 h. i en API-beholder tilsette et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende
 propylenglykol, heksylenglykol, Polyetylenglykol-400 og lignende, enten enkeltvis
 eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 %
 5 (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket
 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, underlegge innholdet i nevnte API-
 beholder spyling med inertgass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,
 og tilsette natriumfusidat til blandingen, hvor nevnte natriumfusidat tilsettes i en
 mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket
 10 fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket
 omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen,
 i. justere pH i blandingen i API-beholderen ifølge trinn h til under 2 ved
 anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄,
 HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst
 15 kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom omtrent
 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer
 foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),
 j. overføre innholdet fra API-beholderen fra trinn i til blandekaret fra trinn g med
 kontinuerlig omrøring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til
 20 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus
 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,
 k avkjøle innholdet av blandekaret ifølge trinn j til 30 °C til 37 °C ved
 anvendelse av sirkulasjon av avkjølt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C
 inn i kappen til blandekaret,
 25 l. skru av røremaskin og homogenisatoren og flytte blandingen fra blandekaret
 ifølge trinn k til en lagringsbeholder.

Utførelsesform nr. 2: I en utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse, fungerer ko-
 løsningsmidlet fra trinn h ifølge utførelsesform nr. 1 ovenfor også som en

30 fuktighetsbevarer. Imidlertid kan, i en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen, en
 ytterligere fuktighetsbevarer tilsettes, valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol,
 propylenglykol og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav,
 for å danne en fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 %
 (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt).

35 Utførelsesform nr. 3: I en annen utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse
 omfatter fremgangsmåten beskrevet i utførelsesform nr. 2 ytterligere tilsetning av et
 chelateringsmiddel, valgt fra en gruppe bestående av dinatrium EDTA og lignende, enten

enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, for å danne a fra omtrent 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 4: I enda en annen utførelsesform ifølge foreliggende
 5 oppfinnelse omfatter fremgangsmåten beskrevet i utførelsesformene nr. 2 og 3 ytterligere et buffermiddel valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende fra omtrent 0,01 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,05 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 5 : I en ytterligere utførelsesform ifølge foreliggende
 10 oppfinnelse omfatter fremgangsmåten beskrevet i utførelsesformene nr. 2 til 4 videre en antioksidanter valgt fra en gruppe bestående av butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt).

Utførelsesform nr. 6: Enda en annen fremgangsmåte for fremstilling av preparatet
 15 ifølge de foretrukne utførelsesformene er beskrevet, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene:

a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 40 % (vekt/vekt) til 43% (vekt/vekt) i et vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,

20 b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,

25 c. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn b, et chelateringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt),

30 d. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn c, et buffermiddel valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,05 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,5 % (vekt/vekt).

e. blande blandingen ifølge trinn d ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50
 35 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,

f. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst

kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C, g. tilsette til nevnte oljefasebeholder ifølge trinn f, et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe bestående av Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, foretrukket i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 75 °C +/- 5 °C, h. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 75 °C +/- 5 °C innholdet i vannfase og oljefasebeholderene til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon, i. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret, j. tilsette i en API-beholder et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, polyetylenglykol-400 og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, og oppløse en antioksidant, valgt fra en gruppe bestående av butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt), foretrukket butylert hydroksytoluen i nevnte glykol ved kontinuerlig blanding, k. underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inertgass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen, og tilsette natriumfusidat til blandingen hvor nevnte natriumfusidat blir tilsatt i en mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen, , l. juster pH av blandingen i API-beholderen ifølge trinn k til under 2 ved anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl,

H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),

m. overføre innholdet fra API-beholderen ifølge trinn 1 til blandekaret ifølge trinn i med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inertgass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

n. avkjøle innholdet av blandekaret ifølge trinn m til 30 °C til 37 °C ved anvendelse av sirkulering av kaldt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til blandekaret

o. skru av røremaskinen og homogenisatoren og flytte blandingen fra nevnte blandekar ifølge trinn n til en lagringsbeholder.

Ko-løsningsmidlet ifølge trinn i tjener også som en fuktighetsbevarer. Imidlertid kan, i en utførelsesform ifølge oppfinnelsen, en ytterligere fuktighetsbevarer tilsettes, valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol, propylenglykol og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, for å danne en fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt).

Kremen oppnådd ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er homogen og hvit til off-white av farge og viskøs i konsistens. pH av produktet fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er fra omtrent 3 til 6. Derimot er natriumfusidatsalver som er kommersielt tilgjengelige fettete og kosmetisk lite tiltalende.

Det er viktig at det aktive medikamentet penetrerer huden for optimal bio-dermal effekt. Partikkelstørrelsen av det aktive medikamentet spiller en viktig rolle her. Det er nødvendig at det aktive medikamentet er tilgjengelig i en fint dispergert form for at produktet skal være effektivt. Dette må også oppnås i det sikre pH-kompatible miljøet til huden (4,0 til 6,0). For å oppnå alt dette, er det viktig å velge riktige konstituenten eller ko-løsningsmidler for oppløsning eller dispergering av medikamentet.

Partikkelstørrelsesanalyse ble utført for kremen fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse og for noen kommersielt tilgjengelige produktprøver (prøvene A, C, D, F, G og K). Maksimale og minimale partikkelstørrelser, gjennomsnittlig partikkelstørrelse og standardavvik og variasjonskoeffisienten ble bestemt.

Tabell 3:

	Minimum partikkelstørrelse (m)	Maksimal partikkelstørrelse (m)	Gjennomsnittlig partikkelstørrelse (m)	Standardavvik	Variasjonskoeffisienten
Foreliggende oppfinnelse	2,33	16,30	10,01	3,982	0,397
A	7,23	39,58	18,09	9,251	0,511
C	6,07	32,69	14,11	6,692	0,474
D	9,8	27,52	18,48	4,98	0,269
F	7,93	19,90	14,82	4,033	0,272
G	7,29	29,48	15,25	6,065	0,398
K	5,75	32,63	16,80	8,112	0,483

Resultatene av partikkelstørrelse distribusjonsanalysen indikerte tydelig tilstedeværelse av fusidinsyre med fin partikkelstørrelse i produktet ifølge foreliggende oppfinnelse, størrelsen som er fordelaktig mye redusert i forhold til de konvensjonelle produktene. Dette er tilskrevet det faktum at foreliggende produkt er fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat ved anvendelse av in situ omdannelse av natriumfusidat til fusidinsyre i en fint dispergert form. Alle de målte parametrene er bedre enn de funnet for de kommersielt tilgjengelige kremene inneholdende fusidinsyre. Dette er en annen tydelig fordel ved produktet beskrevet heri fremfor kommersielt tilgjengelige produkter.

Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse er effektivt på grunn av den uttalte antibakterielle aktiviteten av den regenererte fusidinsyren som er tilgjengelig i redusert partikkelstørrelse i forhold til de konvensjonelle produktene, og i en fint dispergert form.

Oppfinneren har screenet forskjellige ko-løsningsmidler slik som propylenglykol, heksylenglykol, polyetylenglykol-400 og lignende og oppløst natriumfusidat i ett av de ovennevnte ko-løsningsmidlene varierende fra omtrent 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt) under spyling med inert gass og under vakuum og omdannet til fusidinsyre in situ ved tilsetning av en syre slik som HCl, H₂SO₂, HNO₂, melkesyre og lignende fra omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til omtrent 0,5 % (vekt/vekt) under omrøring og oppnådd fusidinsyre i mer stabilisert og løsningsform, som fremstiller vårt sluttprodukt i en krembase som lett penetrerer huden og høyst effektiv, og også høyst hudkompatibel ved at den har en pH på omtrent 3,0 til omtrent 6,0.

Stabiliteten av produktet er bekreftet ved stabilitetsstudier utført i 6 måneder ifølge ICH veiledninger og en sammenligning av stresstudier utført for internt produkt med slike for prøver av kommersielt tilgjengelige sammenlignbare produkter.

Eksperimentelle data:

API-stabilitetsforsøk ble utført (se tabellene 4 - 9) ved anvendelse av produktet ifølge foreliggende oppfinnelse og produkter som for øyeblikket er kommersielt tilgjengelige. Tester ble utført for å observere (eller måle som passende) det fysiske utseende av produktet, pH-verdien og analyse av API over en tidsperiode. Tester ble også utført for å bedømme stabiliteten ved å underlegge produktet stresstudier slik som autoklavingstest og test av oksydativ degradering. Videre ble in vitro studier av

antimikrobiell hemmesone og prekliniske studier slik som blodkoagulasjonsstudier og studier av heling av brannsåår også utført over en tidsperiode. Hvert gram av produkt ifølge foreliggende oppfinnelse anvendt for testene inneholdt natriumfusidat som utgangsmateriale i en mengde nødvendig for å fremstille omtrent 2 % (vekt/vekt)

5 fusidinsyre i det ferdige produktet.

Produktet anvendt for stabilitetsstudier, autoklav og oksidativ degraderingstester inneholdt omtrent 10 % ekstra API (overårig). Produktet ifølge foreliggende oppfinnelse anvendt for studier inneholdt fusidinsyre krem fremstilt ved anvendelse av natriumfusidat som utgangsmateriale. Det ble pakket i en sammenfoldbar tube av aluminium og hvert
10 gram av produktet inneholdt 20,8 mg natriumfusidat (i overensstemmelse med BP), som er ekvivalent med 20 mg fusidinsyre (BP konformant). Detaljene for analysen av kommersielt tilgjengelige sammenlignbare produkter (Fusidinsyre kremer) er gitt i tabellene 13-A og 14 som hensiktsmessig.

Det er tydelig fra tabellene 4 - 6 at fra alle tellinger, pH-verdien, det fysiske
15 utseende, og stabilitet, er produktet ifølge foreliggende oppfinnelse svært godt.

Tabell 7 tilveiebringer referansedata for prøvene A-I som ble tatt fra kommersielt tilgjengelige kremer med fusidinsyre og anvendt for analyse.

Tabell 4: Beskrivelse-test, Batch Nr. ASF-09

Målt parameter: Fysisk utseende					
Beste verdi av målt parameter: Homogen hvit til off-white viskøs krem; Metode for måling: Observasjon ved det blotte øye					
Betingelser	Initielt	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
40 °C 75 % RH	Homogen hvit til off-white viskøs krem	Samme som initielt	Samme som initielt	Samme som initielt	Samme som initielt
30 °C 65 % RH		Do	Do	Do	Do
25 °C 60 % RH		Do	Do	Do	Do
Temp syklisering		Do	-	-	-
Frysetørking		Do	-	-	-

Tabell 5: pH-test, Batch Nr. ASF-09

Målt parameter: Grenser for målt parameter: 3-6 Metode for måling: Digitalt pH-meter					
Betingelser	Initielt	1. måned	2. måned	3. måned	6. måned
40 °C 75 % RH	4,22	4,21	4,22	4,20	4,19
30 °C 65 % RH		4,20	4,21	4,21	4,20
25 °C 60 % RH		4,21	4,21	4,20	4,19
Temp syklisering		4,22	-	-	-
Frysetørking		4,21	-	-	-

Tabell 6: Analyse (%) Test, Batch Nr. ASF-09

Målt parameter: Analyse (%); Grenser for målt parameter: 90-110 Metode for måling: HPLC-metode					
Betingelser	Initielt	1. måned	2. måned	3. måned	6. måned
40 °C 75 % RH	109,10	108,56	108,26	108,11	108,05
30 °C 65 % RH		108,53	108,31	108,26	108,11
25 °C 60 % RH		108,59	108,45	108,39	108,26
Temp syklisering		108,53	-	-	-
Frysetørking		108,01	-	-	-

Tabell 7

Prøve nr.	Mfg. dato	Utløpsdato
Foreliggende oppfinnelse	Okt. 2009	Sept. 2011
Prøve A	Aug. 2009	Juli 2011
Prøve B	Aug. 2009	Juli 2011

Prøve C	Juli 2009	Juni 2011
Prøve D	Juli 2009	Juni 2011
Prøve E	Aug. 2009	Juli 2011
Prøve F	Aug 2009	Juli 2011
Prøve G	Aug 2009	Juli 2011
Prøve H	Juli 2009	Juni 2011
Prøve I	Des. 2009	Nov. 2011

Tabell 8: Autoklaveringsanalyse (%) Test

Målt parameter: Analyse (%);								
Grenser for målt parameter: 90-110 %								
Metode for måling: HPLC-metode								
Sr.Nr	Navn på produkter og detaljer	Analyse-I (%)			Analyse-II (%)			Gj.snittlig nedgang fra Analyse-I og Analyse-II (%)
		Initielt	Etter auto-klavering	Nedgang i %	Initielt	Etter auto-klavering	Nedgang i %	
1	Foreliggende oppfinnelse	110,47	104,61	5,86	110,62	104,86	5,76	5,81
2	Prøve A	101,81	91,79	10,02	100,93	91,65	9,28	9,65
3	Prøve B	92,69	83,54	9,15	91,13	83,08	8,05	8,6
4	Prøve C	110,47	98,56	11,91	110,2	99,21	10,99	11,45
5	Prøve D	101,3	94,84	6,46	102,13	94,65	7,48	6,97
6	Prøve E	100,99	94,51	6,48	100,21	93,51	6,70	6,59
7	Prøve F	96,33	84,15	12,18	95,88	85,12	10,76	11,47
8	Prøve G	104,75	93,19	11,56	103,25	93,12	10,13	10,84
9	Prøve H	101,26	88,35	12,91	100,86	87,98	12,88	12,89
10	Prøve I	101,58	87,06	14,52	100,61	88,01	12,6	13,56

Tabell 9: Oksydativ degradering analyse (%) Test,

Målt parameter: Analyse (%);				
Grenser for målt parameter: 90-110 %				
Metode for måling: HPLC-metode				
Sr. nr.	Navn på produkter og detaljer	Analyse (%)		
		Initielt	Etter oksydasjon	Degradering i %
1	Foreliggende oppfinnelse	110,47	106,75	3,72
2	Prøve A	101,81	95,63	6,18
3	Prøve B	92,69	83,15	9,54
4	Prøve C	110,47	101,93	8,54
5	Prøve D	101,3	93,25	8,05
6	Prøve E	100,99	95,47	5,52
7	Prøve F	96,33	90,70	5,63
8	Prøve G	104,75	96,46	8,29
9	Prøve H	101,26	94,53	6,73
10	Prøve I	101,58	88,92	12,66

Konklusjon fra Tabell 8: Analyseresultatene fra autoklaveringsanalyse (121 °C anvendt i 15 minutter) indikerer at de kommersielt tilgjengelige prøvene av fusidinsyre krem (Sr. Nr. 2-10) oppviser høyere prosentandel fall i API-innhold enn for produktet ifølge foreliggende oppfinnelse (Sr. nr. 1).

Konklusjon fra Tabell 9: Ovennevnte analyseresultater fra oksydativ degraderingsanalyse (30 % hydrogenperoksidløsning over en periode på 12 timer) indikerer at de ulike markedsprøvene av fusidinsyre krem (Sr. Nr. 2-10) oppviser betydelig høyere API-degradering (angitt ved prosentandel fall i API-innhold) enn for produktet ifølge foreliggende oppfinnelse (Sr. nr. 1).

Fra ovennevnte data er det tydelig at produktet ifølge foreliggende oppfinnelse er svært stabilt ved omgivelsestemperatur og også ved forhøyede temperatur og fuktighetsbetingelser ved lagring. Autoklaveringsstudiene og studiene av oksydativ degradering bekrefter også ytterligere stabiliteten av produktet. Dette er en stor fordel fremfor fusidinsyre kremene som for øyeblikket er tilgjengelige. Stabiliteten av produktet er videre fastslått ved predikering av holdbarheten av formuleringen ved bruk av arrhenius-plott av degradering ved bruk av Nova-LIMS-programvare.

Den antimikrobielle/antibakterielle aktiviteten av produktet blir bekreftet ved in vitro studie av antimikrobiell hemmesone for produktet mot Staphylococcus aureus. Detaljene for denne studien er detaljert beskrevet nedenfor i Tabell 15.

Tabell 10

S. nr.	Prøve	Dose	Sonediometer område (mm)	Konklusjon
1	Referansestandard (fusidinsyre)	10mcg	21-33	Sensitiv
		20 mcg	20-30	Sensitiv
		50 mcg	25-32	Sensitiv
2	Positiv kontroll (Penicillin G)	10 enheter	21-27	Resistent
3	Negativ kontroll (DMSO 1 %)	NA	NIL	NIL
4	Prøve (Testsubstans) - produkt ifølge foreliggende oppfinnelse 2 %)	10 mcg	21-23	Sensitiv
		20 mcg	24-26	Sensitiv
		50 mcg	21-24	Sensitiv

5 Fra ovennevnte data er det tydelig at produktet har adekvat antimikrobiell/antibakteriell aktivitet for behandling av primære og sekundære bakterielle infeksjoner.

Sammensetningen av den endelige kremen er gitt i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11

S.nr.	Ingredienser	Spesifisering	Qtty for 350 kg	% vekt/vekt
1	Natriumfusidat (ekvivalent til å fremstille fusidinsyre 2%)	BP	7,28 kg	2,08
4	Cetostearylalkohol	IP	43,75 kg	12,5
5	Hvit myk parafin	IP	43,75 kg	12,5
6	Polysorbat 80	IP	7,0 kg	2
7	Propylenglykol	IP	87,5 kg	25
8	Benzosyre	IP	0,7 kg	0,2
9	Butylert hydroksytoluen	IP	0,035 kg	0,01
10	Dinatrium-edetat	IP	0,35 kg	0,1
11	1 M salpetersyreløsning	IP	14,0	4

12	Dinatriumhydrogenortofosfat	IP	0,175 kg	0,5
13	Renset vann	IP	145,46	41,56

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem, hvori nevnte fremgangsmåte omfatter trinnet med anvendelse av natriumfusidat som det rå aktive farmasøytisk ingrediens og omdanne nevnte natriumfusidat in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase hvori oljefasen og vann-fasen av krembase blir kombinert under et vakuum.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 1, hvori nevnte krembase omfatter et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, fortrinnsvis rensset vann.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 1, hvori trinnet med anvendelse av natriumfusidat som det rå aktive farmasøytisk ingrediens og omdannelse av nevnte natriumfusidat in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase hvori oljefasen og vann-fasen av krembase blir kombinert under et vakuum omfatter trinnene:

a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 40 % (vekt/vekt) til 43 % (vekt/vekt) i en vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,

b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,

c. blande blandingen ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,

d. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,

e. tilsette til nevnte oljefasebeholder et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe omfattende cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst

kombinasjon derav, foretrukket Cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe omfattende Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, i en mengde på mellom 1 til 5 % vekt/vekt, mer foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C, f. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 70 °C til 80 °C innholdet i vannfase- og oljefasebeholderene til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,

g. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,

h. tilsette, i en API-beholder, et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, Polyetylenglykol-400 og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inert gass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen; tilsette natriumfusidat i en mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen,

i. justere pH av blandingen i API-beholderen ifølge trinn h til under 2 ved anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom omtrent 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),

j. overføre innholdet av API-beholderen fra trinn i til blandekaret fra trinn g med kontinuerlig omrøring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

k. avkjøle innholdet av blandekaret ifølge trinn j til 30 °C til 37 °C ved bruk av sirkulasjon av avkjølt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til blandekaret,

I. skru av røremaskinen og homogenisatoren og flytte blandingen fra blandekaret ifølge trinn k til en lagringsbeholder.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 2, hvori videre en fuktighetsbevarer tilsettes til blandekaret ifølge trinn a i krav 2 hvor nevnte fuktighetsbevarer er valgt fra en gruppe omfattende glyserin, sorbitol, propylenglykol og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, fra omtrent 5% (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt).

5. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge hvilke som helst av kravene 2 og 4, hvori videre et chelateringsmiddel blir tilsatt til trinn a ifølge kravene 2 og 3, hvori nevnte chelateringsmiddel er valgt fra en gruppe bestående av dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, fra omtrent 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt).

6. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge hvilke som helst av kravene 2, 4, og 5, hvori videre et buffermiddel blir tilsatt til trinn a ifølge kravene 2 til 4, hvori nevnte buffermiddel er valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,05 % (vekt/vekt).

7. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge hvilke som helst av kravene 2, 4, 5 og 6, hvori videre en antioksidanter blir tilsatt til trinn h ifølge kravene 2 til 5, hvori nevnte antioksidant er valgt fra en gruppe omfattende butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende fra omtrent 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt).

8. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 1, hvori nevnte krembase omfatter et konserveringsmiddel, en syre, et ko-løsningsmiddel, et emulgeringsmiddel og et voksaktig materiale sammen med vann, foretrukket rensset vann, og en ytterligere bestanddel valgt fra en gruppe som omfatter et buffermiddel, en anti-oxidant, et chelaterende middel og et fuktighetsbevarer, eller enhver kombinasjon derav.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av fusidinsyre krem ifølge krav 1 hvori trinnet med anvendelse av natriumfusidat som rå aktiv farmasøytisk ingrediens og omdannelse av nevnte natriumfusidat in situ til fusidinsyre under oksygenfritt miljø i en krembase hvori oljefasen og den vann-fase av krembase er kombinert under et vakuum omfatter trinnene:

a. varme opp rensset vann i området fra 20 % (vekt/vekt) til 75 % (vekt/vekt), foretrukket 35 % (vekt/vekt) til 50 % (vekt/vekt), mer foretrukket 40 % (vekt/vekt) til 43 % (vekt/vekt) i en vannfasebeholder til 70 °C til 80 °C,

b. tilsette til nevnte vannfasebeholder et konserveringsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende metylparaben, propylparaben, klorkresol, kaliumsorbat, benzosyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,05 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,2 % (vekt/vekt), mer foretrukket benzosyre,

c. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn b, et chelateringsmiddel, valgt fra en gruppe bestående av dinatrium EDTA og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,01 % (vekt/vekt) til 1 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,1 % (vekt/vekt),

d. tilsette til nevnte vannfasebeholder ifølge trinn c, et buffermiddel valgt fra en gruppe omfattende dinatriumhydrogenortofosfat, natriumhydrogenortofosfat og lignende i en mengde på mellom 0,01 % (vekt/vekt) til 1,00 % (vekt/vekt), foretrukket 0,5 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,05 % (vekt/vekt).

e. blande blandingen ifølge trinn d ved anvendelse av en røremaskin ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 70 °C til 80 °C,

f. tilsette voksaktige materialer, valgt fra en gruppe omfattende hvit myk parafin, flytende parafin, hard parafin og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5 % (vekt/vekt) til 20 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), til en oljefasebeholder og smelte nevnte voks ved oppvarming til 70 °C til 80 °C,

g. tilsette til nevnte oljefasebeholder ifølge trinn f, et primært emulgeringsmiddel, foretrukket i form av en ikke-ionisk surfaktant, valgt fra en gruppe bestående av cetostearylalkohol, Cetomakrogol-1000, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket cetostearylalkohol i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 15 % (vekt/vekt), foretrukket 15 % (vekt/vekt), mer foretrukket 12,5 % (vekt/vekt), og eventuelt et sekundært emulgeringsmiddel valgt fra en gruppe bestående av Polysorbat-80, Span-80 og lignende, foretrukket Polysorbat-80, foretrukket i en mengde på mellom 1 % (vekt/vekt) til 5 % vekt/vekt, mer

foretrukket 2 % vekt/vekt og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM mens temperaturen av blandingen opprettholdes på 75 °C +/- 5 °C,

h. overføre under vakuum i området på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv og ved 70 °C til 80 °C innholdet av nevnte vannfase- og oljefasebeholdere til et blandekar og blande blandingen grundig, foretrukket ved anvendelse av en røremaskin, ved 10 til 50 RPM for å danne en emulsjon,

i. avkjøle nevnte emulsjon til 45 °C foretrukket ved sirkulering av kaldt vann, foretrukket ved 8 °C til 15 °C fra et kjøletårn i kappen til blandekaret,

j. tilsette i en API-beholder et ko-løsningsmiddel, valgt fra en gruppe omfattende propylenglykol, heksylenglykol, polyetylenglykol-400 og lignende, enten alene eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 5% (vekt/vekt) til 40 % (vekt/vekt), foretrukket 30 % (vekt/vekt), mer foretrukket 25 % (vekt/vekt), foretrukket propylenglykol, og oppløse en antioksidant, valgt fra en gruppe omfattende butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, i en mengde på mellom 0,001 % (vekt/vekt) til 5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,1 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,01 % (vekt/vekt), foretrukket butylert hydroksytoluen i nevnte propylenglykol ved kontinuerlig blanding,

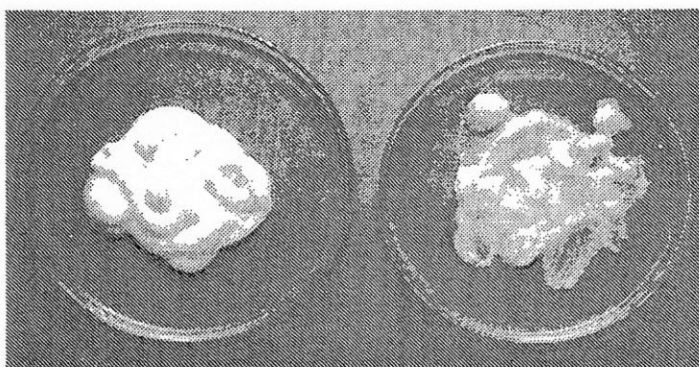
k. underlegge innholdet i nevnte API-beholder spyling med inert gass, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen; tilsette natriumfusidat i en mengde på mellom 0,1 % (vekt/vekt) til omtrent 25 % (vekt/vekt), foretrukket fra omtrent 0,5 % (vekt/vekt) til omtrent 5 % (vekt/vekt) og mer foretrukket omtrent 2,08 % (vekt/vekt), og oppløse nevnte natriumfusidat i blandingen, ,

l. juster pH av blandingen i API-beholderen ifølge trinn k til under 2 ved anvendelse av en syre, valgt fra en gruppe omfattende syrer slik som HCl, H₂SO₄, HNO₃, melkesyre og lignende, enten enkeltvis eller hvilken som helst kombinasjon derav, foretrukket salpetersyre i en mengde på mellom 0,005 % (vekt/vekt) til 0,5 % (vekt/vekt), foretrukket 0,3 % (vekt/vekt), mer foretrukket 0,25 % (vekt/vekt),

m. overføre innholdet fra API-beholderen ifølge trinn 1 til blandekaret ifølge trinn i med kontinuerlig røring ved 10 til 50 RPM og homogenisere blandingen ved 1000 til 3000 RPM under spyling med inert gass og under vakuum på minus 1000 til minus 300 mm kvikksølv, hvor nevnte inerte gass foretrukket er nitrogen,

n. avkjøle innholdet av blandekaret ifølge trinn m til 30 °C til 37 °C ved anvendelse av sirkulering av avkjølt vann fra et kjøletårn ved 8 °C til 15 °C inn i kappen til blandekaret,

o. skru av røremaskinen og homogenisatoren og flytte blandingen fra nevnte blanderkar ifølge trinn n til en lagringsbeholder.



Figur 1



Figur 2