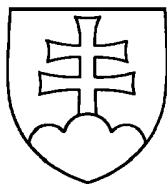


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 13.11.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/009 052
(32) Dátum priority: 21.12.95
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 10.09.99
(86) Číslo PCT: PCT/IB96/01217, 13.11.96

(21) Číslo dokumentu:

807-98

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

**A 61K 31/47,
A 61K 47/02**

(71) Prihlasovateľ: PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Boettner Wayne Alan, Noank, CT, US;
Canning Peter Connor, Fort Collins, CO, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Vodný farmaceutický roztok vhodný na injekčné podávanie hostiteľovi**

(57) Anotácia:
Vodný farmaceutický roztok vhodný na injekčné podávanie hostiteľovi, ktorý obsahuje danofloxacin alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve dostatočnom na liečbu bakteriálnych infekcií a horečnatú zlúčeninu alebo zmes zinočnatej zlúčeniny s korozpúšťadlom; pričom uvedené zlúčeniny a korozpúšťadlo sú v roztoku prítomné v množstve dostatočnom na zlepšenie znášanlivosti v mieste podania injekcie. Tento roztok je osobitne vhodný na liečbu bakteriálnych infekcií živočíchov, najmä hovädzieho dobytku.

Vodný farmaceutický roztok vhodný na injekčné podávanie
hostiteľovi

Oblasť techniky

Vynález sa týka vodného farmaceutického injekčného roztoku na báze antibakteriálneho činidla danofloxacinu, ktorý sa hodí na liečenie bakteriálnych infekcií živočíchov, osobitne u hovädzieho dobytku.

Doterajší stav techniky

Všeobecne je známe, že chinolónkarboxylové kyseliny podávané hostiteľovi injekčne majú sklon vyvolávať poškodenie tkaniva v mieste injekcie. Jeden spôsob zmierňovania tohto problému, ktorý spočíva v tom, že sa do určitých chinolónkarboxylových kyselín zavedie 3-karboxy-aldehydová proliečivová skupina, ktorá v nich nahradí 3-karboxyskupinu, je opísaný v US patente č. 5 235 054.

V US patentoch č. 4 018 889 a 4 126 680 sú opísané injektovateľné vodné roztoky vysokých dávok tetracyklínových antibiotík pri použití 2-pyrolidónu (US 4 018 889) a kaprolaktámu alebo 2-piperidónu (US 4 126 680), ako korozpúšťadla. V týchto patentoch je tiež uvedené, že sa k vodným roztokom pridávajú horečnaté ióny, aby sa tak vznikom tetracyklínových chelátov horčíka dosiahlo zvýšenie fyzikálnej stability a minimalizovalo zrážanie roztokov.

Predkladaný vynález zvyšuje miestnu znášanlivosť pri injekčnom podaní vodného roztoku danofloxacinu tým, že tento roztok navyše obsahuje určité zlúčeniny kovov. Predpokladá sa, že zlúčeniny kovov tvoria komplexy s danofloxacinom, a zvyšujú tak jeho rozpustnosť vo vode. Ďalej sa

predpokladá, že toto zvýšenie rozpustnosti vo vode vedie k zvýšeniu znášateľnosti v mieste injekčného podania.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je vodný farmaceutický roztok vhodný na injekčné podávanie hostiteľovi, ktorý obsahuje danofloxacin alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve dostatočnom na liečbu bakteriálnych infekcií a (1) horečnatú zlúčeninu alebo (2) zmes zinočnatej zlúčeniny s korozpúšťadlom; pričom uvedené zlúčeniny a korozpúšťadlo sú v roztoku prítomné v množstve dostatočnom na zvýšenie znášateľnosti v mieste podania injekcie.

V prednostnom rozpracovaní je v roztoku podľa vynálezu horečnatá zlúčenina prítomná spolu s korozpúšťadlom. Podľa ďalšieho prednostného rozpracovania je korozpúšťadlom horečnatej zlúčeniny alebo zinočnatej zlúčeniny aspoň jedna zo zlúčenín zvolených zo súboru zahŕňajúceho 2-pyrolidón, propylénglykol, polyetylénglykol a N-metylpyrolidón, prípadne vždy spolu s polyvinylpyrolidónom.

Vodný farmaceutický roztok prednostne obsahuje antioxidant, ako je formaldehydsulfoxylát sodný, za účelom zvýšenia stability. Hodnota pH roztoku je zvyčajne nastavená na asi 5 až asi 9,5, prednostne na asi 6,5 až 9,0.

Vynález sa tiež týka spôsobu liečby bakteriálnych infekcií u hostiteľa, pri ktorom sa tomuto hostiteľovi injekčne podáva vodný farmaceutický roztok, ktorý obsahuje danofloxacin alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve dostatočnom na liečbu bakteriálnych infekcií a (1) horečnatú zlúčeninu alebo (2) zinočnatú zlúčeninu v zmesi s korozpúšťadlom, pričom uvedené zlúčeniny a korozpúšťadlo

sú v roztoku prítomné v množstve dostatočnom na zvýšenie znášateľnosti v mieste podania injekcie.

Danofloxacin je 1-cyklopropyl-6-fluór-7-((1S,4S)-5-metyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolínkarboxylová kyselina, ktorá je opísaná v US patente č. 4 861 779.

Ako horečnaté zlúčeniny vhodné na použitie podľa vynálezu je možné uviesť oxid horečnatý a chlorid horečnatý. Horečnatá zlúčenina je v roztoku podľa vynálezu prítomná v množstve, ktoré je dostatočné na zvýšenie znášateľnosti v mieste injekcie. Molárny pomer horčíka k danofloxacinu alebo jeho farmaceuticky vhodnej soli (danofloxacin a jeho farmaceuticky vhodné soli sú ďalej označované ako "účinná zlúčenina") leží zvyčajne v rozmedzí od asi 0,25 do asi 2, prednostne od asi 0,8 do 1,2, a teda napríklad robí asi 1.

Ako zinočnatú zlúčeninu na použitie podľa vynálezu je možné uviesť oxid zinočnatý alebo octan zinočnatý. Molárny pomer zinku k účinnej zlúčenine leží v rozmedzí od asi 0,3 do asi 0,7 a prednostne je asi 0,5.

Pod pojmom "korozpúšťadlo" sa rozumie farmaceuticky vhodná kvapalina, ktorá môže byť pridaná k injekčnému prostriedku. Bolo zistené, že keď sa má dosiahnuť zlepšenie znášateľnosti v mieste injekcie pri použití zinočnatej zlúčeniny, musí byť táto zlúčenina podávaná spolu s korozpúšťadlom. Znášateľnosť v mieste injekcie môžu zlepšiť už malé množstvá, teda niekoľko percent hmotnostných, napríklad 1 až 3 % hmotnostné, korozpúšťadla, vzhľadom na zinočnatú zlúčeninu. Na dosiahnutie optimálnej znášateľnosti v mieste injekcie sa však zvyčajne používajú vyššie množstvá, napríklad asi 30 až 50 % hmotnostných korozpúšťadla.

Bolo zistené, že keď sa použije korozpúšťadlo v kombinácii s horečnatou zlúčeninou, zvýši sa fyzikálna stabilita injekčného roztoku obsahujúceho horečnatú zlúčeninu. Korozpúšťadlo sa používa v množstve 0 až 50, zvyčajne asi 15 až 45 % hmotnostných, vzťahnuté na horečnatú zlúčeninu.

Ako príklady korozpúšťadiel je možné uviesť aspoň jednu z látok zvolených zo súboru zahŕňajúceho 2-pyrolidón, propylénglykol, polyetylénglykol a N-metylpyrolidón. Polyetylénglykol môže mať molekulovú hmotnosť od asi 200 do asi 400, prednostne asi 300.

Za účelom zvýšenia znášateľnosti v tkanivách, môže byť v roztoku podľa vynálezu prítomný polyvinylpyrolidón (PVP) s molekulovou hmotnosťou asi 5000 až 100 000 (K-12 až K-30) v koncentrácii asi 1 až 10, napríklad asi 5, percent hmotnostných.

Stabilita vodného prostriedku podľa vynálezu sa zvyšuje pri použití antioxidantov v množstve od asi 0,01 do asi 1,0 % hmotnostného. Ako príklady vhodných antioxidantov je možné uviesť aspoň jednu zo zlúčenín zvolených zo súboru zahŕňajúceho disiričitan sodný, siričitan sodný, formaldehdsulfoxylát sodný, formaldehdsulfoxylát sodný s etyléndiamíntetraoctovou kyselinou (EDTA), tiosíran sodný, acetylcysteín, tioglycerol, butylovaný hydroxylanizol (BHA), butylovaný hydroxytoluén (BHT), α -tokoferol, monoetanolamín, trietanolamín, kyselinu citrónovú, kyselinu vínnu, EDTA, EDTA s kyselinou citrónovou, EDTA s BHA, EDTA s disiričitanom sodným a trietanolamín s BHA.

Hodnota pH vodného prostriedku podľa vynálezu je s ohľadom na fyzikálnu stabilitu roztokov zvyčajne nastavená v rozmedzí od asi 5 do asi 9,5, s výhodou od 6,5 do 9,0 naj-

výhodnejšie je 7,5. Ako zložky vhodné na nastavenie pH je možné uviesť bázy, ako hydroxid sodný alebo monoetanolamín, a kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina mliečna.

Ako farmaceuticky vhodné adiční soli danofloxacinu s kyselinami je možné uviesť soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami, ako je kyselina octová, mliečna, jantárová, maleínová, vínna, citrónová, glukónová, askorbová, benzoová, metánsulfónová, škoricová, fumarová, fosforečná, chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, amidosulfónová, piválová, stearová a sulfónová. Tieto soli sa pripravujú obvyklým postupom tak, že sa roztok alebo suspenzia chinolónovej zlúčeniny nechá reagovať s asi 1 chemickým ekvivalentom farmaceuticky vhodnej kyseliny.

Roztoky podľa vynálezu je možné ľahko pripravovať tak, že sa mieša korozpúšťadlo, pokiaľ je prítomné, s PVP, pokiaľ je prítomný, a vodou, kým sa PVP nerozpustí. Výsledný roztok sa s výhodou zahreje, napríklad na 50°C a pridá sa k nemu horečnatá alebo zinočnatá zlúčenina. Po prídavku účinnej zlúčeniny sa vzniknutá zmes ďalej mieša, pričom zvyčajne vznikne roztok. Prostriedok je možné za miešania udržiavať pri mierne zvýšenej teplote. Pokiaľ je to nezbytné, upraví sa pH pred alebo po prídavku účinnej zlúčeniny prídavkom bázy alebo kyseliny, k zmesi sa pridá zvyšok vody a získa sa roztok. Zvyčajne sa roztoky pripravujú tak, že sa obmedzí expozícia kyslíku, aby sa minimalizovala chemická degradácia zložiek v roztokoch.

Bolo zistené, že biodostupnosť a antibakteriálna účinnosť in vivo pri farmaceutických prostriedkoch podľa vynálezu je porovnateľná s prostriedkami podľa doterajšieho stavu techniky.

Farmaceutické roztoky podľa vynálezu sa účelne podávajú hostiteľovi, ako dobytku, subkutánnymi injekciami.

Dávkovanie účinnej zložky môže kolísať v závislosti od spôsobov podávania, veku a hmotnosti hostiteľa, závažnosti infekcie apod. Denná dávka bude zvyčajne ležať v rozmedzí od asi 1 do 10 mg/kg. Vodné roztoky podľa vynálezu obsahujú účinnú zložku v množstve od asi 25 do asi 300 mg/ml, prednostne od asi 60 do asi 200 mg/ml, ako je napríklad 180 mg/ml.

Na stanovenie znášateľnosti v mieste injekcie sa používa nasledujúci štandardný postup. Teľatám s hmotnosťou 200 až 300 kg sa subkutánnou injekciou podá farmaceutický roztok podľa vynálezu, ktorého zloženie je vyjadrené buď v miligramoch na kilogram alebo na jednotku objemu. Každý prípravok sa podá najmenej do troch miest. Subkutánne injekcie sa podávajú do oblasti krku. Bezprostredne po injekcii sa zvieratá pozorujú, či sa u nich neprejavujú príznaky znášateľnosti (tzn. bolesť). 24 hodín po injekcii a ďalej raz týždeň počas 28 dní trvania skúšky sa miesta injekcie podrobne prehliadnu a prehmatajú, aby sa zistil výskyt opuchu. 28 dní po injekcii sa zvieratá usmrtia. Miesta injekcie sa oddelia a na účely skúšky cez noc chladia. Subkutánne miesta sa oddelia s kožou a spodnou nedotknutou svalovinou. Miesta injekcie sa skúšajú na výskyt makroskopických lézií a povaha a rozsah makroskopických lézií sa vyhodnotia pri použití štandardných smerníc.

Subkutánne miesta injekcie sa hodnotia ako prijateľné, pokiaľ sa v nich nevyskytuje žiadne nekrotické tkanivo, alebo len malé množstvo nekrotického tkaniva, ktoré sa ľahko oddelí od miesta. Subkutánne miesta sa hodnotia ako neprijateľné, pokiaľ je pri nich zistená významná nekróza pokrývky svalov alebo svalstva.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch rozpracovania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Počas výroby prostriedkov podľa nasledujúcich príkladov bola znížená expozícia týchto prostriedkov kyslíku, napríklad tak, že sa nimi nechal prebublávať dusík a/alebo sa vrchný priestor použitej nádoby udržiaval pod dusíkom. Prostriedky boli zabalené do fľaštičiek, ktorých vrchný priestor bol prepláchnutý dusíkom.

Príklady rozpracovania vynálezu

P r í k l a d 1

Pripraví sa prostriedok nasledujúceho zloženia:

	g/100 ml
danofloxacin	6,00
2-pyrolidón	40,02
polyvinylpyrolidón (PVP)	5,01
oxid horečnatý	0,68
formaldehydsulfoxylát sodný	0,20
chlorovodík	q.s. do pH 7,8
voda	q.s. do 100 ml

Zmieša sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a voda v množstve stanovenom na získanie 200 ml prostriedku a vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a rozpustí sa v ňom formaldehydsulfoxylát sodný. K získanému roztoku sa pridá oxid horečnatý. Výsledná suspenzia sa rozdelí na dve časti. K dávke suspenzie s hmotnosťou 94,04 g sa pridá danofloxacin. Prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša

počas asi 1 hodiny. Má kalný, zlatý vzhľad a obsahuje ešte určité množstvo suspendovanej látky. Prostriedok sa ochladí na teplotu miestnosti a jeho pH sa kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 7,8. Získa sa roztok, ktorý sa 2 hodiny mieša. Po tomto čase je jeho pH 8,0.

Takto pripravený roztok obsahuje 60 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 1000 mg/g dávky použitého danofloxacinu.

P r í k l a d 2

	g/500 ml
metánsulfonát danofloxacinu	40,1
2-pyrolidón	198,2
polyvinylpyrolidón (PVP)	24,8
oxid horečnatý	3,3
formaldehydsulfoxylát sodný	1,0
chlorovodík	1,6
voda	q.s. do 500 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a väčšina vody z množstva stanoveného na získanie 2000 ml prostriedku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a rozpustí sa v ňom formaldehydsulfoxylát sodný. K získanému roztoku sa pridá oxid horečnatý. Výsledná suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti a zachová na budúce použitie. Suspenzia sa homogenizuje a oddelí sa z nej 500g dávka. Táto dávka sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nej metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša počas asi 1 hodiny. Vzniknutý prostriedok má žltú farbu a obsahuje ešte malé množstvo suspendovanej látky. Potom sa

prostriedok ochladí na teplotu miestnosti, jeho pH sa kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 8,3 a asi 22 hodín sa mieša za vzniku roztoku. K tomuto roztoku sa pridá voda v množstve dostatočnom na doplnenie na požadovaný objem 500 ml. Hodnota pH získaného roztoku je 8,3. Roztok obsahuje 60 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 748 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 3

	g/600 ml
metánsulfonát danofloxacinu	48,5
2-pyrolidón	240,0
polyvinylpyrolidón (PVP)	30,1
oxid horečnatý	4,0
chlorovodík	2,1
voda	q.s. do 600 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a väčšina vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K takto pripravenej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša počas asi 1 hodiny za vzniku zlatej kalnej suspenzie veľkého počtu jemných častíc. Táto suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti a uchováva cez noc. Suspenzia sa kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 8,2 a asi 22 hodín mieša za vzniku roztoku. K tomuto roztoku sa pridá voda v množstve dostatočnom na doplnenie na požadovaný objem 600 ml. Hodnota pH získaného prostriedku je 8,3.

Roztok obsahuje 60 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 742 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 4

	g/50 ml
metánsulfonát danofloxacinu	16,11
2-pyrolidón	16,99
polyvinylpyrolidón (PVP)	2,51
oxid horečnatý	1,35
formaldehydsulfoxylát sodný (FSF)	0,10
chlorovodík	1,49
voda	q.s. do 50 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a väčšina vody z množstva nezbytného na prípravu 100 ml prípravku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý, formaldehydsulfoxylát sodný a metánsulfonát danofloxacinu. Získaná suspenzia sa udržiava pri asi 50°C a mieša počas asi 1 hodiny za vzniku svetle hnedého prípravku, ktorý obsahuje značené množstvo suspendovanej látky. Prípravok sa rozdelí. Jedna jeho polovina sa ochladí na teplotu miestnosti, okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 8,2 a cez noc sa mieša. Získa sa číry žltý roztok, ktorého objem je asi 50 ml a pH 8,2.

Roztok obsahuje 240 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 745 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 5

	g/50 ml
metánsulfonát danofloxacinu	20,14
2-pyrolidón	14,53
polyvinylpyrolidón (PVP)	2,51
oxid horečnatý	1,68
formaldehydsulfoxylát sodný (FSF)	0,10
chlorovodík	0,76
voda	q.s. do 50 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a väčšina vody z množstva nezbytného na prípravu 100 ml prípravku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý, formaldehydsulfoxylát sodný a metánsulfonát danofloxacinu. Získaná suspenzia sa udržiava pri asi 50°C a mieša počas asi 1 hodiny za vzniku svetle hnedého prípravku, ktorý obsahuje značené množstvo suspendovanej látky. Prípravok sa rozdelí. Jedna jeho polovina sa ochladí na teplotu miestnosti, okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 8,3 a vzniknutý roztok sa cez noc mieša. Získa sa žltá opalescentná suspenzia, ktorá sa doplní vodou do 50 ml. Hodnota pH získaného prostriedku je 8,3.

Prostriedok sa odstredí a supernatant sa prefiltruje cez filter s veľkosťou otvorov 0,22 µm. Filtračný roztok obsahuje 298 mg/ml danofloxacinu.

P r í k l a d 6

	g/1000 ml
metánsulfonát danofloxacinu	242,0
2-pyrolidón	400,0
polyvinylpyrolidón (PVP)	50,1
oxid horečnatý	20,2
chlorovodík	18,0
voda	q.s. do 1000 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K takto pripravenej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša počas asi 1 hodiny za vzniku tmavohnedého prostriedku, ktorý obsahuje malé množstvo suspendovanej látky. Táto suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti, kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 8,2 a cez noc mieša za vzniku tmavohnedého roztoku. K tomuto roztoku sa pridá voda v množstve dostatočnom na doplnenie na požadovaný objem 1000 ml. Hodnota pH získaného roztoku je 8,4. Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 745 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 7

	g/300 ml
metánsulfonát danofloxacinu	72,4
2-pyrolidón	120,0
polyvinylpyrolidón (PVP)	15,0

	g/300 ml
oxid horečnatý	6,1
formaldehydsulfoxylát sodný	0,6
chlorovodík	2,4
voda	q.s. do 300 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K získanej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Takto pripravený prostriedok sa udržiava pri asi 50°C, asi 1 hodinu mieša a pridá sa k nemu formaldehydsulfoxylát sodný. Vzniknutý roztok sa udržiava pri asi 50°C a mieša menej ako 20 minút. Potom sa prostriedok ochladí na teplotu miestnosti, okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 8,1 a mieša cez noc. Získaný prostriedok je zlatý a obsahuje malé množstvo suspendovanej látky. Doplní sa vodou do požadovaného objemu 300 ml. Hodnota pH prostriedku je 8,4. Prostriedok sa prefiltruje cez papierový filter, aby sa odstránilo malé množstvo suspendovanej látky. Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 745 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 8

	g/300 ml
metánsulfonát danofloxacinu	72,5
polyvinylpyrolidón (PVP)	15,0
oxid horečnatý	3,0
hydroxid sodný	1,6
voda	g.s. do 300 ml

Spoja sa polyvinylpyrolidón a časť vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a asi jednu hodinu mieša za vzniku tmavohnedého roztoku. Tento roztok sa ochladí na teplotu miestnosti, zalkalizuje hydroxidom sodným na pH 8,0 a cez noc mieša. Výsledný tmavohnedý roztok sa doplní vodou do objemu 300 ml. Hodnota pH získaného prostriedku je 8,0.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 745 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 9

	g/300 ml
metánsulfonát danofloxacinu	72,8
polyvinylpyrolidón (PVP)	15,0
oxid horečnatý	6,0
kyselina mliečna	6,8
voda	q.s. do 300 ml

Spoja sa polyvinylpyrolidón a časť vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. K vzniknutému roztoku sa pridá oxid horečnatý a k výslednej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Takto pripravený prostriedok sa určitý čas mieša a jeho pH sa kyselinou mliečnou nastaví na 8,1. Prostriedok sa doplní vodou na požadovaný objem 300 ml a potom cez noc mieša. Získa sa prostriedok vo forme číreho svetle hnedého roztoku s pH 8,1.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 742 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 0

	g/300 ml
metánsulfonát danofloxacinu	71,9
2-pyrolidón	118,5
polyvinylpyrolidón (PVP)	14,9
oxid zinočnatý	6,0
hydroxid sodný	3,7
voda	q.s. do 300 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody z množstve potrebnom na získanie 400 ml prostriedku. Výsledná zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpuští. Vzniknutý roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid zinočnatý. K takto pripravenej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Prípravok sa udržiava pri asi 50°C, mieša asi 1 hodinu, rozdelí a ochladí na teplotu miestnosti. Jeho pH sa hydroxidom sodným nastaví na 8,0 a jeho objem sa doplní vodou do požadovaného objemu 300 ml. Prostriedok s pH 8,0 sa prefiltruje cez papierový filter, aby sa odstránilo malé množstvo suspendovanej látky. Takto sa získa číry hnedý roztok.

Roztok obsahuje 178 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 742 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 1

	g/300 ml
metánsulfonát danofloxacinu	72,8
2-pyrolidón	120,1
octan zinočnatý	13,7
hydroxid sodný	7,3
voda	q.s. do 300 ml

Spoja sa 2-pyrolidón a časť vody. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu octan zinočnatý a danofloxacin. Výsledný prostriedok sa zahreje na asi 50°C, potom sa udržiava pri teplote miestnosti a asi 1 hodinu mieša. Získa sa tmavohnedý prostriedok, ktorý obsahuje malé množstvo suspendovanej látky. Tento prostriedok sa ochladí na teplotu miestnosti, čím sa množstvo suspendovanej látky zvýši. Jeho pH sa hydroxidom sodným nastaví na 7,7 a doplní sa vodou v množstve dostatočnom na získanie požadovaného objemu 300 ml a cez noc mieša. Získa sa prostriedok vo forme roztoku s pH 7,7.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 742 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 2

	g/564 ml
metánsulfonát danofloxacinu	133,8
2-pyrolidón	225,7
polyvinylpyrolidón (PVP)	28,3
oxid horečnatý	11,4

	g/564 ml
formaldehydsulfoxylát sodný	1,1
chlorovodík	27,5
voda	q.s. do 564 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody z množstva stanoveného na získanie 1000 ml prostriedku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša asi 1 hodinu. Výsledná suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti, okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 5,9 a mieša asi 1 hodinu. Získaný prostriedok vo forme číreho hnedého roztoku sa doplní vodou na objem 1000 ml. Takto pripravený prostriedok má pH 5,8. Asi 563 ml tohto prostriedku sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu formaldehydsulfoxylát sodný. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa formaldehydsulfoxylát sodný nerozpustí. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C, asi 1 hodinu sa mieša a ochladí na teplotu miestnosti. Získa sa prostriedok vo forme číreho žltého roztoku s pH 5,8.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 3

	g/694 ml
metánsulfonát danofloxacinu	164,3
2-pyrolidón	277,1

	g/694 ml
polyvinylpyrolidón (PVP)	34,7
oxid horečnatý	14,0
formaldehydsulfoxylát sodný	1,4
chlorovodík	0,7
hydroxid sodný	0,3
voda	q.s. do 694 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody z množstva stanoveného na získanie 1000 ml prostriedku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša asi 1 hodinu. Výsledná suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti (jej pH je 8,5) a mieša cez noc. Získa sa prostriedok s pH 8,8, v ktorom zostáva malé množstvo suspendovaných častíc. Tento prostriedok sa doplní vodou na požadovaný objem 1000 ml a jeho pH je 8,2. Asi 693 ml prostriedku sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu formaldehydsulfoxylát sodný. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa formaldehydsulfoxylát sodný nerozpustí. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C, asi 1 hodinu sa mieša a ochladí na teplotu miestnosti. Získa sa prostriedok vo forme číreho žltého roztoku s pH 8,8.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 4

	g/704 ml
metánsulfonát danofloxacinu	166,9
2-pyrolidón	176,2
polyvinylpyrolidón (PVP)	52,9
oxid horečnatý	14,2
formaldehydsulfoxylát sodný	1,4
chlorovodík	17,0
voda	q.s. do 704 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody z množstva stanoveného na získanie 1000 ml prostriedku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpuští. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa udržiava pri asi 50°C a mieša asi 1 hodinu. Výsledná suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti, okyslí časťou kyseliny chlorovodíkovej na pH 8,0 a mieša cez noc. Získa sa prostriedok s pH 8,5, ktorý sa okyslí ďalšou časťou kyseliny chlorovodíkovej na pH 8,0 a mieša asi 2 hodiny. K vzniknutému svetle hnedému roztoku sa pridá množstvo vody dostatočné na získanie 1000 ml prostriedku s pH 8,2. Asi 703 ml tohto prostriedku sa zahrieva na asi 50°C a za miešania sa v ňom rozpustí formaldehydsulfoxylát sodný. Prostriedok sa zahreje na asi 50°C, mieša asi 1 hodinu a ochladí na teplotu miestnosti. Vznikne číry žltý olej, ktorý obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 5

	g/1000 ml
metánsulfonát danofloxacinu	237,6
2-pyrolidón	400,0
polyvinylpyrolidón (PVP)	50,1
octan zinočnatý	40,8
formaldehydsulfoxylát sodný	2,0
hydroxid sodný	28,3
voda	q.s. do 1000 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody z množstva stanoveného na získanie 1000 ml prostriedku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpuští. K výslednému roztoku sa pridá formaldehydsulfoxylát sodný. Získaný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu časť octanu zinočnatého a metánsulfonát danofloxacinu. Prostriedok sa udržiava pri asi 50°C, asi 1 hodinu mieša a ochladí na teplotu miestnosti. K vzniknutej suspenzii sa v niekoľkých dávkach pridá hydroxid sodný. Po dokončení prídavku je pH prostriedku 8,0. Pridá sa k nemu zvyšok octanu zinočnatého a prostriedok sa zahreje na asi 50°C, udržiava pri tejto teplote, mieša asi 1 hodinu, ochladí na teplotu miestnosti a doplní vodou v množstve dostatočnom na získanie objemu 1000 ml. Získa sa číry žltý roztok s pH 8,0, ktorý obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 6

	g/250 ml
metánsulfonát danofloxacinu	59,3
2-pyrolidón	100,2
polyvinylpyrolidón (PVP)	12,5
chlorid horečnatý	11,9
formaldehydsulfoxylát sodný	0,5
hydroxid sodný	6,5
voda	q.s. do 250 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Vo výslednom roztoku sa za miešania rozpustí formaldehydsulfoxylát sodný a k roztoku sa pridá chlorid horečnatý a metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa hydroxidom sodným zalkalizuje na pH 8,1, mieša cez noc a doplní vodou v množstve dostatočnom na získanie objemu 250 ml. Získa sa tmavožltý roztok s pH 7,8.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 7

	g/1000 ml
metánsulfonát danofloxacinu	237,3
propylénglykol	250,0
polyvinylpyrolidón (PVP)	50,1
oxid horečnatý	20,1
formaldehydsulfoxylát sodný	3,1

	g/1000 ml
chlorovodík	17,0
voda	q.s. do 1000 ml

Spoja sa propylénglykol, polyvinylpyrolidón a časť vody. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Výsledná zmes sa mieša asi 1 hodinu pri asi 50°C. Získaný prostriedok, ktorý má hnedú farbu vplyvom prítomnosti suspendovanej látky, sa ochladí na teplotu miestnosti, kyselinou chlorovodíkovou sa okyslí na pH 7,9 a cez noc mieša. Po ďalšom miešaní sa získa jantárovo zafarbený prostriedok, ktorý ešte obsahuje určité množstvo suspendovanej látky. Tento prostriedok sa doplní vodou v množstve dostatočnom na získanie 1000 ml roztoku s pH 8,0.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 8

	g/1500 ml
metánsulfonát danofloxacinu	237,2
polyetylénglykol 300 (PEG)	251,5
polyvinylpyrolidón (PVP)	50,1
oxid horečnatý	20,2
formaldehydsulfoxylát sodný	3,1

	g/1500 ml
chlorovodík	51,9
voda	q.s. do 1500 ml

Spoja sa polyetylénglykol, polyvinylpyrolidón a časť vody na získanie 1000 ml prostriedku obsahujúceho 25 % polyetylénglykolu a 5 % polyvinylpyrolidónu. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. Výsledný roztok sa zahreje na asi 50°C a pridá sa k nemu oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Výsledná zmes sa mieša asi 1 hodinu pri asi 50°C. Získaný prostriedok je svetle hnedý a obsahuje značné množstvo suspendovanej látky. Po jeho ochladení na teplotu miestnosti sa získa polotuhá látka s pH 7,9. K tejto látke sa pridá 500 ml vody a pH vzniknutej zmesi sa nastaví kyselinou chlorovodíkovou na pH 6,2. Zmes sa cez noc mieša. Po ďalšom miešaní vznikne číry jantárový roztok s pH 5,5, ktorý obsahuje malé množstvo veľkých suspendovaných častíc. Tento roztok sa hydroxidom sodným zalkalizuje na pH 6,1. Získaný jantárovo zafarbený prostriedok, ktorý obsahuje určité množstvo suspendovanej látky, sa doplní vodou v množstve dostatočnom na získanie 1500 ml roztoku s pH 6,2.

Roztok obsahuje 120 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 1 9

	g/4000 ml
metánsulfonát danofloxacinu	949
2-pyrolidón	800
polyvinylpyrolidón (PVP)	200

	g/4000 ml
oxid horečnatý	81
chlorovodík	174
skvapalnený fenol	11
formaldehydsulfoxylát sodný	10
voda	q.s. do 4000 ml

Spoja sa 2-pyrolidón, polyvinylpyrolidón a časť vody z množstva nezbytného na získanie 4000 ml prostriedku. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. K roztoku sa pridá väčšina kyseliny chlorovodíkovej a potom oxid horečnatý. K vzniknutej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu za vzniku tmavohnedého roztoku, ktorý obsahuje suspendovanú látku. Získaný prostriedok sa cez noc mieša a okyslí zvyškom kyseliny chlorovodíkovej na pH 7,5. K vzniknutému tmavohnedému prostriedku, ktorý obsahuje malé množstvo suspendovanej látky sa pridá skvapalnený fenol, formaldehydsulfoxylát sodný a voda v množstve dostatočnom na získanie 4000 ml roztoku s pH 7,5.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 2 0

	g/206 ml
metánsulfonát danofloxacinu	59,53
N-metylpyrolidón	70,19
propylénglykol	30,06
oxid horečnatý	9,97

	g/206 ml
chlorovodík	4,13
voda	q.s. do 206 ml

Spoja sa časť vody, časť N-metylpyrolidónu a polyvinylpyrolidónu. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. K výslednému roztoku sa pridá časť kyseliny chlorovodíkovej a potom oxid horečnatý. K takto pripravenej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa cez noc mieša za vzniku číreho jantárovo zlatého roztoku, ktorý obsahuje malé množstvo suspendovaných častíc. Tento roztok sa 36 hodín nechá stáť. Potom sa prostriedok s pH 8,0 okyslí prídavkom zvyšku kyseliny chlorovodíkovej a pridá sa zvyšok vody. Hodnota pH prostriedku je 7,5.

Roztok obsahuje 175 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P r í k l a d 2 1

	g/200 ml
metánsulfonát danofloxacinu	47,49
N-metylpyrolidón	20,01
propylénglykol	30,01
polyvinylpyrolidón (PVP)	10,03
oxid horečnatý	4,09
chlorovodík	7,44
voda	q.s. do 200 ml

Spoja sa časť vody, časť N-metylpyrolidónu a polyvinylpyrolidón. Vzniknutá zmes sa mieša, kým sa polyvinylpyrolidón nerozpustí. K výslednému roztoku sa pridá časť kyseliny chlorovodíkovej a potom oxid horečnatý. K takto pripravenej suspenzii sa pridá metánsulfonát danofloxacinu. Získaný prostriedok sa cez noc mieša za vzniku číreho zlatého roztoku, ktorý obsahuje malé množstvo suspendovaných častíc. Tento roztok sa nechá 36 hodín stáť. Potom sa pridá propylénglykol, pH prostriedku je 7,9. Prostriedok sa okyslí prídavkom zvyšku kyseliny chlorovodíkovej a pridá sa zvyšok vody. Hodnota pH prostriedku je 7,6.

Roztok obsahuje 180 mg/ml danofloxacinu vzhľadom na účinnosť 759 mg/g dávky použitého metánsulfonátu danofloxacinu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Vodný farmaceutický roztok vhodný na injekčné podávanie hostiteľovi, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje danofloxacin alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve dostatočnom na liečbu bakteriálnych infekcií a (1) horečnatú zlúčeninu alebo (2) zmes zinočnatej zlúčeniny s korozpúšťadlom; pričom uvedené zlúčeniny a korozpúšťadlo sú v roztoku prítomné v množstve dostatočnom na zlepšenie znášateľnosti v mieste podania injekcie.

2. Vodný farmaceutický roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že horečnatá zlúčenina je prítomná spolu s korozpúšťadlom.

3. Vodný farmaceutický roztok podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že korozpúšťadlom je aspoň jedna zo zlúčenín zvolených zo súboru skladajúceho sa z 2-pyrolidónu, propylénglykolu, polyetylénglykolu a N-metylpyrolidónu, prípadne vždy spolu s polyvinylpyrolidónom.

4. Vodný farmaceutický roztok podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prídavne obsahuje antioxidant.

5. Vodný farmaceutický roztok podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako antioxidant obsahuje formaldehyd sulfoxylát sodný.

6. Vodný farmaceutický roztok podľa niektorého z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že prídavne obsahuje zložky na nastavenie pH roztoku na hodnotu v rozmedzí od asi 5 do asi 9,5.

7. Vodný farmaceutický roztok podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pH roztoku leží v rozmedzí od asi 6,5 do asi 9,0.

8. Vodný farmaceutický roztok podľa niektorého z nárokov 1 až 7 na použitie pri liečbe bakteriálnych infekcií.

9. Vodný farmaceutický roztok podľa nároku 8, kde hostiteľom bakteriálnej infekcie je hovädzí dobytok.