

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257777
(11) (B2)



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY**

- (22) Přihlášeno 02 05 84
(21) {PV 3254-84}
- (32) {31} {33} Právo přednosti od 09 05 83
{8301633} Nizozemsko
- (40) Zveřejněno 17 09 87
- (45) Vydáno 15 12 88

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/65

- (72)
Autor vynálezu TAN HONG SHENG, TG BLEISWIJK,
DIJKGRAAF BERNARDUS LEONARDUS JOHANNES, XZ DELFT,
BEUKERS ROBERT, GZ NOOTDORP (Nizozemsko)
- (73)
Majitel patentu GIST — BROCADES N.V., MA DELFT (Nizozemsko)

(54) Způsob přípravy injekčních oxytetracyklinových roztoků

1

2

Způsob přípravy spočívá v rozpuštění oxytetracyklinu jako soli nebo báze ve vodě s oxidem hořečnatým nebo hořečnatou solí v množství 1 až 1,5 molu hořečnaté sloučeniny na mol oxytetracyklinu a polyvinylpyrrolidonem při hmotnostně-objemové koncentraci v rozmezí 18 až 40 % při pH v rozmezí 8,0 až 9,5. Polyvinylpyrrolidon se použije o molekulové hmotnosti v rozmezí 500 až 10 000, s výhodou 1 000 až 5 000. Oxytetracyklinové roztoky mají lepší rozpustnost a stálost a mohou se získat při nízké viskozitě ve vyšší koncentraci.

Vynález se týká způsobu přípravy injekčních oxytetracyklinových roztoků. Oxytetracyklin jako takový není stálý ve vodných roztocích. Kromě toho je špatně rozpustný ve vodě. Přijatelné roztoky se mohou získat přidáním určité látky. Je například známo, že přidáním hořečnatých sloučenin se vytvoří komplex, který se lépe rozpouští než samotný oxytetracyklin. Dále je známo, že se zlepšuje rozpustnost přidáním polyvinylpyrrolidonu a/nebo organického rozpouštědla. Bylo zjištěno, že přípravky s hořčíkem a polyvinylpyrrolidonem jsou velmi uspokojivé v praxi, jak popsáno v holandském patentu 134 511. Jejich jedinou nevýhodou je to, že obsah oxytetracyklinu je omezen v praxi viskozitou. Při 10% nebo větším obsahu viskozita vzrůstá do takové míry, že je ztížena aplikace.

Je však zapotřebí přípravků s vyšší koncentrací oxytetracyklinu pro veterinární účely. Za prvé proto, že je výhodné udržovat objem injekce co nejmenší [zejména důležité pro zvířata s hmotností větší než 100 kilogramů] a za druhé proto, že bylo zjištěno, že při použití vyšších dávek s koncentrovanějšími roztoky se dosáhne značně delšího terapeutického účinku.

Dosud bylo pouze možné připravit roztoky s vyšší koncentrací oxytetracyklinu při nízké viskozitě za použití určitého organického rozpouštědla jako propylenglykolu, dimethylacetamidu, 2-pyrrolidonu, polyethylenglykolu a N-methylpyrrolidonu, ke kterému se také někdy přidal polyvinylpyrrolidon. Tyto roztoky jsou popsány například v DOS č. 2 501 805. Všechna použitá rozpouštědla mají nevýhodu, že závažně dráždí tkáň na místě vpichu, což může vést i k viditelnému narušení masa v tomto místě a tím i ztrátě hodnoty.

Když se aplikuje polyvinylpyrrolidon, zvolí se typ průměrné molekulové hmotnosti v rozmezí 10 000 až 40 000.

USA patent č. 3 957 972, francouzský patent č. 233 937 a britský patent č. 1 592 053 uvádějí, že se pro přípravu oxytetracyklinových roztoků může také použít polyvinylpyrrolidon s nízkou průměrnou molekulovou hmotností, avšak ve všech případech představuje polyvinylpyrrolidon kvantitativně menší množství vzhledem k vyšší koncentraci dalšího organického rozpouštědla.

Nyní bylo zjištěno, že se může dosáhnout vyšší koncentrace oxytetracyklinu při dobré stálosti, přijatelné viskozitě a minimálním dráždění tkáně za použití polyvinylpyrrolidonu s poměrně nízkou molekulovou hmotností a při dostatečném množství.

Způsob přípravy injekčních oxytetracyklinových roztoků obsahujících polyvinylpyrrolidon, se vyznačuje tím, že se rozpustí ve vodě oxytetracyklin jako sůl nebo báze s oxidem hořečnatým nebo hořečnatou solí v množství 1 až 1,5 molu hořečnaté slouče-

niny na mol oxytetracyklinu a polyvinylpyrrolidonu při hmotnostně-objemové (hmot./o.) koncentraci v rozmezí 18 až 40 % při pH v rozmezí 8,0 až 9,5, přičemž se použije polyvinylpyrrolidon o molekulové hmotnosti v rozmezí 500 až 10 000.

Polyvinylpyrrolidon se použije s výhodou o molekulové hmotnosti v rozmezí 1 000 až 5 000.

Koncentrace polyvinylpyrrolidonu je s výhodou alespoň 18% (hmot./o.), protože se takto mohou získat roztoky, které obsahují 10 % hmot. nebo i více oxytetracyklinu. Podle vynálezu se mohou získat roztoky až s 20 % (hmot./o.) oxytetracyklinu. K tomu je zapotřebí maximálně 40 % (hmot./o.) polyvinylpyrrolidonu. Druh a množství hořečnaté sloučeniny může být stejné jak popsáno v holandské patentní přihlášce 134 511. Například je vhodný oxid hořečnatý a chlorid hořečnatý (hexahydrát).

pH se může upravit na žádanou hodnotu pomocí fyziologické nezávadné báze, jako amoniaku, ethylendiaminu nebo ethanolaminu.

Ke zlepšení stálosti se vzduch v baňkách nebo ampulích obsahujících oxytetracyklinové roztoky podle vynálezu může nahradit inertním plynem, s výhodou dusíkem. Je také výhodné pro zlepšení stálosti přidat k roztoku malé množství redukčního činidla, jako metabisulfitu sodného, siřičitanu sodného nebo formaldehydsulfoxylátu sodného.

Předpokládalo se, že substituce polyvinylpyrrolidonu běžně používaného ve známých přípravcích polyvinylpyrrolidonem nižší molekulové hmotnosti by vedla ke dráždění tkáně, avšak nestalo se tak. Nemohl se předvídat účinek snížení molekulové hmotnosti polyvinylpyrrolidonu na stálost injekčního roztoku a hladinu oxytetracyklinu v krvi. Je proto nečekané, že směsi podle vynálezu mají uspokojivou stálost a při vyšších dávkách projevují prodlouženou terapeutickou hladinu oxytetracyklinu v krvi.

Na rozdíl od uvedeného stavu techniky projevují oxytetracyklinové roztoky připravené způsobem podle vynálezu lepší rozpustnost, stálost a mohou se získat ve vyšší koncentraci, aniž by se podstatně zvýšila jejich viskozita. Přitom se může použít polyvinylpyrrolidon s nízkou molekulovou hmotností a ve větším množství, protože není zapotřebí dalšího organického rozpouštědla.

Při použití nízkomolekulárního polyvinylpyrrolidonu bude také výhodou minimální pravděpodobnost vytvoření nádorů oproti použití polyvinylpyrrolidonu s vyšší molekulovou hmotností.

Příprava oxytetracyklinových roztoků podle vynálezu je objasněna v následujících příkladech, ve kterých uváděná procenta jsou hmot./o.

Příklad 1

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku s 18 % vinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14).

Pod dusíkovou atmosférou se přidají postupně k 200 ml vody neobsahující pyrogen následující složky:

90 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14, molekulová hmotnost 2 000 až 3 500),
3 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
4,34 g oxidu hořečnatého,
11 g ethanolaminu a roztok 56,7 g hydrochloridu oxytetracyklinu ve 100 ml vody neobsahující pyrogen.

Po krátkém míchání se vytvoří čirý roztok. Roztok se upraví na objem 500 ml vodou neobsahující pyrogen, čímž se získá roztok o pH 8,7 a viskozitě 1,7 Pa . s při 22 °C. Roztok obsahuje 100 mg oxytetracyklinu na ml. Tento roztok se filtruje sterilačním filtrem, a potom se provede stanovení stálosti. Při 50 °C byl roztok stálý po 3 až 4 týdny, avšak při 37 °C zůstal roztok stálý dokonce po 6 měsících. Pro test stálosti se použil roztok bez sraženiny.

Příklad 2

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku s 20 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14)

Pod dusíkovou atmosférou se přidají postupně k 200 ml vody neobsahující pyrogen následující složky:

100 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14, molekulová hmotnost 2 000 až 3 500),
3 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
4,34 g oxidu hořečnatého,
11 g ethanolaminu, a roztok 56,7 g hydrochloridu oxytetracyklinu v 10 ml vody neobsahující pyrogen.

Po krátkém míchání se vytvoří čirý roztok, který se upraví na 500 ml vodou neobsahující pyrogen. Získaný roztok obsahuje 100 mg oxytetracyklinu na ml a má pH 8,8 a viskozitu 2,1 Pa . s při 22 °C. Po sterilní filtraci zůstane roztok stabilní při 50 °C asi 8 týdnů a při 37 °C byla stálost delší než 6 měsíců. Po 6 měsících při 37 °C si udržel roztok světlou barvu.

Příklad 3

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku s 20 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14) při použití oxytetracyklinové báze.

a) Příprava oxytetracyklinové báze

60 g hydrochloridu tetracyklinu se rozpustí v 800 ml vroucí vody neobsahující pyrogen. Pomocí 4N hydroxidu sodného, který se také připraví za použití vody neobsahující

pyrogen, se pH upraví za míchání na 5,35, čímž se vysráží oxytetracyklinová báze. Sraženina se odfiltruje a důkladně promyje vodou bez pyrogenů.

b) Příprava roztoku oxytetracyklin/polyvinylpyrrolidon

Pod dusíkovou atmosférou se přidají postupně k 200 ml vody neobsahující pyrogen následující složky:

100 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14, molekulová hmotnost 2 000 až 3 500),
2,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
4,34 g oxidu hořečnatého, a oxytetracyklinová báze získaná v postupu a). Pomocí ethanolaminu se pH upraví na hodnotu v rozmezí 8,5 až 9,0. Vytvoří se čirý roztok, který se upraví vodou bez pyrogenů na objem 500 ml a potom se filtruje sterilačním filtrem. Získaný roztok obsahuje 100 mg oxytetracyklinu na ml, má pH 8,9 a viskozitu 2,2 Pa . s při 22 °C. Roztok zůstal stálý při 50 °C po více než 8 týdnů a při 37 °C více než 6 měsíců.

Příklad 4

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku s 25 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14).

Stejným způsobem jako v příkladu 2 se připraví roztok, obsahuje 250 mg polyvinylpyrrolidonu na ml. Avšak místo 100 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14) se přidá 125 g. Sterilně filtrovaný roztok má pH 8,7 a viskozitu 3,1 Pa . s při 22 °C. Stálost při 50 °C byla více než 8 týdnů, avšak roztok měl tmavou barvu. Při 37 °C měl roztok po 6 měsících stále světlou barvu a nevytvořila se žádná sraženina.

Příklad 5

Příprava se provádí stejným způsobem jako v příkladu 2. Avšak místo 150 g polyvinylpyrrolidonu s K-hodnotou 11—14 se použije 100 g. Po filtraci sterilačním filtrem má roztok pH 8,7 a viskozitu 4,8 Pa . s při 22 °C. Stálost při 50 °C byla více než 8 týdnů a při 37 °C více než 6 měsíců.

Příklad 6

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku s 30 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14) za použití oxytetracyklinové báze.

Báze se připraví stejným způsobem jako popsáno v příkladu 3 pod a). Postupuje se stejně jako v příkladu 3 pod b), s rozdílem že se použije místo 100 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11—14) 150 g. Po filtraci sterilačním filtrem se získá roztok, který

obsahuje 100 mg oxytetracyklinu na ml. Hodnota pH byla 8,8 a viskozita při 22 °C 4,3 Pa . s. Při 50 °C zůstal roztok čirý více než 8 týdnů a při 37 °C více než 6 měsíců.

Příklad 7

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku se 40 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14) za použití oxytetracyklinové báze.

Příprava je stejná jako v příkladu 3, s rozdílem, že se použije místo 100 g polyvinylpyrrolidonu s K-hodnotou 11–14 200 g. Po filtraci sterilizačním filtrem měl roztok hodnotu pH 8,9 a viskozitu při 20 °C 10,0 Pa . s. Roztok zůstal stálý při 50 °C více než 8 týdnů a při 37 °C více než 6 měsíců.

Příklad 8

Příprava 15% oxytetracyklinového roztoku s 20 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 1–14).

Pod dusíkovou atmosférou se postupně přidávají ke 200 ml vroucí vody neobsahující pyrogen následující složky:

100 g polyvinylpyrrolidonu
2,5 g formaldehydsulfoxylátu
6,5 g oxidu hořečnatého
85,1 g oxytetracyklin hydrochloridu a
17,9 g ethanolaminu.

Roztok se upraví na objem 500 ml a potom se filtruje sterilizačním filtrem, pH roztoku bylo 9,0 a viskozita při 22 °C 8,0 Pa . s.

Příklad 9

Příprava 15% oxytetracyklinového roztoku s 20 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14) za použití oxytetracyklinové báze.

Nejprve se připraví báze z 90 g hydrochloridu oxytetracyklinu stejným způsobem jak popsáno v příkladu pod a). Potom se postupně přidávají ke 200 ml vody neobsahující pyrogen pod dusíkovou atmosférou následující složky:

100 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14),
2,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
6,5 g oxidu hořečnatého a oxytetracyklinové báze.

Pomocí ethanolaminu se pH upraví na hodnotu v rozmezí 8,5 až 9,0 a poté se objem doplní na 500 ml. Čirý roztok se filtruje sterilizačním filtrem. Získá se roztok o pH 8,8 a viskozitě 7,1 Pa . s při 22 °C.

Příklad 10

Příprava 15% oxytetracyklinového roztoku

s 30 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14).

Pod dusíkovou atmosférou se přidávají postupně ke 200 ml vroucí vody neobsahující pyrogen následující složky:

150 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14),
2,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
6,5 g oxidu hořečnatého,
85,1 g oxytetracyklin hydrochloridu a
17,9 g ethanolaminu.

Roztok se doplní na 500 ml vodou bez pyrogenu a filtruje se sterilizačním filtrem. Získá se roztok, který obsahuje 150 mg oxytetracyklinu na ml. Roztok měl pH 9,0 a viskozitu 18,0 Pa . s při 22 °C.

Příklad 11

Příprava 15% oxytetracyklinového roztoku s 30 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14) za použití oxytetracyklinové báze.

Způsobem popsáním v příkladu 3 pod a) se připraví báze z 19 g hydrochloridu oxytetracyklinu. Ke 200 ml vody bez pyrogenu se postupně přidávají pod dusíkovou atmosférou následující složky:

150 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14),
2,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
6,5 g oxidu hořečnatého, a výše uvedená oxytetracyklinová báze.

Objem se upraví na 500 ml a roztok se filtruje sterilizačním filtrem. Získaný roztok obsahuje 150 mg oxytetracyklinu na ml. pH roztoku bylo 8,9 a viskozita při 22 °C 12,0 Pa . s.

Příklad 12

Příprava 20% oxytetracyklinového roztoku s 20 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14).

Ke 200 ml vody bez pyrogenu se přidávají postupně pod dusíkovou atmosférou následující složky:

100 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14),
2,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
8,7 g oxidu hořečnatého,
113,4 g oxytetracyklinu hydrochloridu, a
23,8 g ethanolaminu.

Objem se upraví na 500 ml vodou bez pyrogenu. Získaný roztok obsahuje 200 mg oxytetracyklinu na ml a má pH 9,0. Viskozita byla při 22 °C 42,5 Pa . s.

Příklad 13

Příprava 20% oxytetracyklinového roztoku s 30 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14).

Ke 200 ml vody neobsahující pyrogen se přidají postupně pod dusíkovou atmosférou následující složky:

150 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 11–14),
2,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
8,7 g oxidu hořečnatého,
113,4 g oxytetracyklin hydrochloridu a
23,8 g ethanolaminu.

Objem se upraví na 500 ml vodou bez pyrogenu. Získaný roztok obsahuje 200 mg oxytetracyklinu na ml. pH roztoku bylo 9,0 a viskozita při 22 °C byla 65,0 Pa . s.

V následujícím příkladu je popsána pro srovnání příprava roztoku s polyvinylpyrrolidonem s vyšší molekulovou hmotností (K17).

Příklad 14

Příprava 10% oxytetracyklinového roztoku s 25 % polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 15–17).

Pod dusíkovou atmosférou se postupně přidají ke 200 ml vody neobsahující pyrogen následující složky:

125 g polyvinylpyrrolidonu (K-hodnota 15–17, průměrná molekulová hmotnost 10 000),

3 g formaldehydsulfoxylátu sodného,
4,34 g oxidu hořečnatého,

11 g ethanolaminu a roztok 56,7 g oxytetracyklinu hydrochloridu ve 100 ml vody bez pyrogenu.

Po krátkém míchání se vytvoří čirý roztok, který se upraví na objem 500 ml vodou bez pyrogenu. Získaný roztok obsahuje 100 mg oxytetracyklinu na ml. pH roztoku bylo 8,7 a viskozita při 22 °C 15,6 Pa . s. Tento roztok bylo velice obtížné filtrovat přes sterilizační filtr. Stálost při 50 °C byla asi 6 týdnů a při 37 °C byla delší než půl roku.

Přípravek podle vynálezu se podal intramuskulárně selátkům a telátkům (skupiny 6 zvířat). V následujících tabulkách je uveden průměr získané koncentrace v séru.

TABULKA I

Selátka, tělesná hmotnost cca 24 kg,
dávka 8 mg/kg

Hodiny po léčeni	oxytetracyklinová koncentrace (μg/ml)
1	3,0
3	2,9
5	3,1
7	2,4
14	0,97
24	0,39
28	0,31
31	0,19
48	0,008

TABULKA II

Telátka, tělesná hmotnost cca 190 kg,
dávka 8 mg/kg

Hodiny po léčeni	oxytetracyklinová koncentrace (μg/ml)
1	1,7
3	2,4
5	2,1
7	2,5
12	1,9
24	0,85
28	0,55
31	0,41
48	0,13
55	0,10

TABULKA III

Selátka, tělesná hmotnost cca 24 kg,
dávka 20 mg/kg

Hodiny po léčeni	oxytetracyklinová koncentrace (μg/ml)
1	5,1
3	5,5
5	5,2
7	4,1
12	3,0
24	1,2
28	0,76
32	0,64
48	0,18
56	0,12

TABULKA IV

Telátka, tělesná hmotnost cca 175 kg,
dávka 20 mg/kg

Hodiny po léčení	oxytetracyklinová koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)
1	4,8
4	5,6
5	4,9
7	5,1
12	4,7
24	1,6
28	1,2
31	0,90
48	0,26
55	0,19
78	0,06

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy injekčních oxytetracyklinových roztoků obsahujících polyvinylpyrrolidon, vyznačený tím, že se rozpustí ve vodě oxytetracyklin jako sůl nebo báze s oxidem hořečnatým nebo hořečnatou solí v množství 1 až 1,5 molu hořečnaté sloučeniny na mol oxytetracyklinu a polyvinylpyrrolidinem při hmotnostně-objemové kon-

centraci v rozmezí 18 až 40 % při pH v rozmezí 8,0 až 9,5, přičemž se použije polyvinylpyrrolidon o molekulové hmotnosti v rozmezí 500 až 10 000.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se použije polyvinylpyrrolidon o molekulové hmotnosti v rozmezí 1 000 až 5 000.