



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 153916**

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ A 61 K 31/65

(21) Patentsøknad nr **801086**
(22) Inngivelsesdag 15.04.80
(24) Løpedag 15.04.80
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **PFIZER INC.,**
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017,
USA.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 17.10.80
(44) Utlegningsdag 10.03.86
(72) Oppfinner **WILLIAM WELLESLEY ARMSTRONG,**
Nassau, NY,
USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 16.04.79, USA, nr. 30419.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV EN STABIL,
INJISERBAR OPPLØSNING AV ET OKSYTETRACYKLIN-
CHELAT.**

(57) Sammendrag

Farmasøytisk preparat inneholdende magnesium-kalsium-
oksytetracyklin-blandede chelater i vandig 2-pyrrolidon-
oppløsning.

Fremstilling av preparatene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 126298 (A61K 21/00), 145528 (A61K 31/65).

Denne oppfinnelse angår fremstilling av antibiotiske preparater som er egnet for farmasøytisk bruk. Spesielt angår den fremstilling av blandede magnesium-kalsium-oksyttetracyklinchelater i vandig 2-pyrrolidon-oppløsning.

US-patent 4.018.899 beskriver vandige oksytetracyklinoppløsninger inneholdende 2-pyrrolidon som et med-oppløsningsmiddel. Oksytetracyklinet er til stede som et magnesiumchelat.

US-patent 3.017.323 beskriver oksytetracyklin i vandige glykoloppløsninger inneholdende kalsium og magnesium. Et forhold på 1:1:3 for kalsium:magnesium:oksyttetracyklin anvendes.

US-patent 3.929.989 beskriver suspensjoner av et kalsiummagnesium-oksyttetracyklinkompleks med et molforhold for samlet kalsium og magnesium til oksytetracyklin på ca. 4 til 1, i vandig 1,2-propandiol.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av en stabil, vandig injeksjonsoppløsning av et oksytetracyklin-jordalkalimetallchelate ved tilsetning av 2-pyrrolidon og eventuelt polyvinylpyrrolidon og/eller antioksydasjonsmidler, hvorved en pH verdi fra 7,5 til 9,5 oppnås eller eventuelt innstilles. Fremgangsmåten karakteriseres ved at fra 20 til 30 g/100 ml oksytetracyklin (fri base), fra 0,8 til 0,95 mol magnesiumoksyd pr. mol oksytetracyklin, og fra 0,15 til 0,3 mol kalsiumacetat, kalsiumlaktat eller kalsiumpropionat pr. mol oksytetracyklin, oppløses i vandig 2-pyrrolidon, eventuelt under tilsetning av polyvinylpyrrolidon, glycerolformal eller propylenglykol, idet 2-pyrrolidon anvendes i en konsentrasjon fra 40 til 60 g/100 ml av preparatet.

Oksytetracyklin, den terapeutisk aktive komponent i preparatet, er et meget anvendt antibiotikum av tetracyklintypen. Det er særlig beskrevet i US-patent 2.516.081. Et effektivt konsentrasjonsområde for oksytetracyklin i oppløsningene er fra 20 til 30 g/100 ml uttrykt som fri base. Den foretrukne konsentrasjon er fra 20 til 25 g/100 ml.

Magnesiumioner og kalsiumioner bindes til oksytetracyklin i oppløsning for å danne magnesium-kalsium-oksyttetracyklinchelater. Magnesiumoksyd er kilden for magnesiumioner og er til stede i en

konsentrasjon fra 0,8 til 0,95 moldeler, basert på oksytetrazyklinet. Kalsiumacetat er en hensiktsmessig og foretrukket kilde for kalsiumioner, men andre oppløselige, farmasøytisk godtagbare kalsiumforbindelser som kan anvendes er kalsiumlaktat og kalsiumpropionat. Kalsiumforbindelsen er til stede i en konsentrasjon fra 0,15 til 0,3 moldeler basert på oksytetrazyklinet.

2-pyrrolidon er til stede som et med-oppløsningsmiddel i en konsentrasjon fra 40 til 60 g/100 ml. Den foretrukne konsentrasjon er fra 50 til 55 g/100 ml. 2-pyrrolidon er også kjent som 2-pyrrolidinon, 2-oksopyrrolidin, α -pyrrolidon og 2-ketopyrrolidin. Den har en oral LD₅₀ på 8 g/kg i rotter og 3,8 g/kg ved intraperitoneal injeksjon i mus. Anvendelse derav tillater et minimalt volum pr. dose og utmerket sprøytebarhet på grunn av den lave viskositet av den resulterende oppløsning.

Som en eventuell bestanddel kan polyvinylpyrrolidon med en molekylvekt mellom 5000 og 100.000 (K-12 til 30) også være til stede i en konsentrasjon fra 1 til 15% vekt/volum. Det polyvinylpyrrolidon som foretrekkes i forbindelse med foreliggende oppfinnelse, er et som har en gjennomsnittlig molekylvekt på 10.000 - 17.000 (K-12 til 17). Det er også delvis til stede som et med-oppløsningsmiddel og kan forbedre vev-tolereringen.

Som eventuelle med-oppløsningsmidler kan slike bestanddeler som propylenglykol og glycerolformal, være til stede i konsentrasjoner på opp til 15 g/100 volum.

Stabiliteten av disse oppløsninger for terapeutisk administrering forbedres ytterligere ved anvendelse av antioksydasjonsmidler så som natrium- eller magnesium-formaldehydsulfoksyilat og monotioglycerol i mengder på fra 0,01 til 1 g/100 volum.

Eventuelt reguleres pH-verdien til pH 7,5 til 9,5. Det foretrukne område er pH 8,5 til 9,0. pH-verdien kan reguleres med organiske baser så som monoetanolamin, dimetyl-aminoetanol, dimetylamin osv. Av disse forbindelser er monoetanolamin den foretrukne forbindelse.

Preparatene fremstilles lett ved å blande og oppløse kalsiumforbindelsen i en porsjon av vannet. 2-pyrrolidon blandes derefter med hovedporsjonen av vannet, og polyvinylpyrrolidon, hvis det er til stede i preparatet, tilsettes og oppløses. Oppløsningen oppvarmes til 45-75°C, og antioksydasjonsmidlene tilsettes under omrøring. Magnesiumoksydet

oppslemmes med denne oppløsning, og oksytetracyklinet tilsettes langsomt under omrøring inntil man får en oppløsning.

Kalsiumforbindelsen i oppløsning settes derefter langsomt til magnesium-oksyttetracyklin-oppløsningen under omrøring inntil det er dannet en klar oppløsning. Etter at oppløsningen av avkjølt til romtemperatur reguleres pH-verdien hvis nødvendig. Oppløsningen bringes derefter til ønsket volum med vann.

Disse preparater er lette å sprøyte over et bredt temperatur-område, de har godtagbar dyrevev-toleranse og gir terapeutiske blodspeil i en periode på opptil 15 dager. Det blandede magnesium-kalsium-chelat danner ved injeksjon en regulert mengde av utfelt antibiotikum som virker som et depot og frembringer usedvanlig langvarige blodspeil som ikke oppnås ved anvendelse av magnesiumchelatat alene.

Eksempel 1

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	1,931
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-17	5,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig for å gi	100 ml

Kalsiumacetatet ble oppløst i 10 ml vann. 2-pyrrolidonet ble blandet med 30 ml vann. Polyvinylpyrrolidonet ble tilsatt og oppløst. Oppløsningen ble oppvarmet til 45°C, og natriumformaldehyd-sulfoksylatet ble tilsatt og oppløst under omrøring. Magnesiumoksydet ble derefter oppslemmet med oppløsningen. Oksytetracyklinet ble langsomt tilsatt under omrøring inntil man fikk en oppløsning. Kalsiumacetatoppløsningen ble satt langsomt til magnesium-oksyttetracyklinoppløsningen under omrøring inntil en klar oppløsning var dannet. Oppløsningen fikk derefter avkjøles til romtemperatur, og pH-verdien ble regulert til 8,5 med monoetanolamin. Oppløsningen ble derefter bragt opp til ønsket volum med vann.

153916

4

Den ovenfor beskrevne oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklinaktivitet hadde en viskositet på 45 cts. ved 25°C.

Eksempel 2

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklinaktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	1,931
2-pyrrolidon	55,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig for å gi	100 ml

Viskositeten var 49 cts. ved 25°C.

Eksempel 3

Den følgende oppløsning inneholdende 300 mg/ml oksytetracyklinaktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	33,00
Magnesiumoksyd	2,221
Kalsiumacetat	2,111
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig for å gi	100 ml

Viskositeten var 173 cts. ved 25°C.

Eksempel 4

Den følgende oppløsning inneholdende 300 mg/ml oksytetracyklinaktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	33,00
Magnesiumoksyd	2,221
Kalsiumacetat	2,111
2-pyrrolidon	55,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 138 cts. ved 25°C.

Eksempel 5

En oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklinaktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	1,931
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 69 cts. ved 25°C.

153916

6

Eksempel 6

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Mangesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	3,379
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 72 cts. ved 25°C.

Eksempel 7

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	2,075
Kalsiumacetat	1,931
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 58 cts. ved 25°C.

Eksempel 8

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksy-
tetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	3,379
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	5,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml
Viskositeten var 75 cts. ved 25°C.	

Eksempel 9

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksy-
tetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	2,897
2-pyrrolidon	5,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml
Viskositeten var 115 cts. ved 25°C.	

153916

8

Eksempel 10

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at glycerolformal ble satt til 2-pyrrolidonet før tilsetningen av vann.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	2,897
2-pyrrolidon	5,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
Glycerolformal	15,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,50
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 138 cts. ved 25°C.

Eksempel 11

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	22,008
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	2,897
2-pyrrolidon	55,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	10,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,0	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 84 cts. ved 25°C.

Eksempel 12

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksy-
tetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 8.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	22,008
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	2,897
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
Glycerolformal	15,0
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monoetanol, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml
Viskositeten var 83 cts. ved 25°C.	

Eksempel 13

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksy-
tetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av
fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	1,931
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,30
Monotioglycerol	1,00
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml
Viskositeten var 45 cts. ved 25°C.	

153916

10

Eksempel 14

Den følgende oppløsning inneholdende 250 mg/ml oksytetracyklin-aktivitet ble fremstilt under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 8, bortsett fra at propylenglykol anvendes istedenfor glycerolformal.

	<u>g/100 ml</u>
Oksytetracyklin (basert på en styrke på 927 µg/mg pluss et 2% overskudd)	27,51
Magnesiumoksyd	1,844
Kalsiumacetat	2,897
2-pyrrolidon	50,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
Propylenglykol	15,00
Natriumformaldehydsulfoksydat	0,50
Monoetanolamin, for å regulere pH til 8,5	
Vann, tilstrekkelig til å gi	100 ml

Viskositeten var 135 cts. ved 25°C.

Anvendelse

En blandet magnesium-kalsium-oksyttetracyklin-chelat-oppløsning og en magnesium-oksyttetracyklin-chelat-oppløsning ble hver administrert intramuskulært til kveg på to steder på samme ben i en dosemengde på 30 mg oksytetracyklin/kg. Blodprøver ble tatt ved de angitte tidspunkter, og plasma-oksyttetracyklinspeil ble bestemt.

	<u>µg/ml oksytetracyklin</u>						
	Post injeksjon						
	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>7</u>	<u>10</u>	<u>13</u>	<u>15</u>
	<u>timer</u>	<u>dag</u>	<u>dager</u>	<u>dager</u>	<u>dager</u>	<u>dager</u>	<u>dager</u>
Magnesium-kalsium-chelat (eks. 6)	1,72	1,30	0,38	0,35	0,31	0,26	0,23
Magnesium-chelat (eks. 1 i US-patent 4.018.889)	5,07	2,27	0,27	0,20	0	0	0

De ovenstående resultater viser klart de forlengede blodspeil som oppnås med det blandede chelat-preparat fremstilt ifølge oppfinnelsen.

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåte for fremstilling av en stabil, vandig injeksjonsoppløsning av et oksytetracyklin-jordalkalimetall-chelat ved tilsetning av 2-pyrrolidon og eventuelt polyvinylpyrrolidon og/eller antioksydasjonsmidler, hvorved en pH verdi fra 7,5 til 9,5 oppnås eller eventuelt innstilles, k a r a k t e r i s e r t v e d at fra 20 til 30 g/100 ml oksytetracyklin (fri base), fra 0,8 til 0,95 mol magnesiumoksyd pr. mol oksytetracyklin, og fra 0,15 til 0,3 mol kalsiumacetat, kalsiumlaktat eller kalsiumpropionat pr. mol oksytetracyklin, oppløses i vandig 2-pyrrolidon, eventuelt under tilsetning av polyvinylporrolidon, glycerolformal eller propylenglykol, idet 2-pyrrolidon anvendes i en konsentrasjon fra 40 til 60 g/100 ml av preparatet.