

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 162811 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4410/84  
(22) Indleveringsdag: 14 sep 1984  
(41) Alm. tilgængelig: 18 mar 1985  
(44) Fremlagt: 16 dec 1991  
(86) International ansøgning nr.: -  
(30) Prioritet: 17 sep 1983 DE 3333719

(51) Int.Cl.5  
A 61 K 31/495  
A 61 K 31/535  
A 61 K 47/12  
A 61 K 47/20

(71) Ansøger: \*BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-W-5090 Leverkusen, DE  
(72) Opfinder: Klaus \*Grohe; DE, Robert \*Lammens; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Opløsninger af mælkesure salte af piperaziny-quinolon- og piperaziny-azaquinolon-carboxylsyrer, deres fremstilling og antibakterielt lægemiddel indeholdende disse opløsninger

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag

4410-84

Opløsninger af de mælkesure salte af antibiotisk virksomme piperaziny-quinolon- og/eller -azaquinolon-carboxylsyrer med de almene formler

hvor

X er N, C-H eller C-F,

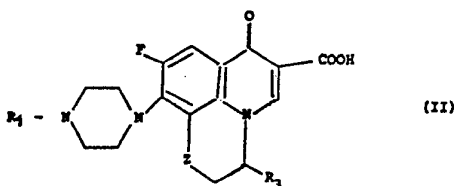
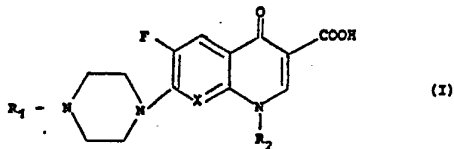
Z er O eller CH<sub>2</sub>

R<sub>1</sub> er H, methyl, ethyl eller β-hydroxyethyl,

R<sub>2</sub> er cyclopropyl eller ethyl, og

R<sub>3</sub> er H, methyl eller ethyl,

hvilke opløsninger yderligere indeholder mindst én syre, fortrinsvis mælkesyre, der ikke fører til fældninger, er særligt velegnede som injektions- og/eller infusionsopløsninger.

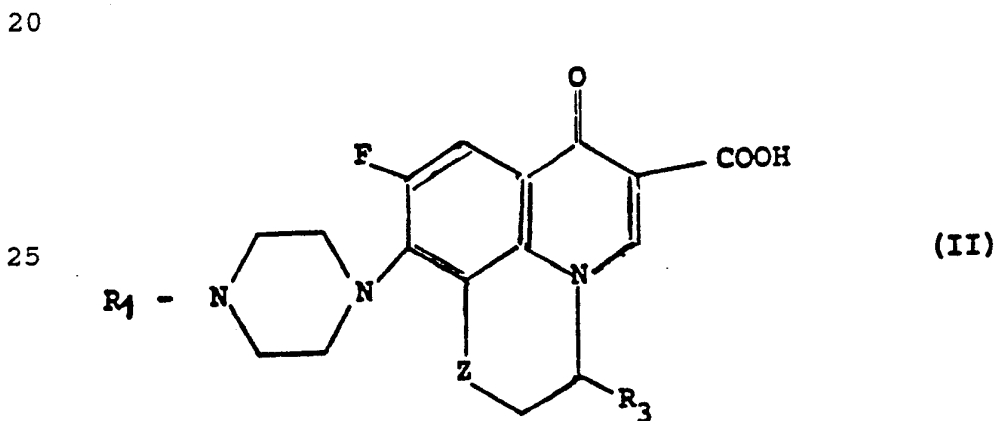
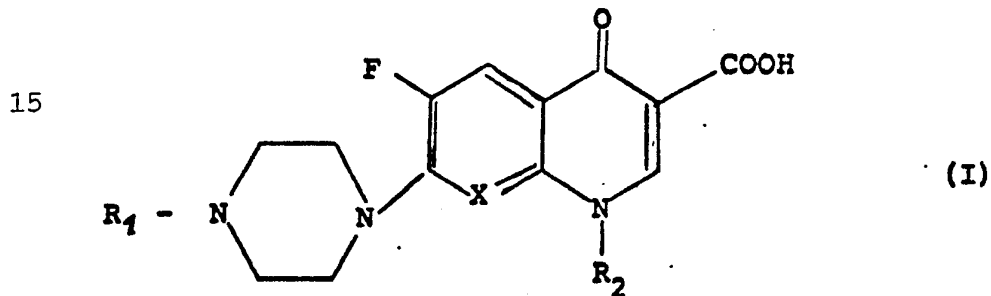


LN 102011 B

Opfindelsen angår opløsninger af mælkesure piperazinyl-quinolon- og piperazinyl-azaquinolon-carboxylsyre, dvs. såvel brugsfærdige injektions- og/eller infusionsopløsninger som koncentrerede opløsninger, der inden anvendelsen  
5 fortyndes til brugsklare injektions- og/eller infusionsopløsninger.

Opløsningerne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de foruden de nævnte mælkesure salte og eventuelt  
10 gangse hjælpestoffer yderligere indeholder mindst én syre, der ikke fører til fældninger, især mælkesyre.

De aktive stoffer er forbindelserne med de almene formler I eller II



30 hvor  
X betyder N, C-H eller C-F,  
Z betyder O eller CH<sub>2</sub>,  
R<sub>1</sub> betyder hydrogen, methyl, ethyl eller β-hydroxyethyl,  
R<sub>2</sub> betyder cyclopropyl eller ethyl, og  
35 R<sub>3</sub> betyder hydrogen, methyl eller ethyl.

Især skal følgende forbindelser nævnes:

1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny-  
nyl)-quinolin-3-carboxylsyre (forbindelse A),

1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny-  
5 quinolin-3-carboxylsyre (forbindelse B),

9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny-7-oxo-  
2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-  
carboxylsyre (forbindelse C),

10

1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny-  
1,8-naphthyridin-3-carboxylsyre (forbindelse D) og

1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-1-  
15 piperaziny-quinolin-3-carboxylsyre

Disse forbindelser har som bekendt kraftige anti-  
bakterielle virkninger og egner sig således som lægemidler  
til bekæmpelse af bakterieinfektioner hos mennesker og dyr.

20 Forbindelserne med formlen I er kendt fra J. Med.  
Chem. 23, 1958 (1980), DE offentliggørelsesskrifterne nr.  
3.142.854, og nr. 3.033.157 og EP offentliggørelsesskrift  
nr. 67.666.

Forbindelserne med formlen II er kendt fra EP of-  
25 fentliggørelsesskrift nr. 47.005 og DE offentliggørelses-  
skrifterne nr. 3.037.103 og nr. 2.914.258.

Som gængse hjælpestoffer til de her omhandlede op-  
løsninger kommer ikke-toksiske, farmaceutiske stoffer på  
tale. Disse er eksempelvis fortykkelsesmidler, resorptions-  
30 fremmende midler, resorptionshæmmende midler, krystallisa-  
tionforsinkende midler, kompleksdannende midler, antioxidan-  
ter, isotoniseringsmidler eller dehydrogeneringsmidler. De  
kan have fast, halvfast eller flydende konsistens.

Som syrer, der ikke fører til fældninger, kommer  
35 eksempelvis methansulfonsyre, propionsyre, ravsyre og salt-  
syre på tale, og navnlig mælkesyre.

Af forskellige grunde anvendes der i farmacien hyppigst syreadditionssalte eller alkalimetalsalte af de virksomme forbindelser. Additionssalte af de aktive forbindelser kan fremstilles ud fra flere uorganiske og organiske syrer, f.eks. svovlsyre, salpetersyre, saltsyre, citronsyre, eddikesyre, æblesyre, ravsyre, vinsyre, fumarsyre og methansulfonsyre.

Mange sådanne salte er imidlertid ikke eller meget dårligt egnede til fremstilling af infusions- og/eller injektionsopløsninger, fordi f.eks. pH-værdien og/eller opløseligheden og/eller holdbarheden, især med hensyn til udfældninger, af de brugsfærdige infusions- og/eller injektionsopløsninger ikke opfylder de krav af farmaceutisk art, der må stilles til sådanne opløsninger.

Det har nu ifølge opfindelsen vist sig, at opløsningerne er holdbare, når de ud over mælkesyresaltet af mindst én af de aktive forbindelser og eventuelt gængse hjælpestoffer yderligere indeholder mindst én syre, der ikke fører til fældninger, især mælkesyre.

Tilstedeværelsen af sådanne syrer, navnlig mælkesyre, eller alt efter pH-værdien en blanding af syre(r) og tilsvarende anion(er), er væsentlig for stabiliteten af den opløsning, der skal indgives, især med hensyn til udskillelser eller fældninger.

Alt efter de anvendte primærpakkemidler (dvs. egnede beholdere såsom ampuller, injektions- eller infusionsflasker), koncentrationen af det aktive stof i opløsningen, opløsningens pH-værdi og de stillede holdbarhedskrav, kan indholdet af mælkesyre i de her omhandlede opløsninger andrage fra 0,1 til 90 vægt-%. Mælkesyreindholdet i den opløsning, der skal indgives, kan andrage fra 0,1 til 10 vægt-%, fortrinsvis fra 0,5 til 1,4 vægt-%.

Disse mængdeangivelser refererer til den samlede mængde syre, dvs. udissoiceret og dissoiceret syre.

Når der i det følgende er tale om disse for stabiliteten nødvendige syrer, især mælkesyre, menes der dermed

den samlede mængde syre, dvs. udissocieret og dissocieret syre.

Ved anvendelse af andre syrer, der ikke fører til fældninger, f.eks. methansulfonsyre, propionsyre, saltsyre  
5 eller ravsyre, kan syreindholdet, alt efter koncentrationen af det aktive stof, de stillede holdbarhedskrav og pH-værdien af de brugsfærdige opløsninger, andrage fra 0,05 til 4 vægt-%, fortrinsvis mellem 0,3 og 2 vægt-%.

De brugsfærdige opløsningers pH-værdi kan ligge  
10 mellem 2,5 og 7, fortrinsvis mellem 3,5 og 4,5.

Det var særdeles overraskende at konstatere, at man ved tilsætning af mindst én syre, der ikke fører til fældninger, navnlig mælkesyre, i mængder som ovenfor angivet også kan stabilisere infusions- og/eller injektionsopløsninger af mælkesyresaltet af forbindelse B og D, medens de i  
15 forholdet 1:1 støkiometriske salte af disse forbindelser viser tendens til udfældninger. Dette gælder også for de her omhandlede præparater af forbindelsen C.

Det har endvidere vist sig, at der findes flere  
20 fremgangsmådemuligheder til fremstilling af de her omhandlede opløsninger.

Til fremstilling af opløsningen af det aktive stof kan man gå ud fra mælkesyresaltet af det aktive stof eller et hydrat deraf. Det er herved muligt at indarbejde den  
25 nødvendige tilsætning eller en del af denne tilsætning af mindst én syre, der ikke fører til fældninger, især mælkesyre, i mælkesyresaltet, f.eks. ved frysetørring. Således kan man fremstille en infusionsopløsning, der indeholder det aktive stof, idet man enten går ud fra mælkesyresaltet  
30 af det aktive stof eller et hydrat deraf. Når man går ud fra et mælkesyresalt, kan den del af mælkesyren, der hindrer udfældningen af partikler (ikke dannelsen af mælkesyresaltet) indarbejdes i selve mælkesyresaltet. Når der går ud fra et hydrat, kan man indarbejde den til saltdannelsen med mælkesyre svarende mængde og herudover den til hindring af udfældningen nødvendige mængde i hydrattet.  
35

Man kan imidlertid også fremstille mælkesyresaltene direkte i opløsningen, nemlig ved tilsætning af den til saltdannelsen nødvendige mængde mælkesyre. Uafhængigt af de ovenfor omtalte kan man således også fremstille mælkesyresaltene af de aktive stoffer direkte i opløsningen, nemlig ved tilsætning af den til saltdannelsen nødvendige mængde mælkesyre. Til saltdannelsen kræves naturligvis intet overskud, idet dette er nødvendigt for at hindre udfældning af partikler.

10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af opløsninger af mælkesure salte af de her omhandlede aktive stoffer, der ud over de nævnte mælkesure salte og eventuelt gængse hjælpestoffer yderligere indeholder mindst én syre, der ikke fører til fældninger, er således ejendommelig ved, 15 at man omsætter opløsninger af mælkesure salte af syrerne med formlerne (I) eller (II) med syrer, der ikke fører til fældning, under opvarmning, eller man omsætter forbindelserne med formlen (I) eller (II) med mælkesyre under overskud af en syre, der ikke fører til fældning, under opvarmning.

20 På denne måde kan man fremstille såvel brugsfærdige opløsninger af det aktive stof, påfyldt egnede beholdere, f.eks. i ampuller, injektions- eller infusionsflasker, som til fremstillingen af sådanne opløsninger egnede forprodukter, f.eks. koncenterter eller tørstofampuller.

25 De her omhandlede opløsninger skal ligesom de til grund for disse opløsninger liggende forbindelser med formlerne I og II anvendes som lægemidler til bekæmpelse af bakterieinfektioner. Som anvendelsesmåder kommer injektioner og infusioner på tale. Doseringerne svarer til doseringerne 30 af de kendte forbindelser A, B, C og D.

0

Præparater

De her omhandlede opløsninger fremstilles ved opløsning af det aktive stof eller dets mælkesyresalt og eventuelt gængse hjælpestoffer i en opløsning af mælkesyre eller en blanding af mælkesyre og f.eks. natriumlactat, eventuelt under let opvarmning.

Eventuelt tilsættes der yderligere vand eller en blanding af vand og natriumhydroxidopløsning til indstilling af den ønskede koncentration af det aktive stof og/eller opløsningens pH-værdi.

Eksempel 1

	1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolon-3-	
15	carboxylsyre (forbindelse A)	- 150 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	- 262 g
	2 M natriumhydroxidopløsning	- 266 g
	Vand	ad 15,0 liter

20 Eksempel 2

	Monolactat af forbindelse A	- 1,27 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	- 1,45 g
	2 M natriumhydroxidopløsning	- 1,80 g
	Mannitol	- 1,37 g
25	Vand	ad 100,0 ml

Eksempel 3

	Forbindelse A	- 10,00 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	- 4,85 g
30	Vand	ad 1000,0 ml

Eksempel 4

	1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolon-	
35	3-carboxylsyre (forbindelse B)	- 1,00 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	- 0,50 g

0  
 Glucose - 3,85 g  
 Vand ad 100,00 ml

Eksempel 5

5 9-Fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-  
 7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-de]-4-  
 benzoxazin-6-carboxylsyre (forbindelse C) - 5,00 g  
 Mælkesyre (90 vægt-%) - 2,20 g  
 Vand ad 100,00 ml

10

Eksempel 6

Dihydrat af monolactatet af  
 forbindelse A - 69,0 g  
 Mælkesyre (90 vægt-%) - 24,2 g  
 15 Vand ad 1000,0 ml

Eksempel 7

Forbindelse A - 300,0 g  
 Mælkesyre (90 vægt-%) - 177,3 g  
 20 Vand ad 6000,0 ml

Eksempel 8

Forbindelse A - 200,0 g  
 Mælkesyre (90 vægt-%) - 75,0 g  
 25 Vand ad 2000,0 ml

Eksempel 9

Monolactat af forbindelse B - 128,2 g  
 Mælkesyre (90 vægt-%) - 50,0 g  
 30 Vand ad 1000,0 ml

Eksempel 10

Forbindelse C - 100,0 g  
 Mælkesyre (90 vægt-%) - 44,4 g  
 35 Vand ad 1000,0 ml

0

Eksempel 11

Forbindelse A	- 30,0 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	ad 100,0 g

5

Eksempel 12

Forbindelse A	1,00 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	0,30 g
Ravsyre	0,71 g
Vand	ad 100,00 ml

10 Indstillet på pH = 3,6 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

Eksempel 13

Monolactat af forbindelse A	1,27 g
Methansulfonsyre	0,60 g
Vand	ad 100,00 ml

15 Indstillet på pH = 3,9 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

Eksempel 14

Monolactat af forbindelse A	1,27 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	0,56 g
Methansulfonsyre	1,45 g
Vand	ad 100,00 ml

20 Indstillet på pH = 3,7 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

25

Eksempel 15

Forbindelse A	1,00 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	0,86 g
Propionsyre	1,12 g
Vand	ad 100,00 ml

30 Indstillet på pH = 3,8 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

Eksempel 16

Forbindelse B	1,00 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	0,87 g
Propionsyre	0,46 g
Vand	ad 100,00 ml

35

0

Eksempel 17

	Monolactat af forbindelse B	1,28 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	1,11 g
	Ravsyre	1,85 g
5	Vand	ad 100,00 ml

Indstillet på pH = 3,7 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

Eksempel 18

	Forbindelse B	1,00 g
10	Mælkesyre (90 vægt-%)	0,42 g
	Methansulfonsyre	1,50 g
	Vand	ad 100,00 ml

Indstillet på pH = 3,8 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

Eksempel 19

15	Forbindelse C	1,00 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	0,39 g
	Methansulfonsyre	0,53 g
	Vand	ad 100,00 ml

20 Indstillet på pH = 3,9 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

Eksempel 20

	Monolactat af forbindelse C	1,25 g
	Mælkesyre (90 vægt-%)	0,56 g
25	Propionsyre	1,03 g
	Vand	ad 100,00 ml

Eksempel 21

	Forbindelse C	1,00 g
30	Mælkesyre (90 vægt-%)	1,39 g
	Ravsyre	0,64 g
	Vand	ad 100,00 ml

Indstillet på pH = 3,7 med 2 M natriumhydroxidopløsning.

35

0

Eksempel 22

Forbindelse A	1,00 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	0,33 g
1 M saltsyre	1,20 g
5 Vand	ad 100,00 ml

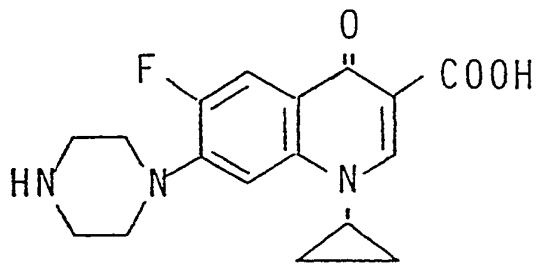
Eksempel 23

Forbindelse A	1,00 g
Mælkesyre (90 vægt-%)	0,41 g
10 Vand	ad 100,00 ml

Indstillet på pH = 4,0 med 1 M saltsyre.

Opløsninger ifølge opfindelsen af f.eks. ciprofloxacin er særdeles holdbare og stabile i lang tid:

15



Ciproflaxin

20

Der fremstilles følgende opløsning

Ciprofloxacin	1,000 g
Mælkesyre	0,372 g
25 1 N saltsyre	1,444 g
Vand til injektionsformål	97,414 g
100 ml =	<u>100,230 g</u>

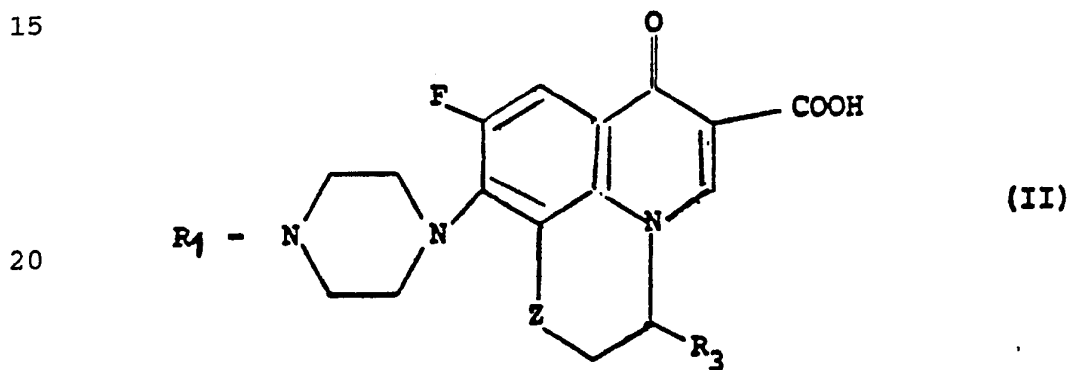
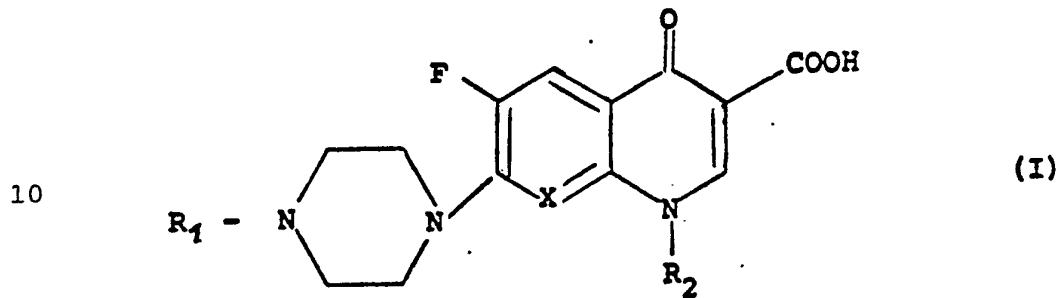
30

Opløsningen fyldes på farveløse ampuller med 10 ml i hver, varmesteriliseres og opbevares i over 5 år i køleskab ved 20°C, 25°C og 30°C. Herved forbliver indholdet, farve og pH-værdi af opløsningen uændret, og der indtræder ingen udfældning af ciprofloxacin.

35

P a t e n t k r a v .

1. Opløsninger af mælkesure salte af piperazinyl-  
-quinolon- og piperazinyl-azaquinolon-carboxylsyrer med de  
5 almene formler



hvor

25 X betyder N, C-H eller C-F,

Z betyder O eller CH<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> betyder hydrogen, methyl, ethyl eller β-hydroxyethyl,

R<sub>2</sub> betyder cyclopropyl eller ethyl, og

R<sub>3</sub> betyder hydrogen, methyl eller ethyl,

30 k e n d e t e g n e t ved, at de foruden de nævnte mælkesure  
salte og eventuelt gængse hjælpestoffer yderligere indeholder  
mindst én syre, der ikke fører til fældninger.

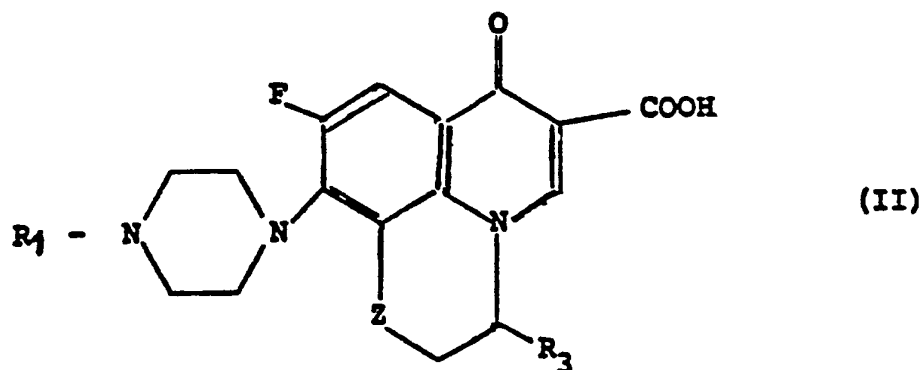
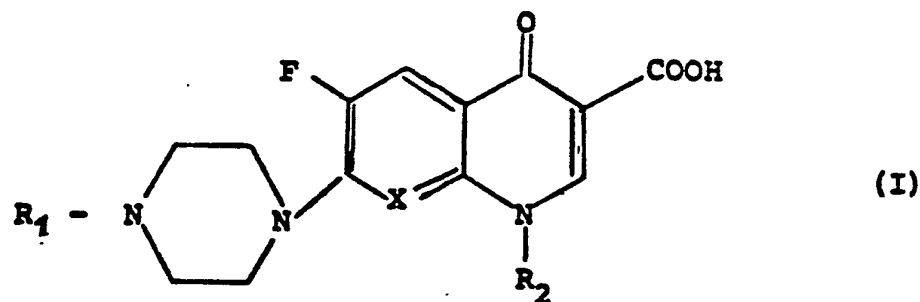
2. Opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
35 ved, at de som syre, der ikke fører til fældninger, indehol-  
der mælkesyre.

3. Opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de som mælkesurt salt indeholder lactatet af 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylsyre.

4. Opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mælkesyreindholdet andrager fra 0,1 til 90 vægt-%.

10 5. Brugsfærdige opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mælkesyreindholdet andrager fra 0,1 til 10 vægt-%, fortrinsvis fra 0,5 til 1,4 vægt-%.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af opløsninger af mælkesure salte af piperazinyl-quinolon- og piperazinyl-azaquinolon-carboxylsyrer med de almene formler (I) og (II)



hvor

X betyder N, C-H eller C-F,

Z betyder O eller CH<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> betyder hydrogen, methyl, ethyl eller  $\beta$ -hydroxyethyl,

5 R<sub>2</sub> betyder cyclopropyl eller ethyl, og

R<sub>3</sub> betyder hydrogen, methyl eller ethyl,

der ud over de nævnte mælkesure salte og eventuelt gangse  
hjelpestoffer yderligere indeholder mindst én syre, der  
ikke fører til fældninger, k e n d e t e g n e t ved, at  
10 man omsætter opløsninger af mælkesure salte af syrerne med  
formlerne (I) eller (II) med syrer, der ikke fører til fæld-  
ning, under opvarmning, eller man omsætter forbindelserne  
med formlen (I) eller (II) med mælkesyre under overskud af  
syre, der ikke fører til fældning, under opvarmning.

15

7. Antibakterielt lægemiddel, k e n d e t e g n e t  
ved et indhold af mindst én opløsning ifølge krav 1.