



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226153

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/65

(22) Přihlášeno 05 09 72
(21) (PV 6077-72)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 06 09 71
(41533/71) Velká Británie

(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 03 86

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

KAHÁN ILONA dr., HAMMER HELGA dr., BÉLÁDI ILONA dr.,
SZEGED (MLR)

(54) Způsob výroby nových stálých neutrálních ve vodě rozpustných komplexů
antibiotik tetracyklinové řady

1

Vynález se týká způsobu výroby nových stálých neutrálních ve vodě rozpustných komplexů
antibiotik tetracyklinové řady.

V důsledku nízké rozpustnosti těchto antibiotik v rozmezí hodnot pH vhodném pro parenterální podávání se všeobecně používá jejich derivátů, mezi jinými jejich komplexů se solemi kyselin s kationtem kovu, například s glukonátem hlinitým (Remmers E. G., Barringer W. C., Sieger G. M., Doerschuk A. P.: Metal-Acid Complexes with Members of the Tetracycline Family, J. Pharm. Sci. 53, 1452, 1534 (1964), 54, 49 (1965) a americké patentové spisy 2 736 725, 3 053 892 a 3 068 264), magnesiumoxyetylamoniových solí (Neumann H., Viehmann: Arzneim. Forsch. 2, 711 (1959)), pyrrolidinometylderivátů (Siedel W., Söder A., Lindner F.: Die Aminometylierung der Tetracycline, Münch. med. Wschr. 100, 661 (1958), DAS 1 044 806 a DAS 1 063 598) nebo derivátů připravených Mannichovou reakcí (Blackwood, R. K.: Water soluble alfa-6-deoxy-5-hydroxy-tetracycline derivatives Pfizer, DOS 1 914 194).

Nyní bylo nově zjištěno, že je možné připravit nový typ derivátů antibiotik tetracyklinové řady vhodný k parenterálnímu podávání způsobem výroby nových stálých neutrálních ve vodě rozpustných komplexů antibiotik tetracyklinové řady, s výhodou komplexů tetracyklinu, oxytetracyklinu, doxycyklinu, metacyklinu nebo chlortetracyklinu, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na antibiotikum tetracyklinové řady působí tris(hydroxymetyl)aminometanem v inertním rozpouštědle.

S výhodou se při způsobu podle vynálezu používá 3 až 6 molů tris(hydroxymetyl)aminometanu na 1 mol antibiotika tetracyklinové řady.

Výhodou způsobu podle vynálezu je, že uvedené komplexy lze vyrábět v krystalickém stavu prostým rozpouštěním příslušného antibiotika tetracyklinové řady spolu s tris(hydroxymetyl)aminometanem, výhodně v molárním poměru 1:3 až 6, ve vodě nebo inertním organickém rozpouštědle, například metanolu a odpařením rozpouštědle destilací za sníženého tlaku nebo mrazovou sublimací.

Srovnáním absorpčních spekter výchozích antibiotik a výsledných komplexů v infračervené oblasti, proměřených v bromidu draselném, bylo potvrzeno, že jde o pravé komplexy antibiotik tetracyklinové řady s tris(hydroxymetyl)aminometanem.

Též rozdílná optická otáčivost antibiotik tetracyklinové řady a jejich komplexů s tris(hydroxymetyl)aminometanem svědčí o tom, že jde o pravé komplexy. $[\alpha]_D^{25}$ oxytetracyklinu činí -120° , kdežto hodnota jeho komplexu je -145° .

Výše uvedené komplexy antibiotik tetracyklinové řady s tris(hydroxymetyl)aminometanem jsou rozpustné ve vodě a dávají roztoky o koncentraci až 10 % a hodnotě pH v rozmezí 7,3 až 8. Takovéto roztoky lze však získat pouhým rozpuštěním antibiotik tetracyklinové řady v ústředním roztoku obsahujícím tris(hydroxymetyl)aminometan. Stálé předem připravené směsi pro parenterální podávání výhodně obsahují také antioxidační prostředek.

Při skladování těchto roztoků po dobu 30 dnů při teplotě 58°C došlo k méně než 10% poklesu světelné absorpce v oblasti příslušných absorpčních maxim (např. při 353 nm u oxytetracyklinu), avšak nebyl pozorován pokles antibiotické účinnosti.

Antibiotická účinnost komplexů antibiotik tetracyklinové řady s tris(hydroxymetyl)aminometanem byla, jak se ukázalo, stejná nebo až o 40 % vyšší ve srovnání s odpovídajícím výchozím antibiotikem při téže koncentraci. Nitrožilní nebo nitrosvalové podání komplexu oxytetracyklinu s tris(hydroxymetyl)aminometanem vedlo u králíků k vyšším a déletrvajícím hladinám antibiotika v plasmě než při použití jiných derivátů. Jak ve tkáňových kulturách, tak in vivo byla nápadná absence jakéhokoli místního poškození po podání tris(hydroxymetyl)aminometanových komplexů antibiotik tetracyklinové řady. U vyšetřovaných králíků nebyly po injekci látky patrné žádné příznaky toxicity nebo vedlejších účinků.

V dalším je vynález blíže objasněn příklady provedení, které ilustrují některé možnosti farmaceutického použití komplexů podle vynálezu resp. jejich zpracování do konečné léčkové formy a léčebného podávání.

P ř í k l a d 1

100 mg hydrochloridu tetracyklinu se pod dusíkovou atmosférou rozpustí v 8 ml metanolu, nečež se ke vzniklému roztoku přidá 144 mg tris(hydroxymetyl)aminometanu a pH roztoku se upraví přidávkou kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 7,9, nečež se získaný roztok odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 2 ml destilované vody. Takto získaný přípravek je možné použít nejen k nitrožilní, ale i podkožní a nitrosvalové injekci s dobrým výsledkem; stejně tak je možné aplikovat přípravek do přední komory oka a do očního sklivce nemocného. Přípravek byl také navržen ke kapkové infuzi, k intratekální aplikaci (pod mozkové pleny), k intracystické aplikaci (do močového měchýře), k intraartikulární aplikaci (nitrokloubní aplikace) a inhalaci aerosolů.

P ř í k l a d 2

100 mg hydrochloridu oxytetracyklinu se rozpustí ve 4 ml destilované vody, obsahující přidávek 144 mg tris(hydroxymetyl)aminometanu a 200 mg sacharosu, nečež se pH roztoku upraví přidávkou kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 7,9 a roztok se vysuší mrazovou sublimací pod atmosférou dusíku. Zbytek se potom rozpustí ve 2 ml destilované vody. Aplikace tohoto prostředku je stejná jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 3

5 g hydrochloridu oxytetracyklinu se rozpustí ve 100 ml 50% vodného roztoku, N,N-dimethylacetamidu, obsahujícího přídavek 9 g tris(hydroxymethyl)aminometanu, 2 g krystalického chloridu hořečnatého, 2 ml kyseliny mléčné, 0,5 g formaldehydsulfoxylátu sodného a 0,1 g kyseliny norhydroguaiaretové (antioxidační prostředek rostlinného původu s chemickou strukturou 4,4'-(2,3-dimetyltetrametylen)dipyrokatechinu; Hermann, *Pharmazie* 12, 147, 1957) a získaný toztek (pH = 7,94) se pod atmosférou dusíku zataví do ampulí. Tento roztok se aplikuje pouze nitrožilní aplikací.

P ř í k l a d 4

5 g hydrochloridu doxycyklinu se rozpustí ve 100 ml 50% vodného roztoku N,N-dimethylacetamidu s přísadou 3,6 g tris(hydroxymethyl)aminometanu, 5,3 g kyseliny askorbové, 0,5 g formaldehydsulfoxylátu a 0,1 g kyseliny nordihydroguaiaretové, načež se získaný roztok (pH = 7,50) pod atmosférou dusíku zataví do ampulí. Tento roztok se aplikuje pouze nitrožilní injekcí.

P ř í k l a d 5

100 mg tetracyklinhydrochloridu se rozpustí v rozpouštědle, připraveném následujícím způsobem: 72 mg tris(hydroxymethyl)aminometanu se rozpustí ve 2 ml destilované vody a pH se upraví přídavkem kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 8,8. Po rozpuštění hydrochloridu tetracyklinu má výsledný roztok pH 7,5. Aplikace tohoto roztoku je stejná jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 6

100 mg hydrochloridu chlortetracyklinu se rozpustí stejně jako v příkladu 5. Aplikace získaného roztoku je stejná jako v příkladě 1.

P ř í k l a d 7

100 mg hydrochloridu metacyklinu se rozpustí stejně jako v příkladě 5. Aplikace tohoto roztoku je stejná jako v příkladě 1. Získaný roztok představuje dosud jediný injekčně aplikovatelný roztok metacyklinhydrochloridu.

P ř í k l a d 8

100 g hydrochloridu doxycyklinu se rozpustí stejně jako v příkladě 5. Aplikace získaného roztoku je stejná v příkladě 1. Získaný roztok představuje dosud jediný aplikovatelný vodný roztok hydrochloridu doxycyklinu.

P ř í k l a d 9

100 mg hydrochloridu oxytetracyklinu se rozpustí v 8 ml metanolu s přídavkem 144 mg tris(hydroxymethyl)aminometanu, načež se pH roztoku upraví přídavkem kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 7,9 a roztok se odpaří pod atmosférou dusíku. Zbytek se rozpustí ve 2 ml 13% polyetylen glykolu 400 a přídavkem 1 mg pyrosiřičitanu sodného v 1 ml. Roztok se aplikuje nitrožilní injekcí a kapkovou infuzí.

P ř í k l a d 10

100 mg hydrochloridu chlortetracyklinu se pod atmosférou dusíku rozpustí v 8 ml metanolu, k roztoku se přidá 144 mg tris(hydroxymethyl)aminometanu, pH roztoku se upraví na 7,9 a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaná krystalická látka se naplní do tobolek, které se podávají per os.

P ř í k l a d 11

Směs 100 mg antibiotika tetracyklinové řady, například hydrochloridu oxytetracyklinu, 72 mg tris(hydroxymetyl)aminometanu, 30 mg kyseliny borité, 30 mg chloridu sodného a 10 mg kyseliny citronové se naplní do suchých tobolek. Obsah jedné tobolky, rozpuštěný v 10 ml destilované vody, dává izotonický roztok o pH 7,3. Označením "antibiotikum tetracyklinové řady" je vždy míněn tetracyklin, jeho deriváty a adiční soli těchto látek s kyselinami.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových stálých neutrálních ve vodě rozpustných komplexů antibiotik tetracyklinové řady, s výhodou komplexů tetracyklinu, oxytetracyklinu, doxycyklinu, metacyklinu nebo chlortetracyklinu, vyznačený tím, že se na antibiotikum tetracyklinové řady působí tris(hydroxymetyl)aminometanem v inertním rozpouštědle.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije 3 až 6 molů tris(hydroxymetyl)aminometanu na 1 mol antibiotika tetracyklinové řady.