



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205030  
(11) (32)

[51] Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/65  
C 12 P 29/00

(22) Přihlášeno 29 12 76  
(21) (PV 8758-76)  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 01 76  
(646295) Spojené státy americké  
(40) Zveřejněno 31 07 80  
(45) Vydáno 15 01 84

(72)  
Autor vynálezu ARMSTRONG WILLIAM WELLESLEY, MILL NECK a DESAI  
SAURABHKUMAR JAYAVANTRAI, GROTON (Sp. st. a.)  
(73)  
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

## (54) Způsob výroby stabilního antibiotického prostředku

### 1

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby stabilního antibiotického prostředku, vhodného k použití ve farmacii. Zvláště pak se vynález týká vodných roztoků oxytetracyklinu, doxycyklinu, tetracyklinu a chlor-tetracyklinu, obsahujících 2-pyrrolidon.

Až dosud byly pokusy připravit stabilní roztoky uvedených sloučenin tetracyklinového typu o vysoké koncentraci neúspěšné. Má to zvláštní důležitost v případě parenterálních přípravků ve zvěrolékařství, určených k podávání velkým zvířatům.

Japonský patentový spis 47-303 popisuje stabilní vodné roztoky p-bifenylmethyl(DL-tropyl- $\alpha$ -tropinium)bromidu o koncentraci 2,5 %, obsahující v 20% koncentraci 2-pyrrolidon. Rovněž je zde zmínka o polyvinylpyrrolidonu v 30% koncentraci. Hodnota pH těchto roztoků se pohybuje pod 7, přičemž výhodným rozmezím je rozsah 3 až 4.

Japonský patentový spis Sho 43-1758 popisuje insekticidní roztoky obsahující hexachlorcyklohexan v alkoholu a 2-pyrrolidonu jako rozpouštědla. Použití N-methylpyrrolidonu jako pomocného rozpouštědla je zde rovněž uvedeno.

Britský patentový spis 802 111 popisuje pesticidní kompozice, obsahující 2-pyrrolidon nebo N-methylpyrrolidon jako rozpouštědla pro DDT, dieldrin, aldrin a podobná

### 2

insekticida. Jako příklad se uvádí použití 67—82% 2-pyrrolidonu.

V britském patentovém spise 805 026 se popisuje použití N-methylpyrrolidonu v 40 procentních koncentracích jako rozpouštědlo četných léků, určených k parenterálnímu podávání, jako je chloramfenikol, N,N'-dibenzylethylendiamin-dipenicilin G a prokain-penicilin.

Americký patentový spis 2 937 437 popisuje nematocidní kompozice 1,1-dioxidu 3,4-dichlortetrahydrothiofenu v 2-pyrrolidonu.

V německém patentovém spise 1 091 287 jsou popsány stabilní vodné roztoky tyrothricinu (0,25%) nebo subtilinu (0,2%) pro nasální nebo oční použití za spolupoužití pyrrolidonu a/nebo polyvinylpyrrolidonu jako rozpouštědel. Pyrrolidon se používá v koncentraci 0,5 % a polyvinylpyrrolidon se může použít až do 10 %.

V americkém patentovém spise 3 957 930 se popisují vodné injekční roztoky doxycyklinu, obsahující ve vodném roztoku hmotnostně asi od 1 % do 10 % doxycyklinu spolu s asi tří až osmimolárním podílem soli kyseliny fosforečné, jako je kyselina fosforečná sama, sodná nebo draselná sůl kyseliny orthofosforečné, metafosforečné, pyrofosforečné, tripolyfosforečné nebo hexametafosforečné, a asi tří až osmimolární podíl

farmaceuticky vhodné hořečnaté soli, rozpustné v ředěném vodném farmaceutickém přípravku, a tento přípravek má hodnotu pH v rozmezí asi od 1 do 3,5.

Americký patentový spis 3 674 859 chrání vodné roztoky doxycyklinu, obsahující asi od 1 % do 15 % doxycyklinu a asi od 5 do 40 % hmotnostně polyvinylpyrrolidonu se střední molekulovou hmotností v rozmezí asi od 10 000 asi do 60 000, přičemž řečený přípravek má hodnotu pH v rozmezí asi od 5 asi do 8.

V J. Pharm. Sci. 48, 458 (1957) se popisuje, že oxytetracyklin tvoří ve vodných roztocích rozpustné komplexy s N-methylpyrrolidonem. Stupeň interakce je omezen hodnotou pH a požadavky na rozpustnost.

V americkém patentovém spise 2 980 585 se popisují vodné roztoky kovových komplexů oxytetracyklinu k parenterálnímu použití, obsahující 25 až 80 % amidu kyseliny octové nebo mléčné, jako je N,N-dimethylacetamid nebo N-( $\beta$ -hydroxyethyl)amid kyseliny mléčné, přičemž tyto roztoky se vyznačují hodnotou pH 8,5–9,5 a koncentrací 10 až 100 mg/ml.

V americkém patentovém spise 2 990 331 se popisují parenterální roztoky hydrochloridu oxytetracyklinu a hydrochloridu tetracyklinu, obsahující asi 50 mg/ml účinné složky a mající hodnotu pH mezi 5 až 7, obsahující hořečnaté ionty, hydrogensířičitan alkalického kovu a amid karboxylové kyseliny, jako je hydroxyethylamid kyseliny mléčné.

V americkém patentovém spise 3 062 717 se popisují vodné parenterální roztoky komplexů tetracyklinu s vápníkem, obsahující 35 až 80 % amidu kyseliny octové nebo mléčné, jako je N,N-dimethylacetamid nebo N-( $\beta$ -hydroxyethyl)amid kyseliny mléčné, mající hodnotu pH 7 až 9,5. Uvažuje se o koncentracích 10 až 100 mg/ml.

V americkém patentovém spise 3 557 280 se popisují vodné roztoky oxytetracyklinu, obsahující 1 až 20 % oxytetracyklinu, sloučeninu hořčíku a polyvinylpyrrolidon v koncentraci 7,5 až 25 %, to za hodnoty pH 8,0 až 9,5.

V belgickém patentovém spise 825 656 se popisují vodné roztoky oxytetracyklinu, obsahující 4 až 11 % oxytetracyklinu, 20 až 30 procent polyethylenglykolu, jako je polyethylenglykol 400, sloučeninu hořčíku a 0,10 až 0,35 % pufru, jako je tris(hydroxymethyl)aminomethan, za hodnoty pH 8 až 9.

Ve francouzském patentovém spise číslo 2 258 187 se popisují vodné roztoky oxytetracyklinu, obsahující na ml 50 mg oxytetracyklinu, 5 až 7,49 % polyvinylpyrrolidonu a až do 24,9 % amidu kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je dimethylacetamid, to za hodnoty pH 8 až 9,5.

Podle tohoto vynálezu se popisuje stabilní antibiotický přípravek, jímž je vodný roztok chelatovaného tetracyklinu v 2-pyrrolidonu, přičemž látkou ze skupiny tetracykli-

nu je oxytetracyklin, doxycyklin, tetracyklin, chlortetracyklin a farmaceuticky vhodné adiční soli uvedených látek s kyselinami, přičemž uvedený přípravek obsahuje, je-li to vhodné, polyvinylpyrrolidon.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby stabilního antibiotického prostředku vyznačující se tím, že se rozpustí při teplotě 50 až 75 °C tetracyklinové antibiotikum a farmaceuticky vhodná sloučenina kovu alkalických zemin a popřípadě ještě 1 až 7 hmotnostních % polyvinylpyrrolidonu s průměrnou molekulární hmotností 5000 až 100 000 ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu s případnou úpravou pH k získání roztoku, přičemž ve směsi antibiotika a sloučeniny kovu alkalických zemin se užívá 1 až 40 hmot. % oxytetracyklinu a 0,8 až 1,3 molárního podílu sloučeniny hořčíku, 1 až 25 hmot. % doxycyklinu a 1,8 až 2,2 molárního podílu hořečnaté sloučeniny, 1 až 15 hmot. % tetracyklinu a 0,8 až 1,3 hmotnostního podílu sloučeniny hořčíku nebo 5 až 20 hmot. % chlortetracyklinu a 2 až 4 molární podíly vápenaté sloučeniny, ve stejném podílu je možno užít i farmaceuticky vhodnou adiční sůl uvedených antibiotik s kyselinou, hodnota pH se pohybuje v rozmezí 7,5 až 9,5 v případě použití oxytetracyklinu a tetracyklinu, 3 až 7,5 v případě doxycyklinu a 8 až 10 v případě chlortetracyklinu, a 2-pyrrolidon se užije v koncentraci 10 až 50 hmot. % prostředku v případě oxytetracyklinu, doxycyklinu nebo tetracyklinu a v množství 50 až 70 hmot. % prostředku v případě použití chlortetracyklinu.

2-pyrrolidon je rovněž znám jako 2-pyrrolidinon, 2-oxopyrrolidin,  $\alpha$ -pyrrolidon a 2-ketopyrrolidin. Orální hodnoty LD<sub>50</sub> činí 8 kilogramů na kg pro krysy a 3,8 mg/kg při intraperitoneálním podání myším. Použití dovoluje minimální objem na dávku s vynikající vstříkovatelností, což je způsobeno nízkou viskozitou konečného přípravku.

Polyvinylpyrrolidon, přidávaný jako případná složka, má molekulovou hmotnost mezi asi 5000 až 100 000 (K-12 až 30) a může se používat v přípravku v koncentraci hmotnostně asi od 1 až do 7 %. Jako výhodný polyvinylpyrrolidon podle tohoto vynálezu přichází v úvahu látka se střední molekulovou hmotností asi od 10 000 až do 17 000 [za hodnoty K = 17]. Přidává se rovněž jako pomocné rozpouštědlo a může zlepšit snášenlivost se zřetelem k tkáním.

Stabilita těchto roztoků pro terapeutické použití je ještě dále zvýšena současným použitím antioxidačních činidel, jako je sodná nebo hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu a monothioglycerol v dávkách asi od 0,01 až do 1,0 hmot. %.

Předchozí snahy o přípravu oxytetracyklinových přípravků, vhodných pro topické nebo parenterální podávání a obsahujících nad 200 mg/ml uvedené látky, byly neúspěšné. A je to zvláště důležité v případě parenterálních přípravků s obsahem oxytetracyk-

linu ve zvěrolékařství, kde jsou žádoucí skutečně vysoké dávky.

S výhodou se způsob podle vynálezu provádí tak, že se rozpustí ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu 1 až 40 hmot. % oxytetracyklinu nebo farmaceuticky vhodné adiční soli uvedené látky s kyselinou a od 0,8 do 1,3 molárního podílu, přepočteno na použitý oxytetracyklin, rozpustné a farmaceuticky vhodné sloučeniny hořčiku, načež se popřípadě upraví hodnota pH do rozmezí 7,5 až 9,5, a 2-pyrrolidon se použije v koncentraci od 10 do 50 hmot. %, přepočteno na hmotnost prostředku.

Oxytetracyklin se používá velmi značně jako látka ze skupiny tetracyklinových antibiotik. Zvláště je popsán v americkém patentovém spise 2 516 080. Rozsah účinné koncentrace oxytetracyklinu v roztocích podle tohoto vynálezu se pohybuje hmotnostně asi od 1 do 40 %, přepočteno na celkovou kompozici a na volnou bázi nebo na farmaceuticky vhodnou sůl báze s kyselinou. Výhodnou formou je volná báze, přičemž výhodnou koncentrací je hmotnostní rozsah od 10 až do 40 %, přičemž zvláště výhodnou koncentrací je hmotnostní obsah asi od 20 do 30 %.

Jako příklady vhodných adičních solí oxytetracyklinu s kyselinami, které jsou použitelné při postupu podle tohoto vynálezu, je možno uvést takové adiční soli s kyselinami, jako jsou soli kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, dusičné, askorbové, citrónové, glukonové, mléčné, isonikotinové, gentisové, pantothénové, salicylové, glukuronové, mravenčí a glutamové. Avšak jako výhodnou adiční sůl oxytetracyklinu s kyselinou je třeba jmenovat odpovídající hydrochlorid.

Hořečnaté ionty tvoří s oxytetracyklinem v roztoku hořečnaté cheláty oxytetracyklinu. Oxid hořečnatý je vhodným a výhodným zdrojem hořečnatých iontů, ale mohou se použít k tomuto účelu i jiné hořečnaté sloučeniny, jako je chlorid hořečnatý, octan hořečnatý, síran hořečnatý, hořečnatá sůl kyseliny askorbové, mléčné a glukonové. Molární poměr hořčiku k oxytetracyklinu v těchto kompozicích je asi od 0,8 do 1,3. Tento poměr je nutný k tomu, aby vznikly čiré a stabilní roztoky. Použije-li se méně než 0,8 a více než 1,3 mol hořečnatých iontů, pak zůstávají v rozpouštědle suspendované pevné podíly.

2-pyrrolidon se používá jako pomocné spolurozpouštědlo oxytetracyklinu v koncentraci asi od 10 do 50 %, přepočteno na celkovou hmotnost kompozice.

Hodnota pH se upraví, je-li to třeba, na 7,5 až 9,5, přičemž výhodné rozmezí pH je 8,5 až 9,0. Hodnotu pH je možno upravovat přidáním organickýchází, jako je aminoethanol, dimethylaminoethanol, dimethylamin atd. Z těchto látek je zvláště výhodnou sloučeninou aminoethanol.

Kompozice s obsahem oxytetracyklinu se

s výhodou připravují smícháním hořečnaté sloučeniny s 2-pyrrolidinem a vodou za teploty přibližně 75 °C, načež se pomalu vnáší antibiotikum ze skupiny oxytetracyklinu až do rozpuštění. Hodnota pH se potom upraví do požadovaného rozmezí. Pokud se má také přidávat polyvinylpyrrolidon, pak se míchá s 2-pyrrolidinem a vodou před přidáváním těchto látek k hořečnaté sloučenině.

Oxytetracyklin je tak běžně dostupný pro parenterální podávání v koncentraci 50 mg na mililitr. Takže v případě dobytčete o váze 500 kg je třeba injikovat 200 ml roztoku o koncentraci 50 mg/ml v pěti až deseti různých místech, aby se dosáhlo účinné dávky. Kompozicemi podle tohoto vynálezu je vyřešena nesnáz v tom smyslu, že se tak dají připravit snadno injikovatelné dávky, například s obsahem 200 mg/ml.

Tyto oxytetracyklinové kompozice jsou rovněž snadno injikovatelné ve velkém teplotním rozsahu, tkáň zvířete je velmi dobře snáší, dosahují se terapeutické krevní hladiny a jsou zcela vyhovující z hlediska fyzikální i chemické stability.

Prvořadou aplikací těchto oxytetracyklinových kompozic jsou parenterální přípravky, ale uvedená antibiotika je možno rovněž podávat topicky nebo orálně.

Stabilní a vysoce účinné roztoky doxycyklinu se rovněž mohou připravit ve formě nových farmaceutických kompozic podle tohoto vynálezu, obsahujících vodný roztok s obsahem hmotnostně asi od 1 do 25 % antibiotické látky ze skupiny doxycyklinu a jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, asi 1,8 až 2,2 molárního podílu farmaceuticky vhodné hořečnaté sloučeniny, rozpustné v řečeném roztoku, a asi od 10 až do 70 % hmotnostně 2-pyrrolidonu, přičemž řečená kompozice má hodnotu pH v rozmezí asi od 3 až do 7,5.

Doxycyklin se velmi často používá jako antibiotikum tetracyklinového typu o vysoké účinnosti s vyšším poločasem. Látka je popisována specificky v americkém patentovém spise 3 200 149 pod chemickým názvem  $\alpha$ -6-deoxy-5-oxytetracyklin. Účinné rozmezí koncentrace doxycyklinu v roztocích podle tohoto vynálezu se obvykle pohybuje hmotnostně asi od 1 až do 25 %, přepočteno na volnou bázi nebo na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

Výhodnou formou je volná báze a výhodnou koncentrací je hmotnostní rozmezí asi od 5 % až asi do 20 %, přičemž zvláště výhodným rozmezím je hmotnostní rozsah asi od 10 % až asi do 20 %.

Jako příklady vhodných adičních solí doxycyklinu s kyselinami, které se dají použít při postupu podle tohoto vynálezu, je možno jmenovat farmaceuticky vhodné soli kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková a sírová, ale za výhodnou adiční sůl doxycyklinu je možno označit odpovídající hydrochlorid, například ve formě

„doxycyklinhydrátu“, což je hemihydrát hemiethanolátu hydrochloridu doxycyklinu.

Hořečnaté ionty tvoří s doxycyklinem v roztoku hořečnaté cheláty doxycyklinu. Vhodným a výhodným zdrojem hořečnatých iontů je oxid hořečnatý, ale mohou se pro účely tohoto vynálezu použít i jiné hořečnaté sloučeniny, jako je chlorid hořečnatý, octan hořečnatý a síran hořečnatý. Molární poměr hořčíku a doxycyklinu v těchto komposicích se pohybuje asi od 1,8 do 2,2. Tento poměr je žádoucí pro vznik čirých a stabilních roztoků.

2-pyrrolidon se používá jako pomocné spolutvůrce doxycyklinu v koncentraci asi od 10 až do 70 %, a s výhodou asi od 30 až do 50 %, přepočteno na celkovou hmotnost komposice.

Hodnota pH se upravuje, je-li to třeba, do rozmezí 3 až 7,5, přičemž výhodným rozmezím je pH 5 až 7. Hodnotu pH je možno upravit přidáním farmaceuticky vhodné kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, nebo použitím organické báze, jako je monoethanolamin.

Doxycyklinové komposice podle tohoto vynálezu se s výhodou připravují smícháním sloučeniny hořčíku s 2-pyrrolidonom a vodou za teploty asi 50 °C, načež se pomalu a za míchání přidává doxycyklinové antibiotikum a upraví se hodnota pH do vhodného rozsahu. Má-li se přidat polyvinylpyrrolidon, pak se přidává k 2-pyrrolidonu a vodě před přidáváním těchto složek ke sloučenině hořčíku, jak je to zde výše popsáno.

Tyto doxycyklinové komposice se rovněž snadno injikují v širokém teplotním rozmezí a jsou zcela vyhovující z hlediska fyzikální a chemické stability.

Použití těchto doxycyklinových komposic umožňuje snížení počtu injekcí, jež je třeba dát velkým zvířatům, jako jsou dobytčata, aby se dosáhlo účinné dávky.

Primárním způsobem aplikace je parenterální komposice, ale nové doxycyklinové komposice se rovněž mohou používat pro topickou nebo orální aplikaci.

Stabilní a vysoce účinné roztoky tetracyklinu je možno připravit podle tohoto vynálezu formou nových farmaceutických komposic, obsahujících vodný roztok asi od 1 až do 15 % hmotnostně antibiotické sloučeniny ze skupiny tetracyklinu, odpovídajících farmaceuticky vhodných adičních solí kyselin, asi 0,8 až 1,3 molárního podílu, přepočteno na uvedené antibiotikum, farmaceuticky vhodné hořečnaté sloučeniny, rozpustné v řečeném prostředí, a hmotnostně asi od 10 až do 70 % 2-pyrrolidonu, přičemž hodnota pH komposice kolísá v rozmezí asi od 7,5 do 9,5.

Tetracyklin se velmi často používá jako antibiotikum tetracyklinového typu a zvláště je popisován v americkém patentovém spise 2 699 054. Účinná koncentrace tetra-

cyklinu v roztoku podle tohoto vynálezu se pohybuje hmotnostně asi od 1 až do 15 %, přepočteno na komposici jako takovou a na volnou bázi nebo farmaceuticky vhodnou sůl kyseliny. Výhodnou formou antibiotika je volná báze, přičemž výhodným rozmezím koncentrace je hmotnostní obsah asi od 5 až do 15 %. A zvláště výhodnou koncentrací je hmotnostní obsah asi od 5 až do 10 %.

Jako příklady vhodných tetracyklinových adičních solí s kyselinami, které je možno použít při postupu podle tohoto vynálezu, je možno jmenovat farmaceuticky vhodné soli, jako je sůl kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové a sírové, ale za výhodnou adiční sůl kyseliny je možno právem označit hydrochlorid tetracyklinu.

Hořečnaté ionty tvoří s tetracyklinem v roztoku hořečnaté cheláty tetracyklinu. Oxid hořečnatý je vhodným a výhodným zdrojem hořečnatých iontů, ale mohou se použít i jiné hořečnaté sloučeniny pro účely tohoto vynálezu, a sem patří chlorid hořečnatý, octan hořečnatý a síran hořečnatý. Molární poměr hořčíku a tetracyklinu v těchto komposicích činí asi od 0,8 až do 1,3 molu tetracyklinu. Tento poměr je žádoucí pro vznik čirých a stabilních roztoků.

2-pyrrolidon se používá jako pomocné spolutvůrce tetracyklinu v koncentraci asi od 10 až do 70 %, a s výhodou asi od 60 až do 70 %, přepočteno na celkovou hmotnost komposice.

Hodnota pH se upravuje, je-li třeba, do rozsahu hodnot pH 7,5 až 9,5. Výhodným rozmezím je rozsah pH 8 až 9. Hodnotu pH je možno upravit přidáním organické báze, jako je monoethanolamin, nebo přidáním farmaceuticky vhodné kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková.

Tetracyklinové komposice podle tohoto vynálezu se připravují smícháním hořečnaté sloučeniny s 2-pyrrolidonom a vodou za teploty přibližně asi 50 °C, načež se pomalu a za míchání přidává až do rozpuštění tetracyklinové antibiotikum. Hodnota pH se upraví do požadovaného rozmezí. Jestliže se má přidat polyvinylpyrrolidon, pak se smísí s 2-pyrrolidonom a vodou před přidáváním těchto látek ke sloučenině hořčíku, jak to zde bylo výše popsáno.

Tyto tetracyklinové komposice se rovněž snadno injikují v širokém teplotním rozmezí a jsou zcela vyhovující z hlediska fyzikální a chemické stability.

Použití těchto vysoce výkonných tetracyklinových komposic umožňuje snížení počtu injekcí, jež je třeba podat velkým zvířatům, jako jsou dobytčata, se zřetelem na podání účinné dávky.

Primární aplikací pro tyto tetracyklinové komposice je parenterální podávání, ale nové komposice se mohou rovněž použít pro topickou nebo orální podávání.

Nyní bylo zjištěno, že je možno připravit

stabilní a vysoce účinné roztoky chlortetracyklinu ve formě nových farmaceutických komposic, což jsou vodné roztoky s obsahem hmotnostně přibližně od 5 až do 20 % antibiotické sloučeniny ze skupiny chlortetracyklinu a farmaceuticky vhodných adičních solí kyselin, asi 2 až 4 molárních podílů, přepočteno na uvedené antibiotikum, farmaceuticky vhodné sloučeniny vápníku, rozpustné v řečeném roztoku, a hmotnostně asi od 50 až asi do 70 % 2-pyrrolidonu, přičemž kompozice má hodnotu pH v rozmezí přibližně od 8 až asi do 10.

Chlortetracyklin se velmi používá jako antibiotikum tetracyklinového typu a zvláště je popsán v americkém patentovém spise 2 482 055. Účinná koncentrace chlortetracyklinu v roztoku podle tohoto vynálezu se obecně pohybuje v rozmezí asi od 5 až do 20 % hmotnostně, přepočteno na veškerou kompozici a na volnou bázi nebo farmaceuticky vhodnou adiční sůl kyseliny. Výhodnou formou je adiční sůl kyseliny, přičemž výhodná koncentrace je v rozsahu asi od 10 až asi 20 % hmotnostně, a zvláště výhodná koncentrace je asi od 10 až do 15 % hmotnostně.

Jako příklady vhodných adičních solí chlortetracyklinu s kyselinami, kterých je možno použít, lze uvést farmaceuticky vhodné adiční soli kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková a sírová. Avšak jako výhodnou adiční sůl tetracyklinu s kyselinou je možno uvést hydrochlorid chlortetracyklinu.

Vápenaté ionty se vážou na chlortetracyklin v roztoku za vzniku chelátu vápenatých iontů s tetracyklinem. Vhodným a výhodným zdrojem vápenatých iontů je chlorid vápenatý, ale k tomuto účelu se mohou použít i jiné sloučeniny vápníku, počítaje v to oxid vápenatý, octan vápenatý a síran vápenatý. Molární poměr vápníku k chlortetracyklinu v těchto kompozicích činí přibližně od 2 do 4. Tento poměr je nutný a žádoucí k dosažení čirých a stabilních roztoků.

2-pyrrolidon se používá jako spolutvůrce v koncentraci asi od 50 do 70 % a s výhodou v rozmezí koncentrace 60 až 70 %, přepočteno na celkovou hmotnost kompozice.

Hodnota pH se upravuje, je-li třeba, do rozmezí 8 až 10, přičemž výhodným rozmezím je 8,5 až 9,5. Hodnotu pH je možno upravit přidáním organické báze, jako je monoethanolamin, nebo farmaceuticky vhodné kyseliny, jako je třeba kyselina chlorovodíková.

Chlortetracyklinové kompozice podle tohoto vynálezu se s výhodou připravují smícháním sloučeniny vápníku s 2-pyrrolidinem a vodou za teploty přibližně 50 °C, načež se pomalu vnáší chlortetracyklinové antibiotikum za, míchání a úpravy pH do žádoucího rozsahu až do úplného rozpuštění přidávaného antibiotika. Potom se ještě pH

upraví do žádoucího rozmezí. Pokud se má navíc přidávat polyvinylpyrrolidon, pak se smíchá s vodou a 2-pyrrolidinem před přidáním vápenaté sloučeniny, jak to zde již bylo konečně dříve uvedeno.

Také tyto chlortetracyklinové kompozice se snadno injikují ve velkém teplotním rozmezí a jsou zcela vyhovující z hlediska fyzikální a chemické stability.

Použitím těchto vysoce účinných chlortetracyklinových komposic se umožní snížení počtu injekcí, které je třeba podávat velkým zvířatům, jako jsou dobytčata, a to aby dostala účinnou dávku.

Primární aplikací těchto chlortetracyklinových komposic jsou parenterální přípravky, ale nové kompozice se mohou rovněž používat topicky nebo orálně.

#### Příklad 1

|                                                                      | g/100 ml  |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| Oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 γ/mg + 5 % na zestárnutí) | 22,65     |
| oxid hořečnatý                                                       | 1,921     |
| 2-pyrrolidon                                                         | 40,00     |
| hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu                                 | 0,44      |
| 2-aminoethanol                                                       | 0,10      |
| voda q. s.                                                           | na 100 ml |

Nejprve se 2-pyrrolidon smíchá s vodou, roztok se vyhřeje přibližně na 75 °C, přidá se hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu, která se rozpustí za míchání, a potom se suspenduje v roztoku oxid hořečnatý. Za míchání se pomalu přidává oxytetracyklin, až vznikne čirý roztok, který se ochladí na teplotu místnosti, a jeho pH se upraví na hodnotu 8,5 přidáním 2-aminoethanolu. Objem roztoku se upraví posléze zředěním vodou.

Výše uvedený roztok, obsahující 200 mg/ml oxytetracyklinu, má viskozitu  $13,0 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  za teploty 25 °C.

Snášitelnost pro tkáň je vyhovující a krevní hladiny po subkutánní injekci dobytka je zcela vyhovující.

Nahradí-li se hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu 1,0 g sodné soli formaldehydsulfoxylátu, získá se produkt podobný výše uvedené kompozici.

#### Příklad 2

|                                                                      | g/100 ml  |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| Oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 γ/mg + 5 % na zestárnutí) | 22,65     |
| oxid hořečnatý                                                       | 1,921     |
| 2-pyrrolidon                                                         | 40,00     |
| polyvinylpyrrolidon, K-17                                            | 5,00      |
| hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu                                 | 0,44      |
| 2-aminoethanol                                                       | 0,17      |
| voda q. s.                                                           | na 100 ml |

Smíchá se 2-pyrrolidon s vodou, přidá se polyvinylpyrrolidon a reakční směs se míchá až do rozpuštění. Potom se postupuje obdobně jako v příkladu 1.

Výsledný produkt, obsahující 200 mg/ml oxytetracyklinové aktivity, má viskozitu  $23 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  při  $25^\circ\text{C}$ .

Snášitelnost s tkání je přijatelná, hladina v krvi je po subkutánní a intramuskulární injekci vyhovující.

Použije-li se místo hořečnaté soli formaldehydsulfoxylátu 1 g sodné soli formaldehydsulfoxylátu, vzniká produkt podobný výše uvedenému.

#### Příklad 3

Další roztok s obsahem 25 mg/ml oxytetracyklinu se připraví postupem podle příkladu 1.

|                                                                                    | g/100 ml  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma/\text{mg} + 5\%$ na zestárnutí) | 2,831     |
| oxid hořečnatý                                                                     | 0,245     |
| 2-pyrrolidon                                                                       | 10,00     |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00      |
| 2-aminoethanol                                                                     | 0,012     |
| voda q. s.                                                                         | na 100 ml |

Viskozita činí  $2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  při  $25^\circ\text{C}$ .

#### Příklad 4

Dále uvedený roztok s obsahem 50 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví použitím postupu popsaného v příkladu 1.

|                                                                                    | g/100 ml  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma/\text{mg} + 5\%$ na zestárnutí) | 5,662     |
| oxid hořečnatý                                                                     | 0,490     |
| 2-pyrrolidon                                                                       | 20,00     |
| sodná sůl                                                                          |           |
| formaldehydsulfoxylátu                                                             | 1,00      |
| 2-aminoethanol                                                                     | 0,065     |
| voda q. s.                                                                         | na 100 ml |

Viskozita přípravku činí  $2,5 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  při  $25^\circ\text{C}$ .

#### Příklad 5

Roztok obsahující 100 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 1.

|                                                                                    | g/100 ml |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma/\text{mg} + 5\%$ na zestárnutí) | 11,325   |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| oxid hořečnatý                   | 0,480     |
| 2-pyrrolidon                     | 35,00     |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu | 1,00      |
| vodná sůl q. s.                  | na 100 ml |

Viskozita roztoku činí za teploty  $25^\circ\text{C}$   $3,0 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

#### Příklad 6

Další roztok s obsahem 200 mg/ml oxytetracyklinové účinnosti se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 2.

|                                                                                    | g/100 ml  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma/\text{mg} + 5\%$ na zestárnutí) | 22,65     |
| oxid hořečnatý                                                                     | 1,421     |
| 2-pyrrolidon                                                                       | 40,00     |
| polyvinylpyrrolidon, K-30                                                          | 5,00      |
| hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu                                               | 0,44      |
| 2-aminoethanol                                                                     | 0,50      |
| voda q. s.                                                                         | na 100 ml |

Viskozita roztoku činí za teploty  $25^\circ\text{C}$   $5,0 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

#### Příklad 7

Roztok s obsahem 200 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 2.

|                                                                                                      | g/100 ml  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| oxytetracyklin jako hydrochlorid (přepočteno na účinnost 905 $\gamma/\text{mg} + 5\%$ na zestárnutí) | 23,20     |
| oxid hořečnatý                                                                                       | 1,921     |
| 2-pyrrolidon                                                                                         | 40,00     |
| polyvinylpyrrolidon, K-17                                                                            | 5,00      |
| hořečnatá sůl                                                                                        |           |
| formaldehydsulfoxylátu                                                                               | 0,44      |
| 2-aminoethanol                                                                                       | 3,84      |
| voda q. s.                                                                                           | na 100 ml |

Viskozita roztoku za teploty  $25^\circ\text{C}$ :  $45 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

#### Příklad 8

Roztok s obsahem 200 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 2.

|                                                                                    | g/100 ml |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma/\text{mg} + 5\%$ na zestárnutí) | 22,65    |

|                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| hexahydrát chloridu       |                   |
| hořečnatého               | 9,668             |
| 2-pyrrolidon              | 40,00             |
| polyvinylpyrrolidon, K-17 | 5,00              |
| hořečnatá sůl             |                   |
| formaldehydsulfoxylátu    | 0,44              |
| 2-aminoethanol            | 0,88              |
| voda q. s.                | doplnit na 100 ml |

Viskozita roztoku za teploty 25 °C:  $35 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

## Příklad 9

Dále uvedený roztok s obsahem 200 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví použitím postupu z příkladu 1.

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                              | g/100 ml  |
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 22,65     |
| tetrahydrát octanu                                                           |           |
| hořečnatého                                                                  | 10,021    |
| 2-pyrrolidon                                                                 | 40,00     |
| sodná sůl                                                                    |           |
| formaldehydsulfoxylátu                                                       | 1,00      |
| 2-aminoethanol                                                               | 0,76      |
| voda q. s.                                                                   | ad 100 ml |

Viskozita roztoku při 25 °C činí  $33 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

## Příklad 10

Roztok s obsahem 300 mg/ml oxytetracyklinové účinnosti se připraví za použití postupu, popsaného v příkladu 1.

|                                                                              |                   |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                              | g/100 ml          |
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 22,975            |
| oxid hořečnatý                                                               | 2,94              |
| 2-pyrrolidon                                                                 | 50,00             |
| sodná sůl formaldehyd-sulfoxylátu                                            | 1,00              |
| voda, q. s.                                                                  | doplnit na 100 ml |

Viskozita roztoku za teploty 25 °C činí  $70 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

## Příklad 11

Roztok s obsahem 350 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví použitím postupu popsaného v příkladu 1.

|                                                                              |          |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                                              | g/100 ml |
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 39,597   |
| oxid hořečnatý                                                               | 3,43     |
| 2-pyrrolidon                                                                 | 50,00    |

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| sodná sůl              |           |
| formaldehydsulfoxylátu | 1,00      |
| voda q. s.             | na 100 ml |

Viskozita při 25 °C:  $200 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

## Příklad 12

Roztok s obsahem 400 mg/ml oxytetracyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 1.

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                              | g/100 ml  |
| oxytetracyklin (přepočteno na účinnost 927 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 45,30     |
| oxid hořečnatý                                                               | 3,92      |
| 2-pyrrolidon                                                                 | 50,00     |
| sodná sůl                                                                    |           |
| formaldehydsulfoxylátu                                                       | 1,00      |
| voda q. s.                                                                   | na 100 ml |

Viskozita při 25 °C:  $785 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .

## Příklad 13

Další roztok s obsahem 100 mg/ml doxycyklinové aktivity se připraví z těchto složek:

|                                                                          |                   |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                          | g/100 ml          |
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 11,29             |
| oxid hořečnatý                                                           | 1,921             |
| 2-pyrrolidon                                                             | 50,00             |
| sodná sůl                                                                |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková, pH upravit na 7,3                 |                   |
| voda q. s.                                                               | doplnit na 100 ml |

Smíchá se 2-pyrrolidon s vodou, roztok se vyhřeje přibližně na 50 °C a za míchání se v roztoku rozpustí sodná sůl formaldehydsulfoxylátu. Potom se do roztoku rozmíchá oxid hořečnatý a přidává se pomalu za míchání a úpravy pH přidáváním koncentrované kyseliny chlorovodíkové doxycyklin, načež se teplota vzniklého roztoku nechá klesnout na 20 °C, hodnota pH se znovu upraví na 7,3 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok se posléze doplní na objem přidáním vody.

Podobné roztoky je rovněž možno připravit tak, že se hodnota pH upraví na 5,0 a 6,5 v tom kterém případě.

## Příklad 14

Dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml doxycyklinové aktivity se připraví za použití postupu z příkladu 13.

|                                                                          | g/100 ml |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 11,29    |
| oxid hořečnatý                                                           | 1,921    |
| 2-pyrrolidon                                                             | 40,00    |
| sodná sůl                                                                |          |
| formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00     |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |          |
| pH upravit na 7,2                                                        |          |
| voda, doplnit na                                                         | 100 ml   |

Podobný roztok je možno připravit s úpravou pH na 5,2.

#### Příklad 15

Další roztok s obsahem 200 mg/ml doxycyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 13.

|                                                                          | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 22,58             |
| oxid hořečnatý                                                           | 3,828             |
| 2-pyrrolidon                                                             | 50,00             |
| sodná sůl                                                                |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |                   |
| upravit pH na 7,2                                                        |                   |
| voda, q. s.                                                              | doplnit na 100 ml |

Roztok podobný výše uvedenému lze rovněž připravit za úpravy pH na hodnotu 5,2.

#### Příklad 16

Dále uvedený roztok, obsahující 200 mg/ml doxycyklinové účinnosti se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 13.

|                                                                          | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 22,58             |
| oxid hořečnatý                                                           | 3,828             |
| 2-pyrrolidon                                                             | 40,00             |
| sodná sůl                                                                |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |                   |
| upravit pH na 7,0                                                        |                   |
| voda, q. s.                                                              | doplnit na 100 ml |

#### Příklad 17

Dále uvedený roztok, obsahující 200 mg/ml doxycyklinové účinnosti, se připraví za použití postupu z příkladu 13.

|                                                                          | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 22,58             |
| oxid hořečnatý                                                           | 3,828             |
| 2-pyrrolidon                                                             | 30,00             |
| sodná sůl                                                                |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |                   |
| upravit pH na 5,8                                                        |                   |
| voda, q. s.                                                              | doplnit na 100 ml |

#### Příklad 18

Připraví se roztok dále uvedeného složení s obsahem 200 mg/ml doxycyklinové účinnosti:

|                                                                          | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 22,58             |
| oxid hořečnatý                                                           | 3,828             |
| 2-pyrrolidon                                                             | 40,00             |
| sodná sůl                                                                |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                   | 1,00              |
| polyvinylpyrrolidon, K-17                                                | 5,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |                   |
| upravit pH na 6,6                                                        |                   |
| voda, q. s.                                                              | doplnit na 100 ml |

2-Pyrrolidon se smíchá s vodou, přidá se polyvinylpyrrolidon a reakční směs se míchá až do rozpuštění. Dále se postupuje podle popisu z příkladu 13.

Podobný roztok se připraví za použití 30 g 2-pyrrolidonu místo 40 g.

#### Příklad 19

Dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml doxycyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 13.

|                                                                                        | g/100 ml          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid doxycyklinu (přepočteno na účinnost 850 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 12,353            |
| oxid hořečnatý                                                                         | 2,02              |
| 2-pyrrolidon                                                                           | 60,00             |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu                                                       | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                                 |                   |
| upravit pH na 7,2                                                                      |                   |
| voda, q. s.                                                                            | doplnit na 100 ml |

Podobné roztoky se mohou rovněž připravit za úpravy hodnoty pH na 6,5 nebo 5,0.

## Příklad 20

Dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml doxycyklinové aktivity se připraví za použití postupu popsaného v příkladě 13.

|                                                                          | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 11,29             |
| oxid hořečnatý                                                           | 0,059             |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu                                         | 1,00              |
| 2-pyrrolidon                                                             | 70,00             |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |                   |
| upravit pH na hodnotu 7,2                                                |                   |
| voda, q. s.                                                              | doplnit na 100 ml |

Podobné roztoky je možno rovněž připravit za úpravy pH na hodnotu 6,5 a 5,2.

## Příklad 21

Dále uvedený roztok s obsahem 10 mg/ml doxycyklinové účinnosti se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 13.

|                                                                          | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| doxycyklin (přepočteno na účinnost 930 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 1,129             |
| oxid hořečnatý                                                           | 0,206             |
| 2-pyrrolidon                                                             | 10,00             |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu                                         | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                   |                   |
| pH upravit na 6,7                                                        |                   |
| voda, q. s.                                                              | doplnit na 100 ml |

Podobný roztok se rovněž může připravit za úpravy pH na hodnotu 5.

## Příklad 22

Dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu se připraví z těchto složek:

|                                                                                                               | g/100 ml          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| tetracyklin (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 955 $\gamma$ /mg + 5 % nadbytek na zestárnutí) | 10,995            |
| oxid hořečnatý                                                                                                | 0,958             |
| 2-pyrrolidon                                                                                                  | 70,00             |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu                                                                              | 1,00              |
| polyvinylpyrrolidon K-17                                                                                      | 5,00              |
| monoethanolamin                                                                                               |                   |
| k úpravě pH na 8,5                                                                                            |                   |
| voda, q. s.                                                                                                   | doplnit na 100 ml |

Smíchá se 2-pyrrolidon s vodou, přidá se

polyvinylpyrrolidon a reakční směs se míchá až do rozpuštění. Potom se roztok vyhřeje přibližně na 50 °C, přidá se sodná sůl formaldehydsulfoxylátu a reakční směs se opět míchá do rozpuštění, v roztoku se suspenduje oxid hořečnatý a potom se za míchání pomalu přidává tetracyklin, až se získá čirý roztok. Ten se nechá ochladit na teplotu místnosti, a posléze se přidáním monoethanolaminu upraví hodnota pH na 8,5. Objem roztoku se doplní vodou na 100 ml.

Podobný roztok se připraví za použití 2-pyrrolidonu v množství 60,00 g/100 ml místo 70,00 g/100 ml.

## Příklad 23

Dále uvedený roztok s obsahem 50 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 22.

|                                                                                                      | g/100 ml          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| tetracyklin (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 955 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 5,496             |
| oxid hořečnatý                                                                                       | 0,479             |
| 2-pyrrolidon                                                                                         | 70,00             |
| sodná sůl formaldehydsulfoxylátu                                                                     | 1,00              |
| polyvinylpyrrolidon K-17                                                                             | 5,00              |
| monoethanolamin,                                                                                     |                   |
| upravit pH na 8,5                                                                                    |                   |
| voda, q. s.                                                                                          | doplnit na 100 ml |

Podobný roztok se dá připravit za použití 50,00 g 2-pyrrolidonu na 100 ml místo 70,00 gramů pyrrolidonu na 100 ml.

## Příklad 24

Dále uvedený roztok s obsahem 50 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu se připraví za použití postupu z příkladu 22.

|                                                                                                      | g/100 ml          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| tetracyklin (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 955 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 5,496             |
| oxid hořečnatý                                                                                       | 0,479             |
| 2-pyrrolidon                                                                                         | 60,00             |
| hořečnatá sůl formaldehydsulfoxylátu                                                                 | 0,44              |
| polyvinylpyrrolidon K-17                                                                             | 5,00              |
| monoethanolamin,                                                                                     |                   |
| upravit pH na 8,5                                                                                    |                   |
| voda, q. s.                                                                                          | doplnit na 100 ml |

## Příklad 25

Dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu se připraví za použití postupu popsaného v

příkladu 22, ale bez použití polyvinylpyrrolidonu.

|                                                                                                      | g/100 ml          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| tetracyklin (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 955 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 10,995            |
| oxid hořečnatý                                                                                       | 0,958             |
| 2-pyrrolidon                                                                                         | 60,00             |
| hořečnatá sůl                                                                                        |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                                               | 0,44              |
| monoethanolamin,                                                                                     |                   |
| upravit pH na 8,9                                                                                    |                   |
| voda, q. s.                                                                                          | doplnit na 100 ml |

Podobný roztok s obsahem 70,00 g/ml 2-pyrrolidonu za úpravy pH na hodnotu 8,8 byl připraven také.

#### Příklad 26

Dále uvedený roztok, obsahující 50 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu, se připraví za použití postupu z příkladu 25.

|                                                                                                      | g/100 ml          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| tetracyklin (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 955 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 5,496             |
| oxid hořečnatý                                                                                       | 0,479             |
| 2-pyrrolidon                                                                                         | 60,00             |
| hořečnatá sůl                                                                                        |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                                               | 0,44              |
| monoethanolamin,                                                                                     |                   |
| k úpravě pH na 8,8                                                                                   |                   |
| voda, q. s.                                                                                          | doplnit na 100 ml |

Podobný roztok s obsahem 70,00 g/ml 2-pyrrolidonu za úpravy pH na 8,7 byl rovněž připraven.

#### Příklad 27

Dále uvedený roztok, obsahující 100 mg/ml aktivity hydrochloridu tetracyklinu, byl připraven za použití postupu popsaného v příkladu 25.

|                                                                                                                    | g/100 ml          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid tetracyklinu (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 980 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 10,714            |
| oxid hořečnatý                                                                                                     | 0,939             |
| 2-pyrrolidon                                                                                                       | 60,00             |
| sodná sůl                                                                                                          |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                                                             | 1,00              |
| monoethanolamin                                                                                                    |                   |
| k úpravě pH na 8,5                                                                                                 |                   |
| voda, q. s.                                                                                                        | doplnit na 100 ml |

#### Příklad 28

Dále uvedený roztok s obsahem 10 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 26, ale s tím, že se pH roztoku upraví přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové.

|                                                                                                      | g/100 ml          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| tetracyklin (přepočteno na účinnost hydrochloridu tetracyklinu 955 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 1,099             |
| oxid hořečnatý                                                                                       | 0,096             |
| 2-pyrrolidon                                                                                         | 30,00             |
| sodná sůl                                                                                            |                   |
| formaldehydsulfoxylátu                                                                               | 1,00              |
| koncentrovaná kyselina chlorovodíková,                                                               |                   |
| pH upravit na 7,5                                                                                    |                   |
| voda, q. s.                                                                                          | doplnit na 100 ml |

Podobný roztok, jako je výše popisovaný, se připraví úpravou pH na 6,5 nebo 5,2, jak je to třeba.

#### Příklad 29

Připraví se dále uvedený roztok s obsahem hydrochloridu chlortetracyklinu 100 mg/ml:

|                                                                                                                              | g/100 ml          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid chlortetracyklinu (přepočteno na účinnost hydrochloridu chlortetracyklinu 950 $\gamma$ /mg + 5 % na zestárnutí) | 11,053            |
| chlorid vápenatý                                                                                                             | 4,96              |
| 2-pyrrolidon                                                                                                                 | 60,00             |
| monothioglycerol                                                                                                             | 1,00              |
| monoethanolamin,                                                                                                             |                   |
| pH upravit na 8,8                                                                                                            |                   |
| voda, q. s.                                                                                                                  | doplnit na 100 ml |

Smíchá se 2-pyrrolidon s vodou, roztok se vyhřeje přibližně na 50 °C, přidá se monothioglycerol a rozpustí se za míchání. Do roztoku se vmíchá chlorid vápenatý, a potom se přidává za míchání hydrochlorid chlortetracyklinu, načež se pH zvýší přidáním monoethanolaminu, až se docílí vznik čirého roztoku. Ten se nechá ochladit na teplotu místnosti, načež se hodnota pH upraví na 8,8 přidáním monoethanolaminu. Roztok se potom doplní vodou na konečný objem.

Roztoky podobné těm, jak byly připraveny nahoře, se rovněž připravují za úpravy pH na hodnotu 8,0 a popřípadě 9,5, jak je to třeba.

## Příklad 30

Dále uvedený roztok, obsahující 1 ml 100 mg účinnosti hydrochloridu chlortetracyklinu, se připraví za použití postupu popsaneho v příkladu 29.

g/100 ml

|                                                                                                                                |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid tetracyklinu<br>(přepočteno na účinnost<br>hydrochloridu tetracyklinu<br>950 $\gamma$ /mg + 5 % na<br>zestárnutí) | 11,053            |
| chlorid vápenatý                                                                                                               | 9,92              |
| 2-pyrrolidon                                                                                                                   | 60,00             |
| monothioglycerol                                                                                                               | 1,00              |
| monoethanolamin,<br>upravit pH na 8,8<br>voda, q. s.                                                                           | doplnit na 100 ml |

Podobné roztoky, jako je výše uvedený, se dají připravit za úpravy pH na hodnotu 8,0 a 9,5.

## Příklad 31

Připraví se dále uvedený roztok s obsahem 50 mg/ml účinnosti hydrochloridu chlortetracyklinu.

g/100 ml

|                                                                                                                                          |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid chlortetracyklinu<br>(přepočteno na účinnost<br>hydrochloridu chlortetracyklinu<br>950 $\gamma$ /mg + 5 % na<br>zestárnutí) | 5,527             |
| chlorid vápenatý                                                                                                                         | 2,48              |
| 2-pyrrolidon                                                                                                                             | 50,00             |
| polyvinylpyrrolidon                                                                                                                      | 5,00              |
| monothioglycerol                                                                                                                         | 1,00              |
| monoethanolamin,<br>upravit pH na 8,8<br>voda, q. s.                                                                                     | doplnit na 100 ml |

Smíchá se 2-pyrrolidon s vodou, za míchání se přidá polyvinylpyrrolidon a reakční směs se míchá až do rozpuštění, načež se postupuje podle příkladu 29.

Podobné roztoky se dají připravit za úpravy pH na hodnotu 8,0 a 9,5.

## Příklad 32

Dále uvedený roztok s obsahem 200 mg/ml účinnosti hydrochloridu chlortetracyklinu se připraví za použití postupu z příkladu 29.

g/100 ml

hydrochlorid chlortetracyklinu  
(přepočteno na účinnost

hydrochloridu chlortetracyklinu

|                                                      |                         |
|------------------------------------------------------|-------------------------|
| 950 $\gamma$ /mg + 5 % na<br>zestárnutí)             | 22,106                  |
| chlorid vápenatý                                     | 9,92                    |
| 2-pyrrolidon                                         | 60,00                   |
| monothioglycerol                                     | 1,00                    |
| monoethanolamin,<br>upravit pH na 8,8<br>voda, q. s. | doplnit na objem 100 ml |

Podobné roztoky, jako je výše uvedený, se mohou rovněž připravit za úpravy pH na hodnotu 8,0 nebo 9,5.

## Příklad 33

Připraví se dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml aktivity hydrochloridu tetracyklinu za použití postupu popsaneho v příkladu 29.

g/100 ml

|                                                                                                                                     |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid tetracyklinu<br>(přepočteno na účinnost<br>hydrochloridu chlortetracyklinu<br>950 $\gamma$ /mg + 5 % na<br>zestárnutí) | 11,053            |
| chlorid vápenatý                                                                                                                    | 4,96              |
| 2-pyrrolidon                                                                                                                        | 70,00             |
| monothioglycerol                                                                                                                    | 1,00              |
| monoethanolamin,<br>upravit pH na 8,8<br>voda, q. s.                                                                                | doplnit na 100 ml |

Podobné roztoky, jako je výše uvedený, je možno připravit s úpravou pH na hodnotu 8,0 nebo 9,5.

## Příklad 34

Dále uvedený roztok s obsahem 100 mg/ml účinnosti hydrochloridu tetracyklinu se připraví za použití postupu popsaneho v příkladu 31.

g/100 ml

|                                                                                                                                          |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| hydrochlorid chlortetracyklinu<br>(přepočteno na účinnost<br>hydrochloridu chlortetracyklinu<br>950 $\gamma$ /mg + 5 % na<br>zestárnutí) | 11,053            |
| chlorid vápenatý                                                                                                                         | 4,96              |
| 2-pyrrolidon                                                                                                                             | 60,00             |
| polyvinylpyrrolidon                                                                                                                      | 5,00              |
| monothioglycerol                                                                                                                         | 1,00              |
| monoethanolamin,<br>upravit pH na 8,8<br>voda, q. s.                                                                                     | doplnit na 100 ml |

Podobné roztoky, jako je výše uvedený, je možno připravit s úpravou pH na hodnotu 8,0 nebo 9,5.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby stabilního antibiotického prostředku, vyznačující se tím, že se rozpustí při teplotě 50 až 75 °C tetracyklinové antibiotikum a farmaceuticky vhodná sloučenina kovů alkalických zemin a popřípadě ještě 1 až 7 hmotnostních % polyvinylpyrrolidonu s průměrnou molekulární hmotností 5000 až 100 000 ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu s případnou úpravou pH k získání roztoku, přičemž ve směsi antibiotika a sloučeniny kovů alkalických zemin se užívá 1 až 40 hmotnostních % oxytetracyklinu a 0,8 až 1,3 molárního podílu sloučeniny hořčíku nebo 1 až 25 hmotnostních % doxycyklinu a 1,8 až 2,2 molárního podílu hořečnaté sloučeniny nebo 1 až 15 hmotnostních % tetracyklinu a 0,8 až 1,3 hmotnostního podílu sloučeniny hořčíku, nebo 5 až 20 hmotnostních % chlortetracyklinu a 2 až 4 molární podíly vápenaté sloučeniny, ve stejném podílu je možno užít i farmaceuticky vhodnou adiční sůl uvedených antibiotik s kyselinou, hodnota pH se pohybuje v rozmezí 7,5 až 9,5 v případě použití oxytetracyklinu a tetracyklinu, 3 až 7,5 v případě doxycyklinu a 8 až 10 v případě chlortetracyklinu, a 2-pyrrolidon se užije v koncentraci 10 až 50 hmotnostních % prostředku v případě použití chlortetracyklinu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se rozpustí ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu 1 až 40 hmotnostních % oxytetracyklinu nebo farmaceuticky vhodné adiční soli uvedené látky s kyselinou, a od 0,8 do 1,3 molárního podílu přepočteno na použitý oxytetracyklin, rozpustné a farmaceuticky vhodné sloučeniny hořčíku, načež se popřípadě upraví hodnota pH do rozmezí 7,5 až 9,5, a 2-pyrrolidon se použije v koncentraci od 10 do 50 hmotnostních %, přepočteno na hmotnost prostředku.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se rozpustí ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu od 1 do 25 hmotnostních % doxycyklinu nebo farmaceuticky vhodné adiční soli této látky s kyselinou a od 1,8 do 2,2 molárního podílu, přepočteno na použitý doxycylin, rozpustné farmaceuticky vhodné sloučeniny hořčíku, načež se hodnota pH popřípadě upraví do rozmezí 3 až 7,5 a 2-pyrrolidon se použije v koncentraci 10 až 70 hmotnostních %, přepočteno na hmotnost prostředku.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu rozpustí 1 až 15 hmotnostních % tetracyklinu nebo farmaceuticky vhodné adiční soli uvedené sloučeniny s kyselinou a od 0,8 až do 1,3 molárního podílu, přepočteno na tetracyklin, farmaceuticky vhodné sloučeniny hořčíku, načež se pH popřípadě upraví do rozmezí hodnot 7,5 až 9,5, a uvedený 2-pyrrolidon se použije v koncentraci 10 až 70 hmotnostních %, přepočteno na hmotnost prostředku.

5. Způsob podle bodů 2 až 4, vyznačující se tím, že se jako sloučenina hořčíku používá oxid hořečnatý.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve vodném roztoku 2-pyrrolidonu rozpustí 5 až 20 hmotnostních % chlortetracyklinu nebo odpovídající farmaceuticky vhodné adiční soli uvedené látky s kyselinou a asi 2 až 4 molární podíly, přepočteno na chlortetracyklin, farmaceuticky vhodné sloučeniny vápníku, načež se popřípadě upraví hodnota pH do rozmezí 8 až 10, a 2-pyrrolidon se použije v koncentraci 50 až 70 hmotnostních %, přepočteno na hmotnost prostředku.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako sloučenina vápníku používá chlorid vápenatý.