(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801196 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 801196

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
A61K 31/65

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.04.1978**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.04.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.04.1977 US 791,627

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Pfizer Inc.,** 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Armstrong, William Wellesley,** United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä antibioottikoostumuksen valmistamiseksi.
Förfarande för framställning av en antibiotikumkomposition.

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **781300**

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, Yhdysvallat

stabiilin doksisykliinin vesiliuoksen

Menetelmä ~~antibioottikoostumuksen~~ valmistamiseksi - Förfarande för framställning av en antibiotikumkomposition

Erotettu jakamalla patenttihakemuksesta nro 781300

Keksintö koskee menetelmää farmaseuttiseen käyttöön soveltuvan antibioottikoostumuksen valmistamiseksi. Aivan erityisesti se koskee menetelmää kaprolaktaamia tai 2-piperidonia sisältävän doksisykliinin vesiliuoksen valmistamiseksi.

US-patentti nro 3 957 980 esittää tietoja injektoitavista doksisykliinin liuoksista, joissa on noin 1-10 paino-% doksisykliiniä sekä noin 3-8 mooliosuutta fosfaattisuolaa, joko fosforihapon suolaa, natrium- tai kaliumortofosfaattia, metafosfaattia, pyrofosfaattia, tripolyfosfaattia tai heksametafosfaattia ja noin 3-8 mooliosuutta farmaseuttisesti hyväksyttävää magnesiumsuolaa, joka liukenee mainittuun vettä sisältävään farmaseuttiseen koostumukseen, kun mainitun koostumuksen pH-arvo on alueella 1 - 3,5.

US-patentti nro 3 674 859 esittää tietoja doksisykliinin 1-15-%:isista vesiliuoksista, joissa on noin 1-15 % doksisykliiniä

ja noin 5-40 paino-% polyvinyylipyrrolidonia, jonka molekyylipaino on noin 10 000 - 6 0 000, mainitun koostumuksen pH-arvon ollessa noin 5-8 alueella.

US-patentti nro 2 980 584 esittää tietoja oksitetrasykliini-metallikompleksien parenteraalisista vesiliuoksista, jotka sisältävät 25-80 % etikka- tai maitohapon karboksiamidia, kuten N,N-dimetyyliasetamidia ja N-(β-hydroksietyyli)laktamidia pH-alueella 8,5 - 9,5. On esitetty konsentraatioita 10-100 mg/ml koskevat tiedot.

US-patentti nro 2 990 331 esittää tietoja parenteraalisista oksitetrasykliinin hydrokloridin ja tetrasykliinin hydrokloridin liuoksista, joiden konsentraatio on noin 50 mg/ml ja pH-arvo 5-7 ja jotka sisältävät magnesiumioneja, alkalista bisulfiittia ja karboksyylihappoamidia, kuten maitohappohydroksietyyliamidia.

US-patentti nro 3 062 717 esittää tietoja parenteraalisista tetrasykliinin kalsiumkompleksien liuoksista, jotka sisältävät 35-80 % etikka- tai maitohapon amidia, kuten N,N-dimetyyliasetamidia tai N-(β-hydroksietyyli)laktamidia pH:ssa 7 - 9,5. On esitetty konsentraatioita 10-100 mg/ml koskevat tiedot.

US-patentti nro 3 557 280 esittää tietoja oksitetrasykliinin vesiliuoksista, joissa on 1-20 % oksitetrasykliiniä, magnesiumyhdiste ja polyvinyylipyrrolidonia, 7,5 - 25 %, pH:ssa 8,0 - 9,5.

Belgialainen patentti nro 825 656 esittää tietoja oksitetrasykliinin vesiliuoksista, jotka sisältävät 4-11 % oksitetrasykliiniä, 20-30 % polyetyleeniglykolia, kuten polyetyleeniglykolia 400, magnesiumyhdistettä ja 0,10 - 0,35 % puskuria, kuten tris(hydroksimetyyli)-aminometaania pH:ssa 8-9.

Ranskalainen patenttijulkaisu nro 2 258 187 esittää tietoja oksitetrasykliiniliuoksista, joissa on oksitetrasykliiniä 50 mg/ml, 5 - 7,49 % polyvinyylipyrrolidonia ja aina 24,9 %:iin saakka happoamidia, jossa hiiliatomien luku on 1-6, kuten dimetyyliasetamidia, pH:ssa 8 - 9,5.

US-patentti nro 4 018 889 esittää tietoja oksitetrasykliini-liuoksista, jotka sisältävät 1-40 % oksitetrasykliiniä vesiliuottimessa, jossa on noin 10-50 paino-% 2-pyrrolidonia, noin 0,8 - 1,3 mooliosuutta farmaseuttisesti hyväksyttävää magnesiumyhdistettä, joka liukenee mainittuun liuokseen, mainitun liuoksen pH:n ollessa alueella noin 7,5 - 9,5.

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä stabiilin, suuren tehon omaavan antibioottikoostumuksen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että 5-20 % paino/tilav. doksisykliiniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, 1,8 - 2,2 mooliosuutta farmaseuttisesti hyväksyttävää magnesiumyhdistettä, laskettuna doksisykliinistä, ja haluttaessa 1-7 % paino/tilav. polyvinyylipyrrolidonia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 5 000 - 100 000, liuotetaan vesipitoiseen kaprolaktaamiin tai 2-piperidoniin, jonka määrä on 50-70 % paino/tilav., ja pH säädetään tarvittaessa välille 3 - 7,5 liuoksen saamiseksi.

Kaprolaktaami tai 2-piperidoni ovat koostumuksessa käytetyn doksisykliiniantibiootin lisäliuottimia.

Kaprolaktaami on toiselta nimeltään heksahydro-2H-atsepin-2-oni, 2-kaprolaktaami; 2-oksoheksametyleeni-imiini; 2-ketoheksametyleeni-imiini ja aminokapronilaktaami. Suun kautta annettuna sen LD_{50} on rotilla 1,66 g/kg ja intraperitoneaalisesti injektoituna hiirillä 590 mg/kg.

2-piperidoni tunnetaan myös 5-aminovaleriaanahapon laktaamina sekä δ-valerolaktaamina. Suun kautta annettuna sen LD_{50} on rotilla 6,4 g/kg.

Kun käytetään yllä mainittuja liuottimia, on mahdollista käyttää minimitilavuutta annosta kohti ja erinomainen injektoitavuus johtuu tuloksena olevan koostumuksen alhaisesta viskositeetista.

Doksisykliiniä käytetään laajalti tetrasykliinityyppisenä antibiootina, joka on hyvin tehokas, ja jolla on erittäin hyvä puoliintumisaika. Sitä on yksityiskohtaisesti kuvattu US-patentissa nro 3 200 149, jossa sen kemiallinen nimi on α-6-deoksi-5-oksi-tetrasykliini. Doksisykliinin sopivana pidetty konsentraatio keksinnön liuoksissa, kun se on vapaan emäksen tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa, on yleensä 1-25 paino-% kokonaismäärästä. Vapaa emäs on parempana pidetty muoto ja sen erityisen sopiva konsentraatio on noin 5-20 % paino/tilav., mieluiten noin 10-20 % paino/tilav.

Esimerkkejä sopivista doksisykliinin happoadditiosuoloista, joita voidaan käyttää, ovat sellaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi ja sulfaatti. Kuitenkin parempana pidetty happoadditiosuola on doksisykliinikloridi esim. doksisykliinihyklaatin muodossa, joka on doksisykliinihydrokloridihemietanolaattihemihydraatti.

Magnesiumionit liittyvät liuoksessa doksisykliiniin muodostaen magnesium-doksisykliinikelaatteja. Magnesiumoksidi on sopiva ja hyvä magnesium-ionien lähde, mutta muut keksinnön tarkoitukseen käyttökelpoiset magnesiumyhdisteet ovat magnesiumkloridi, magnesiumasetaatti ja magnesiumsulfaatti. Magnesiumin moolisuhde doksisykliiniin näissä koostumuksissa on mieluummin 1,8 - 2,2.

Kaprolaktaami tai 2-piperidoni on läsnä doksikoliinin lisäliuottimena, mieluummin sen konsentraatio on 50-60 paino/tilav.-%, pH-arvo, jos on tarpeellista, säädetään mieluummin 3,5 - 7,5:ksi. pH voidaan säätää farmaseuttisesti hyväksyttävällä hapolla, kuten suolahapolla tai orgaanisen emäksen, kuten etanoliamiinin avulla.

Keksinnön mukaisesti valmistettu doksisykliinikoostumus voidaan helposti ruiskuttaa laajalla lämpötila-alueella ja niille on ominaista hyvä fysikaalinen ja kemiallinen stabiliteetti.

Tämän hyvin tehokkaan doksisykliiniantibioottikoostumuksen käyttö vähentää injektioiden määrää, joka on annettava suurille eläimille, kuten nuorille härille, jotta saadaan tehokas annos.

Tämän koostumuksen alkuperäinen käyttö tapahtuu parenteraalisena koostumuksena, mutta uutta koostumusta voidaan käyttää myös paikallisesti tai oraalisesti.

Polyvinyylipyrrolidonin molekyylipaino on noin 5 000:n ja 100 000:n välillä (K-12:sta 30:een) ja konsentraatio koostumuksessa voi olla noin 1-7 paino-%. Tämän keksinnön suhteen parempana pidetty polyvinyylipyrrolidoni on molekyyliapinoltaan noin 10 000 - 17 000 (jossa K-arvo = 17). Se on läsnä osittain lisäliuottimena ja voi parantaa kudoksen sietokykyä.

Valinnaisten lisäliuottimien, sellaisten aineiden, kuten propyleeniglykoli, polyetyleeniglykolit ja glyseroliformaali, konsentraatio saattaa olla aina 25 paino/tilav.-%.

Terapeuttisessa käytössä liuoksen stabilisuus vielä lisääntyy, kun käytetään antioksidantteja, kuten natrium- tai magnesiumformaldehydisulfoksilaattia ja monotioglyserolia noin 0,01 - 1,0 paino-%.

Keksinnön mukaisesti koostumus valmistetaan mieluummin sekoittamalla kaprolaktaamia ja 2-piperidonia veden kanssa 50°C:ssa ja lisäämällä antioksidanttia. Magnesiumyhdiste lisätään sen jälkeen, ja antibiootti lisätään hitaasti sekoittaen, kunnes muodostuu

kirkas liuos. pH säädetään sitten halutulle alueelle. Jos käytetään polyvinyylipyrrolidonia tai valinnaista lisäliuotinta, ne lisätään veteen samanaikaisesti, kun kaprolaktaamia tai 2-piperidonia sekoitetaan.

Esimerkki 1

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	5,47
Magnesiumoksidi	1,00
Kaprolaktaami	60,00
Monitioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	1,90
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Kaprolaktaami liuotettiin veteen. Liuos lämmitettiin noin 50°C:seen ja lisättiin monitioglyseroli ja liuotettiin sekoittaen. Magnesiumoksidi lisättiin ja lietettiin liuokseen. Doksisykliini lisättiin sekoittaen. Lisäämällä konsentroitua suolahappoa, laskettiin pH:a, kunnes tapahtui liukeneminen, ja pH säädettiin lopuksi 5,2:ksi. Liuos laimennettiin vedellä haluttuun tilavuuteen.

Yllä mainitun liuoksen, jossa oli aktiivista doksisykliiniä 50 mg/ml, viskositeetti oli 17 mm^2/s 25°C:ssa.

Valmistettiin verrattavissa oleva liuos säätämällä pH 7,2:ksi.

Esimerkki 2

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä, valmistettiin käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua menetelmää.

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	10,93
Magnesiumoksidi	1,99
Kaprolaktaami	40,00
Monitioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	3,80
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 19 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 3

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 200 mg/ml, valmistettiin käyttämällä esimerkissä 1 kuvattua menetelmää.

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/ml tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	21,85
Magnesiumoksidi	3,99
Kaprolaktaami	60,00
Monotioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	7,30
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 41 mm^2/s 25°C:ssa.

Korvaamalla monotioglyseroli 0,30 g:lla natriumformaldehydisulfoksylaattia tai magnesiumformaldehydisulfoksylaattia, saatiin yllä kuvatun tuotteen kaltainen tuote.

Esimerkki 4

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	10,93
Magnesiumoksidi	0,67
Magnesiumkloridiheksahydraatti	6,30
Kaprolaktaami	60,00
Polyvinyylipyrrolidoni, K-17	5,00
Mokotioglyseroli	10,00
Konsentroitu suolahappo	1,00
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Kaprolaktaami ja polyvinyylipyrrolidoni liuotettiin veteen. Liuos lämmitettiin 50°C:seen ja monotioglyseroli lisättiin ja liuotettiin. Magnesiumkloridi ja magnesiumoksidi lisättiin sekoittaen. Doksisykliini lisättiin hitaasti sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan, ja pH säädettiin suolahapolla 5,2:ksi. Liuos laimennettiin haluttuun tilavuuteen vedellä.

Yllä esitetyn liuoksen, joka sisälsi 100 mg/ml aktiivista doksisykliiniä, viskositeetti oli 94 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 5

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 200 mg/ml, valmistettiin esimerkin 4 menetelmän mukaisesti.

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	21,85
Magnesiumoksidi	1,21
Magnesiumkloridiheksahydraatti	16,17
Kaprolaktaami	60,00
Polyvinyylipyrrolidoni, K-17	5,00
Monotioglyseroli	10,00
Konsentroitu suolahappo	0,30
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 1 500 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 6

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	10,93
Magnesiumoksidi	0,36
Magnesiumkloridiheksahydraatti	7,87
Kaprolaktaami	50,00
Propyleeniglykoli	25,00
Monotioglyseroli	10,00
Monoetanoliamiini	0,90
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Kaprolaktaami ja propyleeniglykoli lisättiin veteen ja sekoitettiin. Sen jälkeen meneteltiin, kuten esimerkissä 1, paitsi että pH säädettiin monoetanoliamiinilla.

Yllä esitetyn liuoksen, joka sisälsi aktiivista doksisykliinia 100 mg/ml, viskositeetti oli 56 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 7

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml, valmistettiin esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä.

	g/100 ml
Doksisykliinihyklaatti (850 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	12,35
Magnesiumoksidi	1,99
Kaprolaktaami	60,00
Polyvinyylipyrrolidoni, K-17	5,00
Konsentroitu suolahappo	2,50
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 55 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 8

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml, valmistettiin esimerkissä 6 kuvatulla menetelmällä.

	g/100 ml
Doksisykliinihyklaatti (850 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	12,35
Magnesiumoksidi	0,39
Magnesiumkloridiheksahydraatti	7,87
Kaprolaktaami	50,00
Propyleeniglykoli	25,00
Monoetanoliamiini	1,60
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 61 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 9

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	5,47
Mangesiumoksidi	1,00
2-piperidoni	60,00
Monotioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	1,90
Vesi q.s.	100 ml:ksi

2-piperidoni liuotettiin veteen. Liuos lämmitettiin noin 50°C:seen ja monotioglyseroli lisättiin ja liuotettiin sekoittaen. pH:ta laskettiin lisäämällä konsentroitua suolahappoa, kunnes liukeneminen tapahtui ja lopuksi pH säädettiin 5,2:ksi. Liuos säädettiin sitten haluttuun tilavuuteen vedellä.

Yllä esitetyn liuoksen, joka sisälsi aktiivista doksisykliiniä 50 mg/ml, viskositeetti oli 9,5 mm^2/s 25°C:ssa.

Yllä esitettyyn liuokseen verrattavissa oleva liuos valmistettiin säätämällä pH 7,2:ksi.

Esimerkki 10

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml valmistettiin esimerkissä 9 kuvatulla menetelmällä.

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	10,93
Magnesiumoksidi	1,99
2-piperidoni	40,00
Monotioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	3,80
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 8,5 mm^2/s 25°C:ssa.

Yllä esitetyn liuoksen kanssa verrattavissa olevat liuokset valmistettiin säätämällä niiden pH vastaavasti 4,2:ksi ja 3,5:ksi.

Esimerkki 11

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 200 mg/ml, valmistettiin esimerkissä 9 kuvatulla menetelmällä.

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/ml tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	21,85
Magnesiumoksidi	3,99
2-piperidoni	60,00
Monotioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	7,30
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 29 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 12

	g/100 ml
Doksisyliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	10,93
Magnesiumoksidi	0,67
Magnesiumkloridiheksahydraatti	6,30
2-piperidoni	5,00
Monotioglyseroli	1,00
Konsentroitu suolahappo	1,00
Vesi q.s.	100 ml:ksi

2-piperidoni ja polyvinyylipyrrolidoni liuotettiin veteen. Liuos lämmitettiin 50°C:seen ja monotioglyseroli lisättiin ja liuotettiin. Lisättiin sekoittaen magnesiumkloridi ja magnesiumoksidi. Doksisykliini lisättiin hitaasti sekoittaen, kunnes liukeneminen tapahtui. Liuos sai jäähtyä huoneen lämpötilaan, ja pH säädettiin 5,2:ksi suolahapolla. Liuos laimennettiin sitten vedellä haluttuun tilavuuteen.

Yllä mainitun liuoksen, joka sisälsi aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml, viskositeetti oli 72 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 13

Seuraava liuos, joka sisälsi aktiivista doksisykliiniä 200 mg/ml, valmistettiin esimerkissä 12 kuvatulla menetelmällä.

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	21,85
Magnesiumoksidi	1,21
Magnesiumkloridiheksahydraatti	16,17
2-piperidoni	60,00
Polyvinyylipyrrolidoni, K-17	5,00
Monotioglyseroli	1,00
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 780 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 14

	g/100 ml
Doksisykliini (960 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	10,93
Magnesiumoksidi	0,36
Magnesiumkloridiheksahydraatti	7,87
2-piperidoni	50,00
Propyleeniglykoli	25,00
Monotioglyseroli	1,00
Monoetanoliamiini	0,90
Vesi q.s.	100 ml:ksi

2-piperidoni ja propyleeniglykoli liuotettiin veteen. Sen jälkeen meneteltiin esimerkissä 12 kuvatulla tavalla, paitsi että pH säädettiin monoetanoliamiinilla.

Yllä esitetyn liuoksen, joka sisälsi aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml, viskositeetti oli 25 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 15

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml, valmistettiin käyttämällä esimerkissä 12 kuvattua menetelmää.

	g/100 ml
Doksisykliinihyklaatti (850 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella)	12,35
Magnesiumoksidi	1,99
2-piperidoni	60,00
Polyvinyylipyrrolidoni, K-17	5,00
Konsentroitu suolahappo	2,50
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 27 mm^2/s 25°C:ssa.

Esimerkki 16

Seuraava liuos, joka sisältää aktiivista doksisykliiniä 100 mg/ml, valmistettiin käyttämällä esimerkissä 14 kuvattuja menetelmiä.

	g/100 ml
Doksisykliinisyklaatti (850 µg/mg tehokkuuden plus 5 % yli-iän perusteella	12,35
Mangesiumoksidi	0,39
Magnesiumkloridiheksahydraatti	7,87
2-piperidoni	50,00
Propyleeniglykoli	25,00
Monoetanoliamiini	1,60
Vesi q.s.	100 ml:ksi

Viskositeetti oli 59 mm^2/s 25°C:ssa.

Korvaamalla monotioglyseroli 0,20 g:lla natriumformaldehydisulfoksylaattia tai magnesiumformaldehydisulfoksylaattia, muodostui samanlaisia tuotteita.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä stabiilin, suuren tehon omaavan antibioottikoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 5-20 % paino/tilav. doksisykliiniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, 1,8 - 2,2 mooliosuutta farmaseuttisesti hyväksyttävää magnesiumyhdistettä, laskettuna doksisykliinistä, ja haluttaessa 1-7 % paino/tilav. polyvinyylipyrrolidonia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 5 000 - 100 000, liuotettiin vesipitoiseen kaprolaktaamiin tai 2-piperidoniin, jonka määrä on 50-70 % paino/tilav., ja pH säädetään tarvittaessa välille 3 - 7,5 liuoksen saamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että magnesiumyhdiste on magnesiumoksidi.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en stabil antibiotikumkomposition med hög effekt, k ä n n e t e c k n a t därav, att 5-20 % vikt/volym doxicyklin eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, 1,8 - 2,2 moldelar av en farmaceutiskt godtagbar magnesiumförening, beräknat på doxicyklinen, och om så önskas 1-7 % vikt/volym polyvinylpyrrolidon, vars medelmolekylvikt är 5 000 - 100 000, löses i vattenhaltig kaprolaktam eller 2-piperidon, vars mängd är 50-70 % vikt/volym, och pH inställs vid behov till 3 - 7,5 för erhållandet av en lösning.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att magnesiumföreningen är magnesiumoxid.



Missing part

Hak.n:o 801196

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 56116 (A61K 31/65)
P 57881 (A61K 31/65)

CH

DE P 673500 (30h/2)

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4018889 (A61K 31/79)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus