

Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8002176

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 Oxytetracyclinepreparaten.**
- ⑤1 Int.Cl³.: A61K31/65.**
- ⑦1 Aanvrager: Pfizer Inc. te New York.**
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.**

- ②1 Aanvraag Nr. 8002176.**
- ②2 Ingediend 15 april 1980.**
- ③2 Voorrang vanaf 16 april 1979.**
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).**
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 30419 .**
- ②3 --**
- ⑥1 --**
- ⑥2 --**

- ④3 Ter inzage gelegd 20 oktober 1980.**

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Oxytetracyclinepreparaten.

De uitvinding heeft betrekking op antibiotische preparaten, geschikt voor farmaceutisch gebruik. De uitvinding heeft met name betrekking op gemengde magnesium-calcium oxytetracyclinechelaten in waterige 2-pyrrolidon-oplossing.

5 Het Amerikaanse octrooischrift 4.018.899 beschrijft oxytetracycline-oplossingen in water, die 2-pyrrolidon als mede-oplosmiddel bevatten. Het oxytetracycline is als magnesiumchelaat aanwezig.

10 Het Amerikaanse octrooischrift 3.017.323 beschrijft oxytetracycline in waterige glycoloplossingen, die calcium en magnesium bevatten. Men gebruikt een calcium:magnesium:oxytetracycline-verhouding van 1:1:3.

15 Het Amerikaanse octrooischrift 3.929.989 beschrijft suspensies van een calcium-magnesium-oxytetracycline-complex met een molverhouding van gebonden calcium en magnesium tot oxytetracycline van 4 tot 1 in waterige propaandiol-1,2.

20 Er werd nu gevonden, dat men stabiele, heldere oxytetracycline-oplossingen van grote potentie, die een langdurige bloedspiegel opwekken, kan verkrijgen met een nieuw farmaceutisch preparaat, dat een oplossing in water van 20 tot 30 gew.% oxytetracycline, 0,8 tot 0,95 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline, magnesiumoxyde, 0,15 tot 0,3 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline, farmaceutisch aanvaardbare calciumverbinding, die in de oplossing oplosbaar is en
25 40 tot 60 gew.% 2-pyrrolidon bevat, welk preparaat een pH van 7,5 tot 9,5 heeft.

Oxytetracycline, het therapeutisch actieve bestanddeel van de uitvinding, is een algemeen gebruikt antibioticum

van het tetracycline-type. Het wordt in het bijzonder beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.516.081. Een doeltreffend concentratiegebied voor oxytetracycline in de oplossingen van de uitvinding bedraagt in het algemeen 20 tot 30 gew.%, uitgedrukt als de vrije base. De voorkeursconcentratie bedraagt 20 tot 25 gew.%.

Magnesiumionen en calciumionen combineren met oxytetracycline in oplossing onder vorming van magnesium-calcium-oxytetracyclinechelaten. Magnesiumoxyde is de bron van magnesium-ionen en is aanwezig in een concentratie van 0,8 tot 0,95 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline. Calciumacetaat is een handzame en de voorkeur verdienende bron van calciumionen, maar men kan andere oplosbare, farmaceutisch aanvaardbare calciumverbindingen gebruiken als calciumlactaat en calciumpropionaat. De calciumverbinding is aanwezig in een concentratie van 0,15 tot 0,3 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline.

2-pyrrolidon is als mede-oplosmiddel aanwezig in een concentratie van 40 tot 60 gew.%. De voorkeursconcentratie bedraagt 50 tot 55 gew.%. 2-pyrrolidon is ook bekend als 2-pyrrolidinon, 2-oxopyrrolidine, α -ketopyrrolidon en 2-ketopyrrolidine. Het heeft een orale LD₅₀ van 8 g/kg bij de rat en van 3,8 g/kg bij intraperitoneale injectie bij de muis. Het gebruik van deze stof maakt een minimum volume per dosis en een uitstekende injecteerbaarheid mogelijk vanwege de geringe viscositeit van het verkregen preparaat.

Als eventueel bestanddeel kan er ook polyvinylpyrrolidon met een molecuulgewicht van 5000 tot 100.000 (K-12 tot 30) aanwezig zijn in een concentratie van 1 tot 15 gew.%. Het polyvinylpyrrolidon, dat bij de uitvinding de voorkeur verdient, is een produkt met een gemiddeld molecuulgewicht van 10.000 tot 17.000 (K-12 tot 17). Het is ook ten dele als mede-oplosmiddel aanwezig zijn en kan de weefseltolerantie verbeteren.

Als eventuele mede-oplosmiddelen kunnen propyleenglycol en glycerolformal in concentraties tot 15 gew.% aanwezig zijn.

De stabiliteit van deze oplossingen voor thera-

peutische toediening wordt nog verder verbeterd door gebruikmaking van antioxydanten als natrium- of magnesiumformaldehydesulfoxy-
laat en monothioglycerol in hoeveelheden van 0,01 tot 1 gew.%.
Men stelt de pH, indien nodig, in op 7,5

5 tot 9,5. De voorkeurs pH bedraagt 8,5 tot 9,0. Men kan de pH in-
stellen met organische basen als monoethanolamine, dimethylamino-
ethanol, dimethylamine, enz. Van deze verbindingen verdient mono-
ethanolamine de voorkeur.

Men kan de preparaten van de uitvinding gemakke-
10 lijk bereiden door de calciumverbinding in een gedeelte van het
water te vermengen en op te lossen. Daarna vermengt men het
2-pyrrolidon met het merendeel van het water en voegt, indien het
in het preparaat aanwezig moet zijn, polyvinylpyrrolidon toe en
lost op. Men verwarmt de oplossing op 45-75°C en voegt de anti-
15 oxydanten onder roeren toe. Men vermengt het magnesiumoxyde met
deze oplossing tot brij en voegt het oxytetracycline langzaam
onder roeren toe totdat een oplossing is verkregen. Daarna voegt
men de calciumverbinding in oplossing langzaam onder roeren aan de
20 magnesiumoxytetracycline-oplossing toe, totdat een heldere oplos-
sing is gevormd. Nadat de oplossing tot kamertemperatuur is afge-
koeld, stelt men de pH, indien nodig, in. Daarna brengt men de
oplossing met water op volume.

Deze preparaten zijn gemakkelijk over een groot
temperatuursgebied in een injectiespuit te gebruiken, hebben een
25 aanvaardbare tolerantie voor dierlijk weefsel en geven een thera-
peutische bloedspiegel gedurende een periode tot 15 dagen. Het
gemengde magnesium-calciumchelaat geeft bij injectie een geregel-
de hoeveelheid geprecipiteerd antibioticum, die als depot werkt
en een ongebruikelijk langdurige bloedspiegel teweeg brengt, die
30 bij gebruik van magnesiumchelaat alleen niet wordt verkregen.

Voorbeeld I

	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 $\mu\text{g}/\text{mg}$ plus 2 % extra)	<u>g/100 ml</u> 27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
	Calciumacetaat	1,931
5	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-17	5,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
	Monoethanolamine ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig	tot 100 ml
10	Men lostte het calciumacetaat in 10 ml water op. Men vermengde het 2-pyrrolidon met 30 ml water. Het polyvinylpyrrolidon werd toegevoegd en opgelost. Men verwarmde de oplossing op 45°C en voegde het natriumformaldehydesulfoxylaat toe en lostte het onder roeren op. Daarna vermengde men het magnesiumoxyde met de oplossing tot brij. Men voegde het oxytetracycline	
15	langzaam onder roeren toe totdat de oplossing was verkregen. Men voegde de calciumacetaatoplossing langzaam onder roeren toe aan de magnesiumoxytetracycline-oplossing totdat een heldere oplossing was gevormd. Daarna liet men de oplossing tot kamertemperatuur afkoelen en stelde de pH met monoethanolamine in op 8,5. Ver-	
20	volgens bracht men de oplossing met water op volume. Bovengenoemde oplossing, die 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oxytetracycline-activiteit bevatte had een viscositeit van 45 centistokes bij 25°C.	
25	<u>Voorbeeld II</u> Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oxytetracycline-activiteit bevatte.	
		<u>g/100 ml</u>
30	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 $\mu\text{g}/\text{mg}$ plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
	Calciumacetaat	1,931
	2-pyrrolidon	55,00
35	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
	Monoethanolamine ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 49 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld III

Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 300 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 µg/mg plus 2 % extra)	33,00
	Magnesiumoxyde	2,221
10	Calciumacetaat	2,111
	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaate	0,30
	Monoethanolamine ter instelling op pH 8,5	
15	Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 173 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld IV

Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 300 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 µg/mg plus 2 % extra)	33,00
	Magnesiumoxyde	2,221
25	Calciumacetaat	2,111
	2-pyrrolidon	55,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaate	0,30
	Monoethanolamine ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig tot	100 ml

30 De viscositeit bedroeg 138 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld V

Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I een oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 μ g/mg plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
5	Calciumacetaat	1,931
	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
	Monoethanolamine ter instelling op pH 8,5	
10	Water als nodig tot	100 ml
	De viscositeit bedroeg 69 centistokes bij 25°C.	

Voorbeeld VI

	Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit	
15	bevatte.	

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 μ g/mg plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
20	Calciumacetaat	3,379
	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
	Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
25	Water als nodig tot	100 ml
	De viscositeit bedroeg 72 centistokes bij 25°C.	

Voorbeeld VII

	Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit	
30	bevatte.	

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 μ g/mg plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	2,075
35	Calciumacetaat	1,931
	2-pyrrolidon	50,00

Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
Water als nodig tot	100 ml

5 De viscositeit bedroeg 58 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld VIII

Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

10		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 µg/mg plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
	Calciumacetaat	3,379
15	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-12	5,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
	Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig tot	100 ml

20 De viscositeit bedroeg 75 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld IX

Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

25		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (berekend op een potentie van 927 µg/mg plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
	Calciumacetaat	2,897
30	2-pyrrolidon	5,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
	Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig tot	100 ml

35 De viscositeit bedroeg 115 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld X

Men bereidde de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte volgens de werkwijze van voorbeeld I, met dien verstande, dat men het glycerolformal

5 aan het 2-pyrrolidon toevoegde alvorens water toe te voegen.

	<u>g/100 ml</u>
Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 µg/mg plus 2 % extra)	27,51
Magnesiumoxyde	1,844
10 Calciumacetaat	2,897
2-pyrrolidon	5,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
Glycerolformal	15,00
Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,50
15 Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 138 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld XI

Men bereidde de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

20 beeld I de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

	<u>g/100 ml</u>
Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 µg/mg plus 2 % extra)	22,008
25 Magnesiumoxyde	1,844
Calciumacetaat	2,897
2-pyrrolidon	55,00
Polyvinylpyrrolidon, K-12	10,00
Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
30 Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,0	
Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 84 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld XII

Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld VIII de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

35 VIII de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (berekend op een potentie van 927 μ g/mg plus 2 % extra)	22,008
	Magnesiumoxyde	1,844
5	Calciumacetaat	2,897
	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
	Glycerolformal	15,0
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
10	Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 83 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld XIII

- Men bereidde volgens de werkwijze van voorbeeld I de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte.

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 μ g/mg plus 2 % extra)	27,51
20	Magnesiumoxyde	1,844
	Calciumacetaat	1,931
	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-17	3,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,30
25	Monothioglycerol	1,00
	Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 45 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld XIV

- Men bereidde de volgende oplossing, die 250 mg/ml oxytetracycline-activiteit bevatte volgens de werkwijze van voorbeeld VIII, met dien verstande, dat men propyleenglycol gebruikte in plaats van glycerolformal.

		<u>g/100 ml</u>
	Oxytetracycline (gebaseerd op een potentie van 927 μ g/mg plus 2 % extra)	27,51
	Magnesiumoxyde	1,844
5	Calciumacetaat	2,897
	2-pyrrolidon	50,00
	Polyvinylpyrrolidon, K-12	7,50
	Propyleenglycol	15,00
	Natriumformaldehydesulfoxylaat	0,50
10	Monoethanolamine, ter instelling op pH 8,5	
	Water als nodig tot	100 ml

De viscositeit bedroeg 135 centistokes bij 25°C.

Voorbeeld XV

Men diende een oplossing van gemengd magnesium-calciumoxytetracyclinechelaat en een oplossing van magnesiumoxytetracyclinechelaat elk intramusculair toe aan hoornvee op twee plaatsen van dezelfde achterpoot in een dosering van 30 mg oxytetracycline/kg. Men nam bloedmonsters op de aangegeven tijdstippen en bepaalde de oxytetracyclinespiegel in het plasma.

20

		<u>μg/ml oxytetracycline</u>						
		Na injectie						
		4 uur	1 dag	4 dagen	7 dagen	10 dagen	13 dagen	15 dagen
25	Magnesium-calcium-chelaat (Vb. VI)	1,72	1,30	0,38	0,35	0,31	0,26	0,23
30	Magnesium-chelaat (Vb. 1 van Am.o.s. 4.018.889)	5,07	2,27	0,27	0,20	0	0	0

Bovenstaande resultaten tonen duidelijk de langdurige bloedspiegels, die men kan verkrijgen met het preparaat, dat het gemengde chelaat bevat.

35

C o n c l u s i e s

1. Waterige, injecteerbare oxytetracycline-oplossing, met het kenmerk, dat zij 20 tot 30 gew.% oxytetracycline, 40 tot 60 gew.% 2-pyrrolidon, 0,8 tot 0,95 molaire hoeveelheden magnesiumoxyde, berekend op het oxytetracycline en 0,15 tot 0,3 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline, farmaceutisch aanvaardbare calciumverbinding, die in het preparaat oplosbaar is, bevat en een pH van 7,5 tot 9,5 heeft.
2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het 20 tot 25 gew.% oxytetracycline bevat.
3. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de calciumverbinding invoert in de vorm van calciumacetaat.
4. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het bovendien polyvinylpyrrolidon met gemiddeld molecuulgewicht van 5000 tot 100.000 bevat in een concentratie van 1 tot 15 gew.%.
5. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het bovendien glycerolformal of propyleenglycol bevat in een concentratie van 1 tot 15 gew.%.
6. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het 2-pyrrolidon bevat in een concentratie van 50 tot 55 gew.%.
7. Oxytetracycline-preparaat, met het kenmerk, dat het een oplossing in water van 20 tot 25 gew.% oxytetracycline, 0,8 tot 0,95 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline, magnesiumoxyde, 0,15 tot 0,3 molaire hoeveelheden, berekend op het oxytetracycline, calciumacetaat, 50 tot 55 gew.% 2-pyrrolidon en 1 tot 15 gew.% polyvinylpyrrolidon met een gemiddeld molecuulgewicht van 10.000 tot 17.000 bevat en een pH van 8,5 tot 9 heeft.

8002176