



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.01.77 (P. 195087)

Pierwszeństwo: 02.01.76 dla zastrz. 2
Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.² A61K 31/65

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.78

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1981

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork, Stany Zjednoczone
Ameryki

Sposób wytwarzania trwałego preparatu antybiotycznego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania trwałego preparatu antybiotycznego, stanowiącego wodny roztwór oksytetracykliny, wibramycyny, tetracykliny i chlorotetracykliny, zawierający pirolidon-2.

Dotychczasowe próby otrzymania trwałych roztworów o wysokim stężeniu powyższych antybiotyków z grupy tetracyklin nie powiodły się. Próby te zmierzały do wytworzenia weterynaryjnych kompozycji do pozajelitowego podawania dużym zwierzętom.

W opublikowanym japońskim zgłoszeniu nr Sho 47—303 przedstawiono trwałe 2,5% wodne roztwory bromku p-dwufenylometylo (d,1-tropylo)-a-tropiniowego o 20% zawartości pirolidonu-2. Opisane jest również stosowanie poliwinylpirolidonu w stężeniu 30%. Roztwory te mają pH poniżej 7, a korzystnym zakresem pH jest 3—4.

W publikacji japońskiego zgłoszenia patentowego nr Sho 43—1758 opisano owadobójcze roztwory, zawierające sześciochlorocykloheksan w alkoholu i pirolidonie-2, spełniających rolę rozpuszczalników. Opisano również zastosowanie N-metylopirolidonu jako rozpuszczalnika wspomagającego.

W brytyjskim opisie patentowym nr 802111 przedstawiono środki szkodnikobójcze, zawierające pirolidon-2 lub N-metylopirolidon jako rozpuszczalniki DDT, preparatu Dieldrin, aldrin i podobnych preparatów owadobójczych. W przykładach stosuje się pirolidon-2 w stężeniu 67—82%.

W brytyjskim opisie patentowym nr 805026 przedstawiono zastosowanie N-metylopirolidonu w stężeniu 40% jako rozpuszczalnika różnych leków do podawania pozaje-

2

litowego, jak chloramfenikol, N,N'-dwubenzylodwupenicylina G i penicylina prokainowa.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2987437 przedstawia środki nicienobójcze, zawierające 1,1-dwutlenek 3,4-dwuchloroczworowodorotiofenu w pirolidonie-2.

W opisie patentowym RFN nr 1091287 podano, że trwałe 0,25% wodne roztwory tyrotrycyny i 0,2% wodne roztwory subtiliny do nosa lub do uszu, otrzymuje się przy użyciu pirolidonu i/lub poliwinylpirolidonu jako środka rozpuszczającego. Pirolidon stosuje się w stężeniu 0,5%, a poliwinylpirolidon można stosować w stężeniu do 10%.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3957980 przedstawia wodne roztwory iniekcyjne wibramycyny o stężeniu antybiotyku 1—10% wagowych i 3—8 krotnie wyższym, w przeliczeniu molowym, stężeniu kwasu fosforowego lub ortofosforanu, metafosforanu, pirofosforanu, trójpolifosforanu lub sześciometafosforanu sodu lub potasu oraz 3—8 krotnie wyższym, w przeliczeniu molowym, stężeniu dopuszczalnej w farmacji soli magnezu rozpuszczalnej w danym środku farmaceutycznym, o pH około 1—3,5.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3674859 przedstawia wodne roztwory wibramycyny o stężeniu antybiotyku 1—15%, zawierające 5—40% wagowych poliwinylpirolidonu o średnim ciężarze cząsteczkowym 10000—60000, posiadające pH około 5—około 8.

Według J. Pharm. Sci 46, str. 458 (1957), oksytetracyklina tworzy w roztworze wodnym z N-metylopiro-

lidonem rozpuszczalne kompleksy. Stopień wzajemnego oddziaływania jest ograniczony wartością pH i rozpuszczalnością.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2980584 przedstawia wodne roztwory do podawania pozajelitowego kompleksów oksytetracykliny z metalami, zawierające 25—80% amidu kwasu octowego lub mlekowego, jak N,N-dwumetyloacetamid lub N-(β -hydroksyetylo) amid kwasu mlekowego, o pH = 8,5—9,5. Stężenie wynosi 10—100 mg/litr.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2990331 przedstawia roztwory do podawania pozajelitowego chlorowodoru oksytetracykliny i chlorowodoru tetracykliny o stężeniu około 50 mg/ml i pH = 5—7, zawierające jony magnezu, kwaśny siarczyn metalu alkalicznego i amid kwasu karboksylowego, jak hydroksyetyloamid kwasu mlekowego.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3062717 przedstawia wodne roztwory do podawania pozajelitowego wapniowych kompleksów tetracykliny, zawierające 35—80% amidu kwasu octowego lub mlekowego jak N,N-dwumetyloacetamid lub N-(β -hydroksyetylo) amid kwasu mlekowego, o pH = 7—9,5. Stężenie wynosi 10—100 mg/ml.

Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3557280 przedstawia wodne roztwory oksytetracykliny, zawierające 1—20% oksytetracykliny, związek magnezu i poliwinylpirolidon w stężeniu 7,5—25%, o pH = 8,0—9,5.

Belgijski opis patentowy nr 825656 przedstawia wodne roztwory tetracykliny, zawierające 4—11% oksytetracykliny, 20—30% glikolu polietylenowego, takiego jak glikol polietylenowy 400, związek magnezu i 0,1—0,35% buforu, jak trój(hydroksymetylo) aminometan, o pH = 8—9.

Francuski opis patentowy nr 2258187 przedstawia wodne roztwory oksytetracykliny, zawierające 50 mg/ml oksytetracykliny, 5—7,49% poliwinylpirolidonu i do 24,9% amidu kwasowego, zawierającego 1—6 atomów węgla, jak dwumetyloacetamid, o pH = 8—9,5.

Sposobem według wynalazku wytwarza się trwały preparat antybiotyczny, zawierający wodny roztwór chelatowanej w pirolidonie-2 tetracykliny, jak oksytetracyklina, wibramycyna, tetracyklina, chlorotetracyklina lub ich addycyjne sole z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami i ewentualnie poliwinylpirolidon.

Sposób według wynalazku polega na rozpuszczeniu antybiotyku z grupy tetracyklin, dopuszczalnego w farmacji związku metalu z grupy ziem alkalicznych i ewentualnie poliwinylpirolidonu w wodnym roztworze pirolidonu-2 i ewentualnym uregulowaniu wartości pH dla uzyskania roztworu. Pirolidon-2 znany jest także jako pirolidynon-2, α -pirolidon lub 2-ketopirolidyna.

Wartość LD₅₀ pirolidonu-2 wynosi 8 g/kg przy doustnym podawaniu szczurom i 3,8 g/kg przy wprowadzaniu dootrzewnowym myszom. Stosowanie tego związku pozwala na zmniejszenie objętości dawki, a niska lepkość zawierających go kompozycji nadaje im znakomite właściwości iniekcyjne.

Ewentualnym składnikiem preparatu może być poliwinylpirolidon o ciężarze cząsteczkowym 5000—100000 (K-12—30), w stężeniu około 1—7% wagowych. W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się poliwinylpirolidon o średnim ciężarze cząsteczkowym około 10000—17000 (wartość K = 17). Spełnia on w pewnym stopniu

rolę rozpuszczalnika wspomagającego i może polepszać tolerancję tkankową.

Trwałość powyższych roztworów do podawania leczniczego zwiększają przeciwutleniające, jak formaldehydo-sulfoksylan sodu lub magnezu i monotiogliceryna w stężeniu około 0,01—1,0% wagowych.

Dotychczasowe próby otrzymania preparatu oksytetracykliny o stężeniu ponad 200 mg/ml, odpowiednich do stosowania miejscowego lub pozajelitowego, nie powiodły się. Preparaty takie są szczególnie użyteczne w medycynie weterynaryjnej, w przypadkach, w których wymagane są wysokie pozajelitowe dawki tego antybiotyku.

Trwałym roztworem oksytetracykliny o wysokiej aktywności jest nowy farmaceutyczny preparat, zawierający roztwór wodny 1—40% wagowych antybiotyku, takiego jak oksytetracyklina i jej sole z dopuszczalnymi w farmacji kwasami, 0,8—1,3 mola na mol oksytetracykliny dopuszczalnego w farmacji związku magnezu rozpuszczalnego w tym roztworze i około 10—50% wagowych pirolidonu-2, posiadający pH w granicach około 7,5—9,5.

Oksytetracyklina jest szeroko stosowanym antybiotykiem z grupy tetracyklin, dokładnie opisanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2516080. Skuteczne stężenie oksytetracykliny w preparacie, wytwarzanym sposobem według wynalazku, wynosi ogólnie 1—40% wagowych całości, przy czym antybiotyk ten stosuje się w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z dopuszczalnym w farmacji kwasem. Korzystną postacią jest wolna zasada, a korzystnym stężeniem około 10—40%, a zwłaszcza 20—30% wagowych.

Przykładami odpowiednich soli addycyjnych oksytetracykliny z dopuszczalnymi w farmacji kwasami są chlorowodorek, bromowodorek, siarczan, azotan, askorbinian, cytrynian, glukonian, mleczan, izonikotynian, gentyzynyian, pantotenian, salicylan, glukuronian, mrowczan i glutaminyan. Korzystną addycyjną solą oksytetracykliny jest chlorowodorek.

Jony magnezu tworzą w roztworze z oksytetracykliną chelaty. Dogodnym i korzystnym źródłem jonów magnezu jest tlenek magnezu, można jednak w tym celu stosować również inne związki magnezu, jak chlorek, octan, siarczan, askorbinian, mleczan lub glukonian. Stosunek molowy magnezu do oksytetracykliny wynosi w kompozycji około 0,8—1,3. Wartość ta jest konieczna dla uzyskania klarownych i trwałych roztworów. Przy wprowadzeniu do roztworu mniej niż 0,8 lub więcej niż 1,3 mola jonu magnezowego w rozpuszczalniku pozostaje zawiesina ciała stałego.

Pirolidon-2, spełnia rolę wspomagającego rozpuszczalnika oksytetracykliny, przy czym stosuje się go w ilości 10—50% wagowych całości. Jeżeli to jest konieczne, pH reguluje się do wartości 7,5—9,5. Korzystnym zakresem pH jest 8,5—9,0. Do regulowania pH można stosować organiczne zasady, jak aminoetanol, dwumetyloaminoetanol, dwumetyloaminę itp. Spośród tych związków korzystny jest aminoetanol.

Preparat, zawierający oksytetracyklinę, korzystnie sporządza się przez zmieszanie magnezu z pirolidonem-2 i wodą w temperaturze około 75 °C, dodając powoli, przy mieszaniu, oksytetracyklinę. Mieszanie kontynuuje się do rozpuszczenia antybiotyku, po czym pH roztworu doprowadza się do żądanej wartości. W przypadku stosowania dodatku poliwinylpirolidonu, dodaje się go do mieszaniny pirolidonu-2 z wodą przed dodaniem związku magnezu.

Oksytetracyklina do stosowania pozajelitowego jest obec-

nie dostępna w stężeniu 50 mg/ml. W przypadku wołu o wadze 500 kg skuteczną dawką jest 200 ml roztworu o tym stężeniu, co wymaga 5—10 iniekcji. Preparat, otrzymany sposobem według wynalazku, może zawierać oksytetracyklinę w stężeniu na przykład 200 mg/ml i jest łatwy do wprowadzania iniekcyjnego.

Łatwość wprowadzania przez iniekcję zachowują preparaty, wytwarzane sposobem według wynalazku, w szerokim zakresie temperatury, wykazując przy tym dopuszczalną tolerancję przez tkankę zwierzęcą, dając leczniczy poziom we krwi i wykazując zadowalającą trwałość fizyczną i chemiczną.

Preparat oksytetracykliny, wytwarzany sposobem według wynalazku, znajduje głównie zastosowanie do podawania pozajelitowego, przy czym można go również stosować miejscowo lub doustnie.

Trwałym roztworem wibramycyny o wysokiej aktywności jest nowy preparat farmaceutyczny, zawierający wodny roztwór 1—25% wagowych antybiotyku, takiego jak wibramycyna i jej sole addycyjne z dopuszczalnymi w farmacji kwasami, 1,8—2,2 mola na mol antybiotyku dopuszczalnego w farmacji związku magnezu rozpuszczalnego w tym roztworze i około 10—70% wagowych pirolidonu-2, posiadająca pH w granicach około 3—7,5.

Wibramycyna jest szeroko stosowanym antybiotykiem z grupy tetracyklin o wysokiej aktywności i długim czasie półtrwania. Jest ona szczegółowo opisana w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3200 149 pod chemiczną nazwą *α*-6-deoksy-5-oksy-tetracyklina. Skuteczne stężenie wibramycyny w preparacie wytwarzanym sposobem według wynalazku, wynosi ogólnie 1—25% wagowych całości, przy czym antybiotyk ten stosuje się w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z dopuszczalnym w farmacji kwasem. Korzystną postacią jest wolna zasada, a korzystnym stężeniem około 5—10% wagowych.

Odpowiednimi addycyjnymi solami wibramycyny są na przykład chlorowodorek, bromowodorek i siarczan. Korzystną addycyjną solą jest chlorowodorek wibramycyny, a korzystną postacią tej soli póletanolan-póhydrot.

Jony magnezu łączą się w roztworze z wibramycyną, dając chelaty. Korzystnym źródłem jonów magnezu jest tlenek magnezu. Użyteczny w sposobie według wynalazku jest również chlorek magnezu, octan magnezu i siarczan magnezu. Stosunek molowy magnezu do wibramycyny w preparacie wynosi około 1,8—2,2. Wartość ta jest zalecana dla uzyskania klarownych i trwałych roztworów.

Pirolidon-2 stosuje się jako wspomagający rozpuszczalnik wibramycyny, w ilości około 10—70, korzystnie 30—50% wagowych całego preparatu.

Jeżeli to jest konieczne, pH doprowadza się do wartości 3—7,5. Korzystnym zakresem pH jest 5—7. Wartość pH można regulować za pomocą dopuszczalnego w farmacji kwasu, jak kwas solny lub zasady organicznej, jak mono-etanoloamina.

Preparat wibramycyny korzystnie sporządza się przez zmieszanie związku magnezu z pirolidonem-2 i wodą w temperaturze około 50°C, dodając powoli przy mieszaniu antybiotyk, a następnie doprowadzając pH do żądanej wartości. Jeżeli do preparatu dodaje się poliwinylpirolidon, to wprowadza się go do mieszaniny pirolidonu-2 i wody przed wprowadzeniem związku magnezu.

Otrzymany preparat wibramycyny jest łatwy do wstrzykiwania i wykazuje zadowalającą trwałość fizyczną i chemiczną.

Stosowanie powyższego wysokoaktywnego preparatu wibramycyny zmniejsza liczbę iniekcji, koniecznych do wprowadzenia skutecznej dawki w przypadku dużych zwierząt, jak woły.

Nowy preparat wibramycyny znajduje zastosowanie głównie do podawania pozajelitowego, lecz możliwe jest również stosowanie go doustnie lub miejscowo.

Trwałym roztworem tetracykliny o wysokiej aktywności jest nowy preparat farmaceutyczny, zawierający wodny roztwór 1—15% wagowych antybiotyku, takiego jak tetracyklinę i jej addycyjne sole z dopuszczalnymi w farmacji kwasami, 0,8—1,3 mola na mol antybiotyku dopuszczalnego w farmacji związku magnezu, rozpuszczalnego w tym roztworze i 10—70% wagowych pirolidonu-2, posiadający pH w granicach 7,5—9,5.

Tetracyklina jest szeroko stosowanym antybiotykiem z grupy tetracyklin, szczegółowo opisanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2699054. Skuteczne stężenie tetracykliny w preparacie, wytwarzanym sposobem według wynalazku, wynosi ogólnie około 1—15% wagowych całości, przy czym antybiotyk ten stosuje się w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z dopuszczalnym w farmacji kwasem. Korzystną postacią jest wolna zasada, a korzystnym stężeniem 5—10, a zwłaszcza 5—10% wagowych.

Odpowiednimi addycyjnymi solami tetracykliny są takie addycyjne sole z dopuszczalnymi w farmacji kwasami, jak na przykład chlorowodorek, bromowodorek i siarczan, korzystnie chlorowodorek tetracykliny.

Jony magnezu łączą się w roztworze z tetracykliną, dając chelaty. Korzystnym źródłem jonów magnezu jest tlenek magnezu. Użyteczny w sposobie według wynalazku jest również chlorek magnezu, octan magnezu i siarczan magnezu. Stosunek molowy magnezu do tetracykliny w kompozycji wynosi około 0,8—1,3. Wartość ta jest zalecana dla uzyskania klarownych i trwałych roztworów.

Pirolidon-2 stosuje się jako wspomagający rozpuszczalnik tetracykliny w stężeniu około 10—70, korzystnie około 60—70% wagowych całości preparatu. Jeżeli to jest konieczne, pH doprowadza się do wartości 7,5—9,5. Korzystnym zakresem wartości pH jest 8—9. Wartość pH można regulować za pomocą organicznej zasady, jak mono-etanoloamina lub za pomocą dopuszczalnego w farmacji kwasu, jak kwas solny.

Preparat tetracykliny sporządza się, mieszając związek magnezu z pirolidonem-2 i wodą w temperaturze około 50°C i powoli dodając antybiotyk, przy mieszaniu do rozpuszczenia. Jeżeli do preparatu dodaje się poliwinylpirolidon, wprowadza się go do mieszaniny pirolidonu-2 i wody przed wprowadzeniem związku magnezu.

Otrzymany preparat tetracykliny jest łatwy do wstrzykiwania w szerokim zakresie temperatury i zadowalająco trwałe fizycznie i chemicznie.

Stosowanie powyższego wysokoaktywnego preparatu tetracykliny zmniejsza liczbę iniekcji koniecznych do wprowadzenia skutecznej dawki w przypadku dużych zwierząt, jak woły.

Preparat tetracykliny znajduje zastosowanie głównie do podawania pozajelitowego, lecz można go również stosować miejscowo lub doustnie.

Stwierdzono, że trwałym wysokoaktywnym roztworem chlorotetracykliny jest nowy preparat farmaceutyczny, zawierający wodny roztwór 5—20% wagowych antybiotyku takiego jak chlorotetracyklinę i jej addycyjne sole z dopuszczalnymi w farmacji kwasami, około 2—4 moli na

mol antybiotyku dopuszczalnego w farmacji związku wapnia, rozpuszczalnego w tym roztworze i około 50—70% wagowych pirolidonu-2, posiadający pH w granicach około 8—10.

Chlorotetracyklina jest szeroko stosowanym antybiotykiem z grupy tetracyklin, szczegółowo opisanym w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2482055. Skuteczne stężenie chlorotetracykliny w preparacie, wytwarzanym sposobem według wynalazku, wynosi ogólnie około 5—20% wagowych całości, przy czym antybiotyk stosuje się w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z dopuszczalnym w farmacji kwasem. Korzystną postacią jest addycyjna sól z kwasem, a korzystnym stężeniem 10—20, zwłaszcza 10—15% wagowych.

Odpowiednimi addycyjnymi solami chlorotetracykliny są sole z dopuszczalnymi w farmacji kwasami, jak chlorowodorek, bromowodorek i siarczan, korzystnie chlorowodorek chlorotetracykliny. Jony wapnia łączą się z chlorotetracykliną w roztworze, dając chelaty. Dogodnym i korzystnym źródłem jonów wapniowych jest chlorek wapnia. W sposobie według wynalazku można stosować poza tym tlenek wapnia, octan wapnia i siarczan wapnia. Stosunek molowy wapnia do chlorotetracykliny w preparacie wynosi około 2—4. Wartość ta jest zalecana dla uzyskania roztworów trwałych i klarownych.

Pirolidon-2 stosuje się jako wspomagający rozpuszczalnik chlorotetracykliny w stężeniu około 50—70, korzystnie 60—70% wagowych całego preparatu. Jeżeli to jest konieczne, pH doprowadza się do wartości 8—10. Korzystnym zakresem wartości pH jest 8,5—9,5. Wartość pH można regulować za pomocą organicznej zasady, jak monoetanoloamina lub za pomocą dopuszczalnego w farmacji kwasu, jak kwas solny.

Preparat chlorotetracykliny korzystnie sporządza się przez zmieszanie związku wapnia z pirolidonem-2 i wodą w temperaturze około 50°C, powoli dodając przy mieszanii chlorotetracyklinę i doprowadzając pH do żądanej wartości i rozpuszczenia antybiotyku. Następnie ponownie reguluje się pH do odpowiedniej wartości. W przypadku wprowadzania do preparatu poliwinylpirolidonu, związek ten dodaje się do mieszaniny pirolidonu-2 i wody przed wprowadzeniem związku wapnia.

Otrzymany preparat chlorotetracykliny jest łatwy do wstrzykiwania w szerokim zakresie temperatury i zadowalająco trwały fizycznie i chemicznie. Stosowanie tego wysokoaktywnego preparatu chlorotetracykliny zmniejsza liczbę iniekcji, koniecznych do wprowadzenia skutecznej dawki w przypadku dużych zwierząt, jak woły.

Nowy preparat chlorotetracykliny znajduje zastosowanie głównie do podawania pozajelitowego, lecz można go stosować również miejscowo lub doustnie.

Podane przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I.

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 μ g/mg + 5% nadmiar)	22,65
tlenek magnezu	1,921
pirolidon-2	40,00
formaldehydosulfoksylan magnezu	0,44
2-aminoetanol	0,10
woda	uzupełnienie do 100 ml

Pirolidon-2 miesza się z wodą, roztwór podgrzewa do około 75°C i przy mieszanii dodaje formaldehydosulfo-

ksylan, kontynuując mieszanie do rozpuszczenia składników, po czym dodaje się tlenek magnezu. Z kolei przy mieszanii powoli dodaje się oksytetracyklinę i całość miesza do otrzymania klarownego roztworu. Roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i za pomocą 2-aminoetanolu doprowadza jego pH do wartości 8,5, po czym wodą uzupełnia do końcowej objętości. Powyższy roztwór o aktywności oksytetracykliny 200 mg/ml ma lepkość 13,0 cts w 25°C. Tolerancja tkankowa roztworu jest odpowiednia, a przy podskórnej iniekcji uzyskuje się u bydła zadowalający poziom antybiotyku we krwi.

Zastąpienie formaldehydosulfoksylanu magnezu formaldehydosulfoksylanem sodu w ilości 1,0 g daje produkt o podobnych właściwościach.

Przykład II.

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 μ g/mg + 5% nadmiar)	22,65
tlenek magnezu	1,921
pirolidon-2	40,00
poliwinylpirolidon K-17	5,00
formaldehydosulfoksylan magnezu	0,44
2-aminoetanol	0,17
woda	uzupełnienie do 100 ml

Pirolidon-2 miesza się z wodą, do mieszaniny dodaje poliwinylpirolidon i miesza do rozpuszczenia. Dalej postępuje się, jak opisano w przykładzie I.

Otrzymany produkt o aktywności oksytetracykliny 200 mg/ml ma lepkość 23 cts w 25°C. Tolerancja tkankowa roztworu jest odpowiednia, a przy podskórnej lub domięśniowej iniekcji uzyskuje się u bydła zadowalający poziom antybiotyku we krwi.

Zastąpienie formaldehydosulfoksylanu magnezu formaldehydosulfoksylanem sodu w ilości 1,0 g daje produkt o podobnych właściwościach.

Przykład III. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 25 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 μ g/mg + 5% nadmiar)	2,831
tlenek magnezu	0,245
pirolidon-2	10,00
formaldehydosulfoksylan sodu	1,00
2-aminoetanol	0,012
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 2 cts w 25°C.

Przykład IV. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 50 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 μ g/mg + 5% nadmiar)	5,662
tlenek magnezu	0,490
pirolidon-2	20,00
formaldehydosulfoksylan sodu	1,00
2-aminoetanol	0,065
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 2,5 cts w 25°C.

Przykład V. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 μ g/mg + 5% nadmiar)	11,325

tlenek magnezu	0,480
pirolidon-2	35,00
formaldehydofosforan sodu	1,00
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 3,0 cts w 25°C.

Przykład VI. Sposobem, opisanym w przykładzie II, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 µg/mg + 5% nadmiar)	22,65
tlenek magnezu	1,421
pirolidon-2	40,00
poliwinylpirolidon K-30	5,00
formaldehydofosforan magnezu	0,44
2-aminoetanol	0,50
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 5,0 cts w 25°C.

Przykład VII. Sposobem, opisanym w przykładzie II, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek oksytetracykliny (założona aktywność 905 µg/mg + 5% nadmiar)	23,20
tlenek magnezu	1,921
pirolidon-2	40,00
poliwinylpirolidon K-17	5,00
formaldehydofosforan magnezu	0,44
2-aminoetanol	3,84
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 45 cts w 25°C.

Przykład VIII. Sposobem, opisanym w przykładzie II, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 µg/mg + 5% nadmiar)	22,65
sześciohydrat chlorku magnezu	9,668
pirolidon-2	40,00
poliwinylpirolidon K-17	5,00
formaldehydofosforan magnezu	0,44
2-aminoetanol	0,88
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 35 cts w 25°C.

Przykład IX. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 µg/mg + 5% nadmiar)	22,65
czterohydrat octanu magnezu	10,021
pirolidon-2	40,00
formaldehydofosforan sodu	1,00
2-aminoetanol	0,76
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 33 cts w 25°C.

Przykład X. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 300 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 µg/mg + 5% nadmiar)	33,975
tlenek magnezu	2,94
pirolidon-2	50,00
formaldehydofosforan sodu	1,00

woda uzupełnienie do 100 ml
Lepkość roztworu wynosi 70 cts w 25°C.

Przykład XI. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 350 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 µg/mg + 5% nadmiar)	39,597
tlenek magnezu	3,43
pirolidon-2	50,00
formaldehydofosforan sodu	1,00
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 200 cts w 25°C.

Przykład XII. Sposobem, opisanym w przykładzie I, sporządza się roztwór o aktywności oksytetracykliny 400 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
oksytetracyklina (założona aktywność 927 µg/mg + 5% nadmiar)	45,30
tlenek magnezu	3,92
pirolidon-2	50,00
formaldehydofosforan sodu	1,00
woda	uzupełnienie do 100 ml

Lepkość roztworu wynosi 785 cts w 25°C.

Przykład XIII. Sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg + 5% nadmiar)	11,29
tlenek magnezu	1,921
pirolidon-2	50,00
formaldehydofosforan sodu	1,00

stężony kwas solny do doprowadzenia pH do 7,3

woda uzupełnienie do 100 ml

Pirolidon-2 miesza się z wodą. Otrzymany roztwór podgrzewa się do około 50°C i przy mieszaniu rozpuszcza w nim formaldehydosulfosforan sodu. Z kolei do roztworu dodaje się tlenek magnezu, a następnie powoli, przy mieszaniu, wibramycynę, regulując pH stężonym kwasem solnym. Otrzymany roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i ponownie stężonym kwasem solnym reguluje się pH do wartości 7,3, po czym wodą uzupełnia do końcowej objętości.

Porównywalne roztwory otrzymuje się, doprowadzając pH do wartości 5,0 lub 6,5.

Przykład XIV. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg + 5% nadmiar)	11,29
tlenek magnezu	1,921
pirolidon-2	40,00
formaldehydofosforan sodu	1,00

stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 7,2

woda uzupełnienie do 100 ml

Porównywalny roztwór otrzymuje się, doprowadzając pH do 5,2.

Przykład XV. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg +	

5% nadmiar)	22,58
tlenek magnezu	3,828
pirolidon-2	50,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 7,2	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalny roztwór otrzymuje się, doprowadzając pH do wartości 5,2.

Przykład XVI. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg + 5% nadmiar)	22,58
tlenek magnezu	3,828
pirolidon-2	40,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 7,0	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Przykład XVII. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg + 5% nadmiar)	22,58
tlenek magnezu	3,828
pirolidon-2	30,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 5,8	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Przykład XVIII. Sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg + 5% nadmiar)	22,58
tlenek magnezu	3,828
pirolidon-2	40,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
poliwinylpirolidon K-17	5,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do 6,6	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Pirolidon-2 miesza się z wodą, do mieszaniny dodaje poliwinylpirolidon i miesza do rozpuszczenia. Dalej postępuje się, jak w przykładzie XIII.

Porównywalny roztwór sporządza się, stosując 30 zamiast 40 g pirolidonu-2.

Przykład XIX. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek wibramycyny (założona aktywność 850 µg/mg + 5% nadmiar)	12,353
tlenek magnezu	2,02
pirolidon-2	60,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 7,2	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalne roztwory otrzymuje się, doprowadzając pH do wartości 6,5 lub 5,0.

Przykład XX. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg +	

5% nadmiar)	11,29
tlenek magnezu	0,059
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
pirolidon-2	70,00
5 stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 7,2	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 6,5 lub 5,2.

Przykład XXI. Sposobem, opisanym w przykładzie XIII, sporządza się roztwór o aktywności wibramycyny 10 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
wibramycyna (założona aktywność 930 µg/mg + 5% nadmiar)	1,129
15 tlenek magnezu	0,206
pirolidon-2	10,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości 6,7	
woda	uzupełnienie do 100 ml

20 Porównywalny roztwór sporządza się, doprowadzając pH do wartości 5.

Przykład XXII. Sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
25 tetracyklina (założona aktywność chlorowodoru tetracykliny 955 µg/mg + 5% nadmiar)	10,995
tlenek magnezu	0,958
pirolidon-2	70,00
30 formaldehydosulfoksylian sodu	1,00
poliwinylpirolidon K-17	5,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości 8,5	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Pirolidon-2 miesza się z wodą, a do mieszaniny dodaje, przy mieszanii do rozpuszczenia, poliwinylpirolidon. Roztwór podgrzewa się do około 50°C i przy mieszanii rozpuszcza w nim formaldehydosulfoksylian sodu. Z kolei dodaje się tlenek magnezu, a następnie powoli przy mieszanii, tetracyklinę, kontynuując mieszanie do otrzymania klarownego roztworu. Roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i monoetanolaminą doprowadza pH do wartości 8,5, po czym wodą uzupełnia do końcowej objętości.

Porównywalny roztwór sporządza się, stosując pirolidon-2 w ilości 60,00 g/100 ml.

45 Przykład XXIII. Sposobem, opisanym w przykładzie XXII, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 50 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
50 tetracyklina (założona aktywność chlorowodoru 955 µg/mg + 5% nadmiar)	5,496
tlenek magnezu	0,479
pirolidon-2	70,00
formaldehydofosfoksylian sodu	1,00
55 poliwinylpirolidon K-17	5,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości 8,5	
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalny roztwór sporządza się, stosując pirolidon-2 w ilości 50,00 g/100 ml.

60 Przykład XXIV. Sposobem, opisanym w przykładzie XXII, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 50 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
65 tetracyklina (założona aktywność chlorowodoru	

13

tetracykliny 955 µg/mg + 5% nadmiar)	5,496
tlenek magnezu	0,479
pirolidon-2	60,00
formaldehydosulfoksylan magnezu	0,44
poliwinylpirolidon K-17	5,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości	8,5
woda	uzupełnienie do 100 ml

Przykład XXV. Sposobem, opisanym w przykładzie XXII, pomijając poliwinylpirolidon, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
tetracyklina (założona aktywność chlorowodoru tetracykliny 955 µg/mg + 5% nadmiar)	10,995
tlenek magnezu	0,958
pirolidon-2	60,00
formaldehydosulfoksylan magnezu	0,44
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości	8,9
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalny roztwór sporządza się, stosując pirolidon-2 w ilości 70,00 g/100 ml i doprowadzając pH do wartości 8,8.

Przykład XXVI. Sposobem, opisanym w przykładzie XXV, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 50 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
tetracyklina (założona aktywność chlorowodoru tetracykliny 955 µg/mg + 5% nadmiar)	5,496
tlenek magnezu	0,479
pirolidon-2	60,00
formaldehydosulfoksylan magnezu	0,44
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości	8,8
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalny roztwór sporządza się, stosując pirolidon-2 w ilości 70,00 g/100 ml i doprowadzając pH do wartości 8,7.

Przykład XXVII. Sposobem, opisanym w przykładzie XXV, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek tetracykliny (założona aktywność chlorowodoru tetracykliny 980 µg/mg + 5% nadmiar)	10,714
tlenek magnezu	0,939
pirolidon-2	60,00
formaldehydosulfoksylan sodu	1,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do	8,5
woda	uzupełnienie do 100 ml

Przykład XXVIII. Sposobem, opisanym w przykładzie XXV, z tym, że pH reguluje się stężonym kwasem solnym, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru tetracykliny 10 mg/ml. Składniki stosuje się w następujących proporcjach:

	g/100 ml
tetracyklina (założona aktywność chlorowodoru tetracykliny 955 µg/mg + 5% nadmiar)	1,099
tlenek magnezu	0,096
pirolidon-2	30,00
formaldehydosulfoksylan sodu	1,00
stężony kwas solny do doprowadzenia pH do wartości	7,5
woda	uzupełnienie do 100 ml

Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 6,5 lub 5,2.

14

Przykład XXIX. Sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru chlorotetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek chlorotetracykliny (założona aktywność chlorowodoru chlorotetracykliny 950 µg/mg + 5% nadmiar)	11,053
chlorek wapnia	4,96
pirolidon-2	60,00
monotiogliceryna	1,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości	8,8
woda	uzupełnienie do 100 ml

5 Pirolidon-2 miesza się z wodą, roztwór podgrzewa do około 50°C i przy mieszaniu rozpuszcza w nim monotioglicerynę, a następnie dodaje chlorek wapnia. Z kolei przy mieszaniu powoli dodaje się chlorowodorek chlorotetracykliny i przeprowadza go w roztwór, podnosząc pH monoetanolaminą. Roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i monoetanolaminą doprowadza do pH = 8,8, a następnie wodą uzupełnia do końcowej objętości.

Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 8,0 lub 9,5.

Przykład XXX. Sposobem, opisanym w przykładzie XXIX, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru chlorotetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek chlorotetracykliny (założona aktywność chlorowodoru chlorotetracykliny 950 µg/mg + 5% nadmiar)	11,053
chlorek wapnia	9,92
pirolidon-2	60,00
monotiogliceryna	1,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości	8,8
woda	uzupełnienie do 100 ml

35 Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 8,0 lub 9,5.

Przykład XXXI. Sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru chlorotetracykliny 50 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek chlorotetracykliny (założona aktywność chlorowodoru chlorotetracykliny 950 µg/mg + 5% nadmiar)	5,527
chlorek wapnia	2,48
pirolidon-2	50,00
poliwinylpirolidon	5,00
monotiogliceryna	1,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości	8,8
woda	uzupełnienie do 100 ml

50 Pirolidon-2 miesza się z wodą, po czym dodaje poliwinylpirolidon, przy mieszaniu do rozpuszczenia. Dalej postępuje się, jak opisano w przykładzie XXIX.

Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 8,0 lub 9,5.

Przykład XXXII. Sposobem, opisanym w przykładzie XXIX, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru chlorotetracykliny 200 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek chlorotetracykliny (założona aktywność chlorowodoru chlorotetracykliny 950 µg/mg + 5% nadmiar)	22,106
chlorek wapnia	9,92
pirolidon-2	60,00

monotiogliceryna 1,00
 monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości 8,8
 woda uzupełnienie do 100 ml
 Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 8,0 lub 9,5.

Przykład XXXIII. Sposobem, opisanym w przykładzie XXIX, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru chlorotetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek chlorotetracykliny (założona aktywność chlorowodoru chlorotetracykliny 950 µg/mg + 5% nadmiar)	11,053
chlorek wapnia	4,96
pirolidon-2	70,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości 8,8	
woda uzupełnienie do 100 ml	

Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 8,0 lub 9,5.

Przykład XXXIV. Sposobem, opisanym w przykładzie XXXI, sporządza się roztwór o aktywności chlorowodoru chlorotetracykliny 100 mg/ml, stosując składniki w następujących proporcjach:

	g/100 ml
chlorowodorek chlorotetracykliny (założona aktywność chlorowodoru chlorotetracykliny 950 µg/mg + 5% nadmiar)	11,053
chlorek wapnia	4,96
pirolidon-2	60,00
poliwinylpirolidon	5,00
monotiogliceryna	1,00
monoetanolamina do doprowadzenia pH do wartości 8,8	
woda uzupełnienie do 100 ml	

Porównywalne roztwory sporządza się, doprowadzając pH do wartości 8,0 lub 9,5.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania trwałego preparatu antybiotyku, **znamienny tym**, że w wodnym roztworze pirolidonu-2 rozpuszcza się antybiotyk z grupy tetracyklin, taki jak oksytetracyklina, wibramycyna, tetracyklina, chlorotetracyklina lub ich sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, rozpuszczalny w tym roztworze, farmakologicznie dopuszczalny związek metalu ziem alkalicznych i ewentualnie poliwinylpirolidon, korzystnie

o średnim ciężarze cząsteczkowym 5000—100000, w ilości 1—7% wagowych całości, oraz ewentualnie doprowadza się pH do wartości, przy której uzyskuje się roztwór, z tym że jeżeli stosuje się chlorotetracyklinę jako związek metalu ziem alkalicznych stosuje się związek wapnia, a jeżeli stosuje się antybiotyk inny niż chlorotetracyklina jako związek metalu ziem alkalicznych stosuje się związek magnezu, korzystnie tlenek magnezu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w wodnym roztworze pirolidonu-2 rozpuszcza się 1—40% wagowych oksytetracykliny lub jej addycyjnej soli z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem oraz 0,8—1,3 mola na mol oksytetracykliny rozpuszczalnego farmakologicznie dopuszczalnego związku magnezu, korzystnie tlenku magnezu, przy stężeniu pirolidonu-2, wynoszącym 10—50% wagowych kompozycji, i w razie potrzeby poliwinylpirolidon, korzystnie o średnim ciężarze cząsteczkowym 5000—100000, w ilości 1—7% wagowych całości, i ewentualnie doprowadza się pH do wartości 7,5—9,5.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w wodnym roztworze pirolidonu-2 rozpuszcza się 1—25% wagowych wibramycyny lub jej addycyjnej soli z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem oraz 1,8—2,2 mola na mol wibramycyny rozpuszczalnego farmakologicznie dopuszczalnego związku magnezu, przy stężeniu pirolidonu-2, wynoszącym 10—70% wagowych kompozycji i ewentualnie doprowadza się pH do wartości 3—7,5.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w wodnym roztworze pirolidonu-2 rozpuszcza się 1—15% wagowych tetracykliny lub jej addycyjnej soli z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem, oraz 0,8—1,3 mola na mol tetracykliny farmakologicznie dopuszczalnego związku magnezu, przy stężeniu pirolidonu-2, wynoszącym 10—70% wagowych kompozycji i ewentualnie doprowadza się pH do wartości 7,5—9,5.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w wodnym roztworze pirolidonu-2 rozpuszcza się 5—20% wagowych chlorotetracykliny lub jej addycyjnej soli z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem, oraz 2—4 mole na mol chlorotetracykliny farmakologicznie dopuszczalnego związku wapnia, przy stężeniu pirolidonu-2, wynoszącym 50—70% wagowych kompozycji i ewentualnie doprowadza się pH do wartości 8—10.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako związek wapnia stosuje się chlorek wapnia.