

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 165666 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0023/86

(22) Indleveringsdag: 03 jan 1986

(41) Alm. tilgængelig: 06 jul 1986

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 jan 1985 DE 3500243 17 maj 1985 DE 3517709

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/495

A 61 K 31/535

/(A 61 K 31/495,

A 61 K 47:02,

A 61 K 47:18)

(A 61 K 31/535,

A 61 K 47:02,

A 61 K 47:18)

(71) Ansøger: *BAYER AKTIENGESellschaft; 5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Arundev Haribhai *Naik; DE, Gerhard *Schlueter; DE, Herbert *Voegel; DE, Klaus *Grohe; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

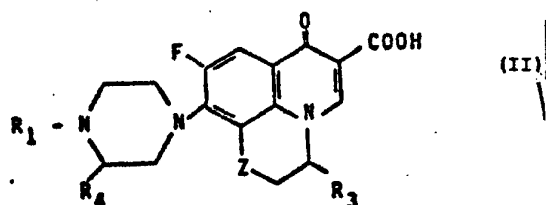
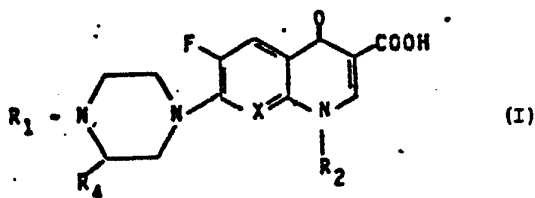
(54) Infusions- og injektionsopløsninger af quinoloncarboxylsyre og fremgangsmåde til deres fremstilling

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

0023-86

Vandige, basiske præparater af quinoloncarboxylsyre
med formel (I) eller (II)



DK 165666 B

forisættes

hvor X er N, CH eller CF, Z er O eller CH₂, R₁ er H, CH₃, C₂H₅ eller HOCH₂CH₂, R₂ er cyclopropyl, C₂H₅ eller FCH₂CH₂, og R₃ og R₄ er H eller CH₃, indeholder forbindelserne (I) eller (II) som salte med baser og eventuelt tillige overskydende base og/eller yderligere hjælpestoffer.

Koncentrationen af salte af forbindelserne (I) eller (II) med base er fortrinsvis 0,1-30%.

Præparaterne har antibakteriel virkning i forskellige indgiftsformer.

De fremstilles ved tilsætning af forbindelserne (I) eller (II) til vand, tilsætning af base, eventuelt under omrøring og fortrinsvis til en pH-værdi på 8-12,5. Eventuelt fortyndes med yderligere vand til den ønskede koncentration.

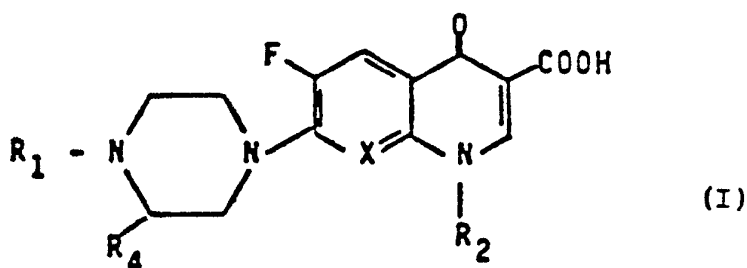
Den foreliggende opfindelse angår infusions- og injektionsopløsninger af quinoloncarboxylsyrer med nedenstående almene formel (I) eller (II) samt en fremgangsmåde til deres fremstilling.

5 Quinoloncarboxylsyrer og deres analoge er kendte. De er i besiddelse af god baktericid virkning, se EP-A nr. 67.666, DE-A nr. 2.914.258, 3.142.854 og 3.033.157, EP-A nr. 47.005 og DE-A nr. 3.037.103.

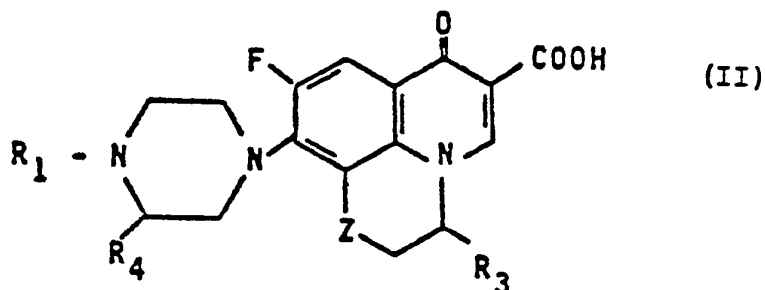
De aktive forbindelser er imidlertid ikke-opløselige
10 eller kun tungtopløselige i vand og kan derfor ikke eller kun med besvær anvendes i injektions- eller infusionsopløsninger. Da de aktive forbindelser både indeholder basiske og surtreagerende grupper, er dannelsen af salte allerede beskrevet i ovennævnte litteratursteder. Salte med syrer er
15 ganske vist vandopløselige. Dog har f.eks. hydrochlorider en tendens til udfældning ved oplagring. Desuden kan opløsninger af sure salte ikke fortyndes med elektrolytiske opløsninger, f.eks. en fysiologisk kogsaltopløsning, idet det derved ligeledes kommer til udfældning af de aktive forbindelser.
20

Desuden viser vandige opløsninger af salte af quinoloncarboxylsyrer med syrer ved oplagring misfarvning, hvilket tyder på en ringe fotostabilitet hos disse salte.

Den foreliggende opfindelse angår infusions- og injektionsopløsninger af quinoloncarboxylsyrer med den almene
25 formel (I) eller (II)



5



10

hvor

X står for N, C-H eller C-F,

Z står for O eller CH_2 ,

15 R_1 står for hydrogen, methyl, ethyl eller β -hydroxyethyl,

R_2 står for cyclopropyl, 2-fluorethyl eller ethyl,

R_3 står for hydrogen eller methyl, og

R_4 står for hydrogen eller methyl,

og de her omhandlede opløsninger er ejendommelige ved, at
 20 de indeholder forbindelserne med formel (I) eller (II) i
 form af deres salte med baser i nærværelse af et overskud
 af base på fra 0,01 til 100 meq/liter samt eventuelt i nær-
 værelse af yderligere hjælpestoffer, og at opløsningens
 pH-værdi ligger på 8-12,5.

25 Her og i det følgende står "meq" for milliækvivalenter
 i gram/liter.

Det er overraskende, at det ved de her omhandlede,
 basiske opløsninger, i modsætning til sure præparater, ikke
 kommer til misfarvning og udfældning ved oplagring af opløs-
 30 ningerne.

De her omhandlede, basiske opløsninger viser sig
 også at være lige så egnede til injektion og infusion som
 præparater, der er fremstillet ud fra salte af forbindelserne
 med formel (I) med syrer. Dette kunne ikke forventes efter
 35 udsagnet i EP-A nr. 67.666, side 14, linie 16-17. I dette
 litteratursted er angivet, at natrium- og cholinsaltene af

quinoloncarboxylsyre på grund af deres pH-værdi ikke er egnede til parenterale præparater. Som løsning på dette problem tilsættes salte af quinoloncarboxylsyre med galacturon-, asparagin-, glucon- eller glutaminsyre. Basiske
 5 saltes særlige egnethed til fremstilling af parenterale præparater er ikke erkendt.

Der foretrækkes forbindelser med formel (I) eller (II), hvor Z står for oxygen.

- 10 R₁ står for hydrogen, methyl eller ethyl, og R₂, R₃ og R₄ har de ovenfor anførte betydninger.

Heraf foretrækkes især forbindelser med formel (I) eller (II), hvor

R₂ står for cylopropyl, og

- 15 R₃ står for methyl.

Specielt skal nævnes 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl eller 4-ethyl-1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylsyre, 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylsyre, 1-ethyl-6-fluor-
 20 -1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carboxylsyre, 9-fluor-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7,4-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylsyre.

Som allerede nævnt foreligger forbindelserne med
 25 formel (I) eller (II) i de her omhandlede opløsninger i form af deres salte med baser. Til baserne hører uorganiske og organiske baser, der danner fysiologisk acceptable salte i anvendelseskoncentrationerne. Der skal nævnes de uorganiske baser NaOH, KOH, Ca(OH)₂ og ammoniak. Som organiske baser
 30 skal nævnes aminer, såsom mono-, di- og trialkylaminer, substituerede aminer, såsom morpholin, piperazin, basiske aminosyrer, såsom arginin, lysin, cholin, N-methylglucamin.

De følgende baser foretrækkes: NaOH, KOH, ethanolamin, lysin, N-methylglucamin og arginin.

- 35 Især foretrækkes følgende baser: NaOH, KOH og arginin. Som opløsningsmiddel for de her omhandlede opløsninger

tjener vand. Eventuelt kan også anvendes blandinger af vand med andre opløsningsmidler. Til opløsningsmidler hører alkoholer, såsom mono- og polyvalente primære, sekundære eller tertiære alkanoler, som f.eks. ethanol, butanol, benzylalkohol, glycol, glycerol, propylenglycol samt N-methylpyrrolidon.

Der foretrækkes følgende alkoholer: ethanol, butanol og glycerol.

Især foretrækkes følgende alkoholer: butanol og benzylalkohol.

Koncentrationen af opløsningsmidler i de her omhandlede opløsninger ligger på 1-30%, fortrinsvis 1-10%, især mellem 1 og 3%.

De her omhandlede opløsninger kan indeholde gængse hjælpestoffer. I betragtning som sådanne kommer ikke-toksiske farmaceutiske stoffer, såsom fortyndingsmidler, resorptionsfremmende midler, resorptionshæmmende midler, krystallisationsforsinkende midler, komplekseringsmidler, antioxidanter, konserveringsmidler og protoniseringsmidler.

Fortrinsvis skal nævnes konserveringsmidler, som f.eks. p-hydroxybenzoesyreestre eller phenoler, antioxidanter, som f.eks. natrium-meta-bisulfit eller natriumsulfit, komplekseringsmidler, såsom natriumsalte af ethylendiamintetraeddikesyre, og krystallisationsforsinkende midler, såsom polyvinylpyrrolidon.

Koncentrationen af hjælpestoffer i de her omhandlede opløsninger ligger på 0,1-10%, fortrinsvis på 1-2%.

De basiske salte af forbindelserne med formel (I) foreligger i de her omhandlede opløsninger i koncentrationer på 0,1-30 vægt-%, fortrinsvis, alt efter arten af anvendelsen, mellem 0,5 og 10 vægt-% eller 0,2-2 vægt-% eller 10-30 vægt-%. Især foretrækkes opløsninger med en koncentration på 0,5-10 vægt-%.

Ud over saltene findes der overækvimolære mængder af baser i de her omhandlede opløsninger. Derved foretrækkes de baser, der også anvendes ved dannelse af saltene. Over-

skuddet af base ligger fortrinsvis mellem 0,1 og 50 meq/liter, især mellem 0,05 og 30 meq/liter.

pH-Værdien af de her omhandlede opløsninger ligger fortrinsvis mellem 9 og 11.

- 5 Den foreliggende opfindelse angår tillige en fremgangsmåde til fremstilling af de her omhandlede infusions- og injektionsopløsninger, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 4 angivne.

10 Til fremstilling af de her omhandlede opløsninger kan man gå ud fra saltene af forbindelserne med formel (I) eller (II) eller deres hydrater. Saltene opløses i den ønskede mængde i vand og blandes med yderligere base.

15 Saltene kan imidlertid også fremstilles direkte i opløsningen, nemlig ved tilsætning af den til saltdannelse nødvendige mængde base til forbindelserne med formel (I) eller (II).

20 Fremgangsmåden til fremstilling af de her omhandlede, vandige, basiske infusions- og injektionsopløsninger af carboxylsyren med formel (I) eller (II) kan gennemføres på følgende måder:

- a) Den aktive forbindelse sættes til vand, eventuelt sammen et formuleringshjelpestof, der tilsættes langsomt en uorganisk eller organisk base i et overskud på fra 0,01 til 100 meq/-
25 liter, indtil pH-værdien har indstillet sig på 8-12,5, og efter opløsning af den aktive forbindelse tilsættes der eventuelt en yderligere mængde vand, indtil den ønskede koncentration er opnået.
- 30 b) Den aktive forbindelse og eventuelt formuleringshjelpestoffer suspenderes i vand, under omrøring tilsættes en uorganisk eller organisk base, indtil den aktive forbindelse er gået i opløsning, og der omrøres, indtil der er opnået en klar, klumpefri gel, som derefter eventuelt fortyndes
35 med vand til den ønskede koncentration.

c) Forbindelserne med formel (I) eller (II) opløses i form af deres salte med baser i vand, og om nødvendigt indstilles pH-værdien på 8-12,5 med et overskud af en base.

På denne måde kan man fremstille både brugsfærdige opløsninger af det aktive stof, fyldt i en egnet beholder, f.eks. i ampuller, injektions- eller infusionsflasker.

De her omhandlede opløsninger skal ligesom de forbindelser med formel (I) eller (II), der ligger til grund for dem, anvendes som lægemidler til bekæmpelse af bakterielle infektioner på human- og veterinærområdet, idet anvendelsen sker ved injektion eller infusion. Doseringerne svarer til dem, der er kendte for de kendte forbindelser med formel (I).

Eksempler

15

Almen forskrift

I de følgende eksempler anvendes som aktiv forbindelse 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylsyre (I) og 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylsyre (II).

Den aktive forbindelse sættes til en del af den anførte mængde vand og hjælpestofferne, basen tilrøres langsomt, indtil den anførte pH-værdi har indstillet sig (kontrolleret med glaselektrode). Under tilsætningen af basen opløses den aktive forbindelse. Efter opløsning af den aktive forbindelse tilsættes resten af vandet, og opløsningen filtreres sterilt.

30 Eksempel 1

Aktiv forbindelse (I)	0,5 g
Benzylalkohol	1,5 g
Kaliumhydroxid indtil pH-værdi 11	0,082 g
Vand til injektionsformål	ad 100 ml

35

Eksempel 2

	Aktiv forbindelse (II)		30,00 g
	Kaliumhydroxid indtil pH-værdi 11	ca.	4,50 g
	Benzylalkohol		1,50 g
5	Vand til injektionsformål	ad	100 ml

Eksempel 3

	Aktiv forbindelse (I)		10,00 g
10	Natriumhydroxidopløsning 1 N indtil pH-værdi 11	ca.	29,00 g
	n-Butanol		3,00 g
	Vand til injektionsformål	ad	100 ml

Eksempel 4

15	Aktiv forbindelse (II)		5,00 g
	n-Butanol		3,00 g
	Polyvinylpyrrolidon 25		10,00 g
	Kaliumhydroxid indtil pH-værdi 11	ca.	0,79 g
	Vand til injektionsformål	ad	100 ml
20			

Eksempel 5

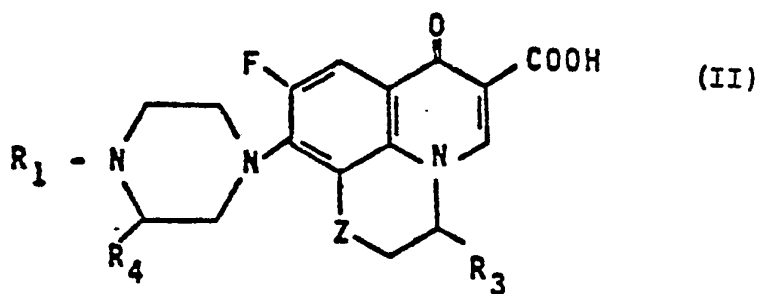
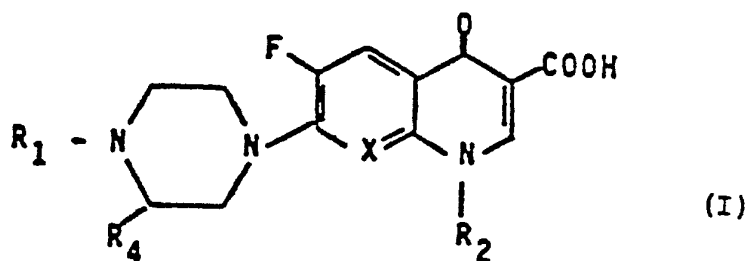
	Aktiv forbindelse (I)		5,00 g
	N-Methylglucamin		6,50 g
	Vand til injektionsformål	ad	100 ml
25	Opløsningens pH-værdi 10,5.		

Eksempel 6

	Aktiv forbindelse (I)		20,00 g
	Benzylalkohol		1,00 g
30	Kaliumhydroxidopløsning 10%		30,56 g
	Hydroxypropylmethylcellulosephthalat		2,00 g
	Demineraliseret vand		<u>53,94 g</u>
	100 ml =		107,50 g

P A T E N T K R A V.

1. Infusions- og injektionsopløsninger af carboxylsyrer med den almene formel (I) eller (II)



hvor

X står for N, C-H eller C-F,

Z står for O eller CH₂,

25 R₁ står for hydrogen, methyl, ethyl eller β-hydroxyethyl,

R₂ står for cyclopropyl, 2-fluorethyl eller ethyl,

R₃ står for hydrogen eller methyl, og

R₄ står for hydrogen eller methyl,

k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder forbindelserne
30 med formel (I) eller (II) i form af deres salte med baser i
nærværelse af et overskud af base på fra 0,01 til 100 meq/-
liter samt eventuelt i nærværelse af yderligere hjælpestof-
fer, og at opløsningernes pH-værdi ligger på 8-12,5.

2. Opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
35 ved, at de indeholder salte af 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-di-
hydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylsyre eller

1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre.

3. Opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at de indeholder de basiske salte af forbindelserne
5 med formel (I) eller (II) i koncentrationer på 0,1-30 vægt-%,
fortrinsvis i koncentrationer på 0,5-10 vægt-%.

4. Fremgangsmåde til fremstilling af infusions- og
injektionsopløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at man sætter den aktive forbindelse til vand, eventuelt
10 sammen med et formuleringshjælpestof, langsomt tilrører en
uorganisk eller organisk base i et overskud på fra 0,01 til
100 meq/liter, indtil der har indstillet sig en pH-værdi på
8-12,5, og efter opløsning af den aktive forbindelse even-
tuelt tilsætter en yderligere mængde vand, indtil den ønskede
15 koncentration er nået.