



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(SU) (11) 1384187 A3

(SU) 4 A 61 K 31/12

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3790651/28-14
- (22) 14.09.84
- (31) Р 3333719,5
- (32) 17.09.83
- (33) DE
- (46) 23.03.88. Бюл. № 11
- (71) Байер АГ (DE)
- (72) Клаус Гроз и Роберт Ламменс (DE)
- (53) 615.45:615.7(088.8)
- (56) Заявка ФРГ № 3142854,
кл. А 61 К 31/12, 1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО РАСТВОРА

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, касается способа получения раствора

антибактериального средства. Цель изобретения - повышение стабильности к седиментации инъекционного или инфузионного р-ра антибактериального средства. Для этого деминерализованную воду смешивают с молочно-кислой солью соединения 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)хинолон-3 карбоновой кислоты (соединение А), добавляют молочную кислоту (20-85%) на 1 моль молочно-кислой соли или ее гидрата и 2 М натрового щелока. Получают раствор с рН 2,5-7. Полученные препараты хранят в ампулах при 5°C. Через 1 мес в ампулах наблюдается осадок активного в-ва в кол-ве 1,5-4 мг.

(SU) (11) 1384187 A3

РПФ-К

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа получения раствора антибактериального средства.

Цель изобретения - повышение стабильности к седиментации инъекционного или инфузионного раствора антибактериального средства.

Пример 1. 10 л деминерализованной воды смешивают с 195,3 г молочно-кислой соли соединения 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-хинолон-3-карбоновой кислоты (далее соединение А), после чего последовательно добавляют 216,7 г (478% на 1 моль молочно-кислой соли) молочной кислоты и 266 г 2 М натрового щелока. Получают раствор с pH 3,6, к которому при размешивании добавляют еще 5 л деминерализованной воды.

Пример 2. 0,1 л деминерализованной воды смешивают с 43 г соединения А, после чего добавляют 87 мл (673% на 1 моль соединения А) молочной кислоты и 2 М натровый щелок до pH 7,0. Полученный раствор смешивают еще с 0,1 л деминерализованной воды.

Пример 3. К 100 мл деминерализованной воды добавляют 1,28 г молочно-кислой соли соединения 1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-хинолон-3-карбоновой кислоты (далее соединение В), после чего при размешивании последовательно добавляют 1,11 г (354% в расчете на 1 моль молочно-кислой соли) молочной кислоты, 1,85 г (501% на 1 моль молочно-кислой соли) и 10 мл 2 М натрового щелока до установления pH 2,5.

Приведенные в скобках после абсолютного количества кислоты, в том числе и молочной, процентные данные рассчитаны на 1 моль молочно-кислой соли соответствующего активного вещества или ее гидрата. Если ничего не указано, то самоустанавливающееся значение pH не регулируется.

Пример 4.

Монолактат соединения А	1,27 г
Молочная кислота (90 мас.%)	1,45 г (480%)
2 М натровый щелок (для установления pH 3,6)	1,80 г
Маннит	1,37 г
Вода	До 100,0 мл

Пример 5.

Соединение А	10,00 г
Молочная кислота (90 мас.%)	4,85 г (61%)
Вода	До 1000,0 мл

Пример 6.

Соединение В	1,00 г
Молочная кислота (90 мас.%)	0,50 г (60%)
Глюкоза	3,85 г
Вода	До 100,00 мл

Пример 7.

9-Фтор-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-пиридо-[1,2,3-de]-4-бензоксазин-6-карбоновая кислота (соединение В)	5,00 г
---	--------

Молочная кислота (90 мас.%)	2,20 г (59%)
Вода	До 100,00 мл

Пример 8.

Дигидрат монолактата соединения А	69,0 г
Молочная кислота (90 мас.%)	24,2 г (160%)
Вода	До 1000,0 мл

Пример 9.

Соединение А	300,0 г
Молочная кислота (90 мас.%)	177,3 г (96%)
Вода	До 6000,0 мл

Пример 10.

Соединение А	200,0 г
Молочная кислота (90 мас.%)	75,0 г (24%)
Вода	До 2000,0 мл

Пример 11.

Монолактат соединения В	128,2 г
Молочная кислота (90 мас.%)	50,0 г (160%)
Вода	До 1000,0 мл

Пример 12.

Соединение В	100,0 г
Молочная кислота (90 мас.%)	44,4 г (60%)
Вода	До 1000,0 мл

Пример 13.

Монолактат соединения А	1,30 г
Янтарная кислота	0,71 г (199%)
Вода	До 100,00 мл

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,6.

Пример 14.

Монолактат соединения А

1,27 г

Метансульфоновая кислота

0,60 г (20%)

Вода

До 100,00 мл

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,9.

Пример 15.

Монолактат соединения А

1,27 г

Молочная кислота (90 вес.%)

0,56 г (185%)

Метансульфоновая кислота

1,45 г (501%)

Вода

До 100,00 мл.

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,7

Пример 16.

Соединение А

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,86 г (185%)

Пропионовая кислота

1,12 г (502%)

Вода

До 100,00 мл.

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,8.

Пример 17.

Соединение Б

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,87 г (178%)

Пропионовая кислота

0,48 г (198%)

Пример 18.

Соединение Б

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,42 г (34%)

Метансульфоновая кислота

1,50 г (499%)

Вода

До 100,00 мл

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,8.

Пример 19.

Соединение В

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,39 г (41%)

Метансульфоновая кислота

0,53 г (200%)

Вода

До 100,00 мл

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,9.

Пример 20.

Монолактат соединения В

1,25 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,56 г (202%)

Пропионовая кислота

1,03 г (502%)

Вода

До 100,00 мл

Пример 21.

Соединение В

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

1,39 г (401%)

Янтарная кислота

0,64 г (196%)

Вода

До 100,00 мл

2 М натровым щелочом устанавливают значение pH

3,7.

Пример 22.

Соединение А

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,33 г (9%)

1 М соляная кислота

1,20 г (40%)

Вода

До 100,00 мл

Пример 23.

Соединение А

1,00 г

Молочная кислота (90 мас.%)

0,41 г (36%)

Вода

До 100,00 мл

1 М соляной кислотой устанавливают значение pH

4,0.

Пример 24.

1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-

4-оксо-7-(4-этил-1-пиперазинил)-

хинолон-3-карбо-

новая кислота (соединение Г)

1,00 г

Молочная кислота (омыление 20%)

1,50 г

Вода

До 100 мл

Пример 25.

Соединение Г

1,00 г

Молочная кислота (омыление 20%)

2,00 г (59%)

Бензиловый спирт

1,00 г

Вода

До 100 мл

Пример 26.

Соединение Г

1,00 г

Молочная кислота (омыление 20%)

1,50 г (20%)

Соляная кислота

0,66 г (23%)

Вода

До 100 мл

Пример 27.

Соединение Г	2,50 г
Молочная кислота (омыление 10%)	7,50 г (20%)
Соляная кислота	1,65 г (23%)
Вода	До 100 мл

Пример 28.

Соединение Г	10,00 г
--------------	---------

Молочная кислота (омыление 20%)	15,00 г (20%)
Соляная кислота 25%	1,30 г (32%)
Вода	До 100 мл

Пример 29.

Соединение Г	5,00 г
Молочная кислота (омыление 20%)	10,00 г (59%)
Вода	До 100 мл

Пример 30.

1-Этил-6-фтор- 1,4-дигидро-4- оксо-7-(1-пипера- зинил)-1,8-нафти- ридин-3-карбоно- вая кислота (соединение Д)	1,00 г
Молочная кислота (20 вес.%)	1,78 г (27%)
Вода	До 100 мл

Пример 31.

Соединение Д в виде гидрата (1,5 H ₂ O)	108,3 мг
Молочная кислота (10 мас.%)	398 мг (41%)
Вода	До 2 г

Опыт 1 (предлагаемый). Препараты примеров 1-31 хранят в ампулах при температуре 5°C в течение 6 мес. При этом осадка активного вещества не наблюдается.

Опыт 2 (известный). Препараты примеров 1-31, которые, однако, не содержат соответствующую кислоту, хранят в ампулах при температуре 5°C. При этом по истечении уже 4 недель во всех ампулах наблюдается осадок активного вещества в количестве 1,5-4 мг.

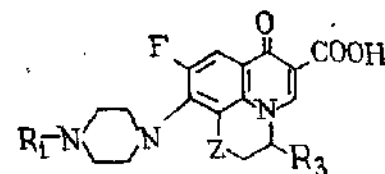
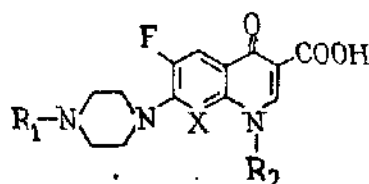
Сравнение результатов опытов 1 и 2 свидетельствует о достижении цели предлагаемого способа.

Опыт 3 (сравнительный). Препараты, состоящие из 1 г молочно-кислой соли соединений А-Г 18% в расчете на 1 моль молочно-кислой соли, молочной кислоты и воды до 100 мл, хранят при температуре 5°C. При этом по истечении 4 недель уже наблюдается образование осадка соединений А-Г в количестве 0,1-0,25 мг.

Таким образом, цель предлагаемого способа не достигается при использовании кислоты в количестве менее 20% в пересчете на молочно-кислую соль.

Формула изобретения

Способ получения антибактериального раствора путем смешения пиперазинсодержащего производного хинолона общей формулы



где X-N, C-H или C-F;

Z - O или CH₂;

R₁ - водород, метил, этил;

R₂ - циклопропил или этил;

R₃ - водород, метил или этил,

в виде молочно-кислой соли с водой при pH 2,5-7, отличающийся тем, что, с целью повышения стабильности к седиментации раствора, к молочно-кислой соли или ее гидрату добавляют кислоту, выбранную из группы, включающей молочную, янтарную, метансульфоокислоту, соляную или пропаноновую, причем кислоту используют в количестве 20-85% на 1 моль молочно-кислой соли или ее гидрата.