



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 42819

(13) C2

(51) 7 A61K9/08, A61K31/473, A61K31/496,
A61K31/19, A61K31/195МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІН'ЕКЦІЙНИЙ ТА ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН, ЩО МІСТИТЬ ЕНРОФЛОКСАЦИН

(21) 97084225

(22) 28.12.1995

(24) 15.11.2001

(31) 19500784.0

(32) 13.01.1995

(33) DE

(86) PCT/EP95/05147, 28.12.1995

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Бонзе Герхард, DE, Хамм Мартін, DE, Мюллер Ханнс-Петер, DE, Наїк Арундєв Харібхай, TZ, Шеєр Мартін, DE, Штегеманн Міхаель, DE, Феттер Олівер, DE

(73) БАЙЄР АКЦІЄНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) RU, 2035180, C1, 20.05.1995.

EP, 0138018, A2, 24.07.1985

(57) 1. Ін'єкційний та інфузійний розчин, що містить енрофлорсацин у кількості від 0,1 до 20 ваг.% при розрахунку на загальну вагу розчину у формі солей з поліоксикарбоновими кислотами або амінокислотами або їх сумішей, поліоксикарбонові кислоти або амінокислоти або їх суміші у 0,1-5-кратному молярному надлишку із розрахунку на енрофлорсацин, воду до 100%.

2. Ін'єкційний та інфузійний розчин за п. 1, який відрізняється тим, що додатково містить від 0,1 до 30 ваг.% допоміжних речовин.

Цей винахід стосується нових ін'єкційних або інфузійних розчинів енрофлорсацину.

Розчини хінолонкарбонових кислот, яку вводяться парентерально, уже відомі із викладеної заявки до європейського патенту 67666. Вони базуються на солях відповідних хінолонкарбонових кислот та різних гідроксикарбонових кислот.

Ін'єкційні або інфузійні розчини хінолонкарбонових кислот, серед інших кіпрофлорсацину на основі солі молочної кислоти з надлишком кислоти, відомі із викладеної заявки до європейського патенту 138018.

Водні розчини, приблизно 0,01-0,5%, кіпрофлорсацину, до яких для стабілізації додані кислоти, відомі із викладеної заявки до європейського патенту 214784. В ній як кислота, що має перевагу, передовсім названа молочна кислота.

Ін'єкційні розчини на основі тонко розподілених суспензій хінолонкарбонових кислот відомі з викладеної заявки до патенту ФРН 3902079.

Цей винахід стосується нових ін'єкційних та інфузійних розчинів такого складу:

а) енрофлорсацин: масова частка 0,1-20% відносно загальної маси розчину в формі його солі полігідроксикарбонових кислот або амінокислот, або їх сумішей;

б) полігідроксикарбонові кислоти або амінокислоти, або їх суміші з 0,1-5 молярним надлишком відносно енрофлорсацину;

в) при необхідності - допоміжний засіб: масова частка 0,1-30% відносно загальної маси розчину;

г) вода: до 100%.

Перевага розчинів згідно з винаходом порівняно з відомими ін'єкційними розчинами полягає в

сильній дії, що швидко встановлюється. Це проявляється в незабарному, після застосування, досягненні високого рівня активної речовини в крові. Однак активна речовина також швидко знову виводиться, що має значну перевагу, передовсім при лікуванні тварин, які дають продукти харчування.

Ін'єкційні та інфузійні розчини згідно з винаходом містять активну речовину енрофлорсацин, переважно, в концентрації 1-10%, особливо переважно - 2,5-10% (масова доля відносно загальної маси розчину).

Як полігідроксикарбонові кислоти використовують гліконову, галактуронову, глюкуронову, лактобіонову кислоти. Вони можуть мати розімкнуті ланки або бути в формі їх лактонів. Якщо використовуються кислоти як лактони, лактонове кільце, принаймні частково, гідролізують перед утворенням солі та комплексної сполуки з енрофлорсацином. Як амінокислоти використовують глютамінову, аспарагінову кислоти. Полігідроксикарбонові кислоти чи амінокислоти мають 0,1-5 молярний надлишок відносно кількості енрофлорсацину в розчині. Переважним є 0,2-2 молярний надлишок, особливо переважним - 0,5-1 молярний надлишок кислоти.

Частина надлишкової кислоти може бути замінена також іншими кислотами, наприклад, соляною, метансульфоною, етансульфоною, пропіоною, бурштиною, глютановою, лимонною, аскорбіною, фосфорною, молочною кислотами.

Водні розчини для ін'єкцій як рідину-носії поряд із водою для ін'єкцій можуть містити також, наприклад, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та триетиленгліколь. Для встанов-

лення значення pH, по можливості в діапазоні від 3 до 6,5, можуть бути використані різні речовини, наприклад, тріс, фосфорна, лимонна, аскорбінова, оцтова, бурштинова, винна, глюконова та молочна кислоти та їх солі. Значення pH водних розчинів згідно з винаходом становить 3-5,5, переважно, 3,5-5. Осмолярність суспензій становить 200-900 м осмоль/кг, переважно, 260-390 м осмоль/кг, і додаванням NaCl, глюкози, фруктози, гліцерину, сорбіту, манніту, цукрози чи ксиліту, чи сумішей цих речовин може бути доведена до ізотонічних пропорцій.

Крім того, можуть бути використані такі допоміжні засоби, як згущувач (наприклад, метилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, желатин та інші), ресорбер, світлозахисний засіб, уповільнювач кристалізації, комплексуючий засіб (наприклад, NaEDTA, фосфати, нітрати, ацетати, цитрати та інші), антиоксиданти (аскорбінова кислота, сульфітні сполуки, L-цистеїн, тіодипропіонова кислота, тіомолочна кислота, монотіогліцерин, пропілгалат та інші), а також консервант (РНВ-ефір, фенол та його похідні, хлорбутанол, бензиловий спирт, етанол, бутанол, 1,3-бутандіол, солі хлорексидину, бензойна кислота та її солі, сорбінова кислота та інші). При необхідності до розчинів згідно з винаходом можуть бути додані локальні анестетики, такі як прокаїн-HCl, лідокаїн-HCl та інші.

Для одержання ін'єкційних чи інфузійних розчинів згідно з винаходом можна виходити із солі енрофлоксацину та відповідної кислоти або її гідрату.

Однак сіль можна одержати безпосередньо в розчині, а саме: шляхом додавання кількості кислоти, достатньої для утворення солі. Для прискорення реакцію можна здійснювати при температурах від 30 до 60°C. Приготування розчинів можна здійснювати в середовищі азоту.

Таким чином, можна одержати готові до використання розчини активної речовини, наповнені в придатні посудини, наприклад, ампули, флакони, а також придатні для їх приготування розчини напівфабрикатів, наприклад, концентрати або ліофілізати.

Посудини, в які наливаються приготовлені розчини, можуть бути виконані як зі скла, так і з пластмас. При цьому матеріал посудини може містити складові, що надають йому спеціального захисту, наприклад, захисту від світла або від дії кислоти.

Приготування розчинів у наведених нижче прикладах може здійснюватись в реакційному резервуарі з нагрівальною оболонкою або без неї. В останньому випадку при необхідності може використовуватись підігріта вода.

В загальному випадку окремі компоненти після закладання основної кількості розчинника розчинюють в ньому. Однак можна також додавати розчинник до твердих складових матеріалів.

При використанні кислот в формі їх лактонів перед закладанням активної речовини після розчинення їх гідролізують до вільних кислот шляхом нагрівання або відстоювання. При цьому встановлюють температуру 40-70°C, переважно 50-60°C.

На закінчення до розчину перед або після охолодження з перемішуванням додають інші складові

ві частини. Після додавання решти розчинника розчин може бути стерилізований підходящим фільтром, що затримує бактерії, або жаровим стерилізатором.

Приклади

Приклад 1

| | |
|------------------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 10,00 |
| Глюконолактон | 8,00 |
| Бензиловий спирт подв. дест. | 1,40 |
| Сульфат натрію | 0,10 |
| Вода для ін'єкцій | 86,70 |
| 100 мл= | 106,20 |
| | pH 3,90. |

Приклад 2

| | |
|--------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 5,00 |
| Глюконолактон | 3,00 |
| Бензиловий спирт | 1,00 |
| Вода для ін'єкцій | 86,70 |
| 100 мл= | 102,60 |
| | pH 4,40. |

Приклад 3

| | |
|---------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 5,00 |
| Глюкуронова кислота | 3,25 |
| Бензиловий спирт | 1,00 |
| Вода для ін'єкцій | 93,45 |
| 100 мл= | 102,70 |
| | pH 3,85. |

Приклад 4

| | |
|-----------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 5,00 |
| L-глутамінова кислота | 2,50 |
| Бензиловий спирт | 1,00 |
| Вода для ін'єкцій | 93,80 |
| 100 мл= | 102,30 |
| | pH 5,15. |

Приклад 5

| | |
|--------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 5,00 |
| Винна кислота | 1,25 |
| Бензиловий спирт | 1,00 |
| Вода для ін'єкцій | 94,55 |
| 100 мл= | 101,80 |
| | pH 4,40. |

Приклад 6

| | |
|---------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 10,000 |
| Глюконолактон | 4,000 |
| Оцтова кислота 100% | 1,175 |
| Бензиловий спирт | 1,400 |
| Сульфат натрію | 0,100 |
| Вода для ін'єкцій | 88,025 |
| 100 мл= | 104,700 |
| | pH 4,42. |

Приклад 7

| | |
|---------------------|----------|
| | г/100 мл |
| Енрофлоксацин 100% | 10,000 |
| Глюконолактон | 4,000 |
| Глутамінова кислота | 2,670 |
| Бензиловий спирт | 1,400 |
| Сульфат натрію | 0,100 |
| Вода для ін'єкцій | 87,330 |
| 100 мл= | 105,50 |
| | pH 4,28. |

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
