



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 46438

(13) A

(51) B 6 A61K9/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОНЦЕНТРАТУ РІДКОЇ ФОРМИ АНТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

1

2

(21) 2001075039

(22) 17 07 2001

(24) 15 05 2002

(46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р.

(72) Тімченко Оксана Миколаївна, Комісаренко Сергій Миколайович, Тімченко Микола Михайлович, Георгієвський Геннадій Вікторович, Ковальчук Наталя Іванівна, Ковальова Алла Михайлівна, Тимофеев Сергій Вікторович, Комісаренко Олена Пантелівна, Мдгварелі Вадим Анатолійович, Комісаренко Андрій Миколайович, Ткач Андрій Олександрович

(73) Комісаренко Андрій Миколайович

(57) 1 Спосіб одержання концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій, що включає розчинення у воді для ін'єкцій активної лікарської речовини і пропіленгліколю, наступну фільтрацію і стерилізацію розчину, який відрізняється тим, що як активну лікарську речовину вводять ципрофлоксацину гідрохлорид, який попередньо змішують із водним розчином

динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, після чого отриманий розчин змішують із попередньо приготовленим водним розчином пропіленгліколю

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що пропіленгліколь вводять у кількості 180-220 г/л, а ципрофлоксацин - у кількості 9-11 г/л, доводячи рН розчину до 3,8 - 5,2

3 Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що компоненти вводять при такому співвідношенні, г/л

Ципрофлоксацину гідрохлорид в перерахуванні на	
ципрофлоксацин	10,0
Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,05
Пропіленгліколь	200,0
Вода для ін'єкцій	До 1000 мл

Винахід стосується медицини, технології одержання лікарських форм і може бути використаний у хіміко-фармацевтичній промисловості при одержанні концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій на основі ципрофлоксацина гідрохлориду

Відомий розчин для ін'єкцій "Септрин для інфузій" призначений для внутрішньовенного краплинного введення після попереднього розведення вмісту однієї ампули об'ємом 5мл ізотонічним розчином хлориду натрію або 5% -ним розчином глюкози до об'єму 125 - 250мл. При одержанні цієї рідкої форми антибактеріального препарату використовують (мас. %) сульфаметоксазол (8,0), триметоприм (1,6), гідроксид натрію (1,3), діетаноламін (0,3), спирт етиловий 95% -ний (10,5), спирт бензиловий (1,0), пропіленгліколь (40,0), метабісульфіт натрію (0,1), воду для ін'єкцій (рН розчину 9,5 - 11,0) - решта (див. каталог англійської фірми Wellcome "Септрин

для інфузій")

У об'єкта, що заявляється, і аналога збігаються такі суттєві ознаки: способи включення змішування у воді для ін'єкцій активної лікарської речовини і пропіленгліколю, наступну фільтрацію і стерилізацію розчину

Аналіз технічних властивостей аналога, зумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при його використанні перешкоджають такі причини

Вищеописаний відомий спосіб одержання розчину для ін'єкцій забезпечує одержання ін'єкційного розчину "Септрин", що характеризується наявністю багатьох компонентів у розчині з високим рН (до 11,0), зумовленим високим коефіцієнтом надлишкової основності, необхідністю використання порівняно великих доз (разових, добових, курсових) активних компонентів при внутрішньовенному краплинному введенні. Цей спосіб не забезпечує одержання концентрату

(13) A

(11) 46438

(19) UA

нової рідкої форми лікарського препарату для інфузій на основі ципрофлоксацина гідрохлориду при забезпеченні стабільних властивостей препарату під час його зберігання в рідкій формі

Найбільш близьким за сукупністю ознак до винаходу, що заявляється, є обраний за прототип спосіб одержання антибактеріального засобу для ін'єкцій. Цей спосіб включає розчинення у воді для ін'єкцій таких активних лікарських речовин, як сульфамометоксин і триметоприм, і таких допоміжних речовин, як пропіленгліколь, спирт етиловий, N-метилглюкамін і гліцерин, наступну фільтрацію і стерилізацію розчину (див опис винаходу до патенту СРСР № 1816211 АЗ, МП А61К9/08, Вюл № 18 від 15 05 93)

У об'єкта, що заявляється, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки способи включають розчинення у воді для ін'єкцій активної лікарської речовини і пропіленгліколю, наступну фільтрацію і стерилізацію розчину

Аналіз технічних властивостей прототипу, зумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при використанні прототипу перешкоджають такі причини

Обраний за прототип спосіб одержання антибактеріального засобу для ін'єкцій забезпечує одержання ін'єкційного розчину, що характеризується наявністю багатьох компонентів у розчині з високим рН (до 9,7), зумовленим високим коефіцієнтом надлишкової основності, необхідністю використання порівняно великих доз активних компонентів при внутрішньовенному краплинному введенні (сумарний вміст у препараті сульфамометоксину і триметоприму становить від 0,061 до 0,075 г/мл). Цей спосіб не забезпечує одержання концентрату нової рідкої форми лікарського препарату для інфузій на основі ципрофлоксацина гідрохлориду при забезпеченні стабільних властивостей препарату під час його зберігання в рідкій формі

В основу винаходу поставлено задачу створити такий спосіб одержання концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій, у якому удосконалення шляхом введення нової активної лікарської речовини і введення нових операцій дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні концентрату рідкої форми антимікробного препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду при забезпеченні стабільних властивостей препарату під час його зберігання в рідкій формі

Винахід, що заявляється, характеризується такими суттєвими ознаками, які виражені визначеними поняттями, достатніми для їхньої ідентифікації, спрямовані на рішення поставленої задачі і достатні для досягнення очікуваного технічного результату в усіх випадках, на які поширюється обсяг правової охорони

Спосіб одержання концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій, що заявляється, включає розчинення у воді для ін'єкцій активної лікарської речовини і пропіленгліколю, наступну фільтрацію і стерилізацію розчину

Від прототипу спосіб відрізняється тим, що як активну лікарську речовину вводять ципрофлоксацина гідрохлорид, який попередньо змішують із водним розчином динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, після чого отриманий розчин змішують із попередньо приготовленим водним розчином пропіленгліколю

При використанні винаходу очікується досягнення технічного результату, що полягає в одержанні концентрату рідкої форми антимікробного препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду при забезпеченні стабільних властивостей препарату під час його зберігання в рідкій формі

Між викладеними у формулі винаходу суттєвими ознаками винаходу і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок

Як показали проведені дослідження, ципрофлоксацина гідрохлорид ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) - [1-циклопропіл-6-фторо-1,4-дигідро-4-оксо-7-(піперазин-1-ил)-хіноліно-3-карбоксикислота, моногідрохлорид, моногідрат] - розчинний у воді і практично нерозчинний у спирті етиловому, спирті метиловому, хлороформі й ефірі. Ципрофлоксацина гідрохлорид являє собою активну лікарську протимікробну речовину широкого спектра дії, яка відноситься до групи фторхінолонів. Основною фармакологічною властивістю ципрофлоксацина гідрохлориду є його бактерицидна дія у відношенні до більшості грамнегативних мікроорганізмів, а також штамів стафілококів. Ці фармакологічні властивості ципрофлоксацина гідрохлориду необхідно зберегти при одержанні на його основі концентрату рідкої форми антимікробного препарату, який використовується для інфузій і має відносно невисоке значення рН. При цьому необхідно забезпечити стабільні властивості препарату під час його зберігання в рідкій формі

Для забезпечення цього ципрофлоксацина гідрохлорид попередньо змішують із стабілізатором - водним розчином динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, після чого отриманий розчин змішують із консервантом - попередньо приготовленим водним розчином пропіленгліколю, чим забезпечується значне збільшення усталеності в часі рідкої лікарської форми, яка містить ципрофлоксацина гідрохлорид, і стабільність властивостей препарату при його зберіганні в рідкій формі

В окремих випадках використання способу одержання концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій, що заявляється як винахід, характеризується такими відмінними від прототипу ознаками

- пропіленгліколь вводять у кількості 180 - 220 г/л, а ципрофлоксацин - у кількості 9 - 11 г/л, доводячи рН розчину до 3,8 - 5,2

- компоненти вводять при такому співвідношенні, г/л

Ципрофлоксацина гідрохлорид у перерахунку на ципрофлоксацин	10,0,
Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,05,

Пропіленгліколь 200,0,
Вода для ін'єкцій до 1000мл
Введення в рідку форму антимікробного препарату для інфузій ципрофлоксацина гідрохлориду, пропіленгліколю і динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти у вказаних межах забезпечує вміст ципрофлоксацина в 1мл препарату від 0,009 до 0,011г \pm 10% від номінального при регламентованому значенні рН від 3,8 до 5,2 У зазначених межах ципрофлоксацин повною мірою виявляє свої лікарські властивості при рівномірному розподілі в стабілізаторі й консерванті, що сприяє забезпеченню стабільних властивостей препарату під час зберігання концентрату в рідкій формі

Спосіб одержання концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій, наприклад концентрату ципрофлоксацину 1% для інфузій, який використовується як лікарський засіб, реалізується таким чином

Як вихідну сировину використовують такі компоненти

- ципрофлоксацина гідрохлорид (ТФС 42У-6/33-142-95),
- динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилон Б, ФС 42У-2-37-95),
- пропіленгліколь (ТФС 42 1594-86),
- вода для ін'єкцій (ФС 42-2620-89)

Одержання концентрату ципрофлоксацину 1% для інфузій здійснюють таким чином

У реактор самотечею із мірника заливають воду для ін'єкцій у кількості 60л і при перемішуванні завантажують відважений частинами пропіленгліколь у кількості, наприклад, 20,02кг і перемішують протягом 5 - 10хв Потім в окремі ємкості в 5 - 10л води для ін'єкцій розчиняють 0,0051кг Трилона Б (динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти) В отриманий водяний розчин Трилона Б завантажують 1,19кг активної лікарської речовини - ципрофлоксацина гідрохлориду Після ретельного перемішування отриманий розчин змішують із попередньо приготовленим вод ним розчином пропіленгліколю Потім зупиняють мішалку і, додаючи воду для ін'єкцій, доводять розчин в реакторі до позначки 100л Отриманий розчин перемішують протягом 15 - 20хв

У результаті одержують концентрат

ципрофлоксацину 1% (прозору рідину з жовтуватим відтінком) при такому співвідношенні компонентів, г/л

Ципрофлоксацина гідрохлорид у перерахунку на ципрофлоксацин	10,0,
Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти	0,05,
Пропіленгліколь	200,0,
Вода для ін'єкцій до	1000мл

Кількісний вміст ципрофлоксацину ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) в 1мл приготовленого розчину повинен становити від 0,009 до 0,011г, пропіленгліколю ($C_3H_8(OH)_2$) - 0,18 - 0,22г при рН розчину від 3,8 до 5,2 У випадку відхилення від установлених параметрів, проводять коригування розчину, додаючи розрахункові кількості субстанції або води для ін'єкцій, проводять перемішування розчину протягом 15 - 20 хвилин і знову беруть пробу на аналіз

Отриманий розчин ципрофлоксацину 1% фільтрують через поліпропіленові фільтри Профільтрований розчин ципрофлоксацину 1% розливають у флакони по 5мл, закривають їх гумовою пробкою і закрочують алюмінієвим ковпачком Флакони з розчином ципрофлоксацину 1% стерилізують у стерилізаторі паровому текучим паром при температурі 120°C протягом 8 хвилин при тиску пару 0,1МПа

Отриманий препарат ципрофлоксацин 1% для інфузій є протимікробним препаратом широкого спектра дії з групи фторхінолонів Препарат діє бактерицидно Він інгібує ДНК-гіразу бактерій, що призводить до загибелі мікробів Препарат ципрофлоксацин 1% для інфузій призначений для лікування інфекційно-запальних захворювань, викликаних збудниками, чутливими до препарату Розчин препарату вводиться у вену краплинним шляхом один-два рази на добу Тривалість лікування залежить від динаміки клінічної картини і результатів бактеріологічних досліджень

Було встановлено, що властивості отриманого способом, який заявляється, концентрату рідкої форми антимікробного препарату для інфузій - концентрату ципрофлоксацину 1% - залишаються стабільними при його зберіганні в захищеному від світла місці протягом двох років

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул Сим'ї Хохлових, 15, м Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул Артема, 77, м Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71