



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **108267**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 06279	(72) Винахідник(и): Віпін Томар Сінгх (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.05.2013	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "АЛТЕР ЕГО", бул. Дружби Народів, 3-а, м. Київ, 01103 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.04.2015	(74) Представник: Баронча Лариса Борисівна, реєстр. №134
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2014, Бюл.№ 22	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 72268 C2, 15.02.2005 RU 2 314 103 C1, 10.01.2008 RU 2 472 507 C1, 20.01.2013 US 6 916 484 B1, 12.07.2005 CN 103142510 A, 19.03.2013 CN 102688183 A, 21.03.2011
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2015, Бюл.№ 7	

(54) РОЗЧИН МОКСИФЛОКСАЦИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

(57) Реферат:

Винахід стосується медицини, а саме до розчину моксифлоксацину гідрохлориду, який містить манітол, натрію едетат, натрію гідроксид і хлористоводневу кислоту.

UA 108267 C2

Винахід стосується медицини, а саме до препарату із групи фторованих хинолів моксифлоксацину для ін'єкцій і способу його одержання.

Моксифлоксацин-1-циклопропіл-7-(/S.S/-2,8-діазабіцикло/4,3,0/нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-8-метоксі-4-оксо-3-хінолон карбонова кислота.

5 Це високоефективний протиінфекційний засіб, що уперше описаний у європейській заявці на патент EP-A-0350733. У зазначеному патенті описується склад моксифлоксацину у вигляді таблетки, що включає крім активної речовини, мікрокристалічну целюлозу, кукурудзяний крохмаль, полі-1-вініл-2-піролідон нерозчинний, діоксид кремнію й стеарат магнію.

Відома лікарська форма моксифлоксацину у вигляді таблеток (пат. РФ № 2230555), що містить сухе зв'язуюче (мікрокристалічна целюлоза), допоміжну речовину (натрію кроскармелоза), змазуючу речовину (стеарат магнію), до 25 % лактозу. Дану лікарську форму можна одержувати шляхом мокрої грануляції моксифлоксацину, його солі й/або гідрату, мінімум одного сухого зв'язуючого й лактози, потім отриманий гранулят змішують мінімум з однією допоміжною речовиною, що сприяє розпаду, і мінімум з однією змазуючою речовиною, і, при необхідності, таблетують і лакують. Грануляцію можна здійснювати з водою без додавання речовини, що склеює.

Відзначено, що багато препаратів із групи фторованих хинолів мають низьку розчинність у звичайних фармацевтичних носіях або розчинниках, тому вживаються спроби підвищити їхню розчинність для введення в організм, наприклад введенням у їхні молекули груп, що модифікують розчинність, або поліпшенням властивостей носіїв і підбором розчинників.

Відомий розчин моксифлоксацину для ін'єкцій, що містить поварену сіль, полісахарид (пат. РФ № 2260429). При необхідності розчини для розведення можуть містити й інші речовини (полісахариди, карбонати, лактати, манлати). Відомий склад буде задовольняти вимогам фармакопеї, якщо дотримуватися певних вузьких областей концентрацій для активної речовини (0,04-0,4 %) і хлориду натрію (0,4-0,9 %). У цьому ж патенті описаний спосіб готування складу моксифлоксацину для ін'єкцій, що полягає в розчиненні моксифлоксацину у воді й наступному додаванні до нього водного розчину допоміжних речовин хлориду натрію (пат. РФ 2260429). При цьому необхідно витримувати строго температуру при готуванні розчину моксифлоксацину. Готування розчинів моксифлоксацину із хлоридом натрію вимагає значного часу для доведення процесу до повного розчинення. При цьому потрібне перемішування протягом декількох годин для того, щоб розчин став прозорим для запобігання згодом втрат активної речовини при відділенні його на стадії фільтрації.

Найбільш близьким до пропонованого винаходу є розчин моксифлоксацину для ін'єкцій (патент RU № 2314103), що містить полісахарид і допоміжну речовину. При цьому розчин містить як допоміжну речовину гомополімер молочної кислоти або співполімер молочної й гліколієвої кислот низькомолекулярний й як полісахарид - маніт при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:

моксифлоксацин	2-3
момополімер молочної кислоти або співполімер молочної й гліколієвої кислот	23-26
маніт	4,0-5,5
полівініловий спирт	0,8-1,3
вода для ін'єкції	решта до 100 %.

Однак такий розчин містить значну кількість допоміжних речовин, введення яких в організм небажане й приводить до побічних ефектів. Крім того, такий розчин не має достатньої стабільності. Нестабільність проявляється в появі в розчині субвізуальних часток, число яких лежить вище меж, що допускаються фармакопеєю. При цьому в процесі зберігання утворюються пофарбовані коричневі аморфні частки, які часто з'являються лише після 4-8 тижнів зберігання при 40 °C, і далі в процесі зберігання їхня кількість збільшується.

В основу винаходу поставлена задача створення розчину моксифлоксацину для ін'єкцій, зручного в застосуванні, що забезпечує високу терапевтичну ефективність, і який буде мати високу стабільність й активність препарату протягом строку зберігання.

Поставлена задача вирішується за рахунок використання розчину моксифлоксацину для ін'єкцій, що містить полісахарид і допоміжну речовину. При цьому розчин містить як полісахарид манітол, а як допоміжну речовину - натрію едетат, натрію гідроксид і хлористоводневу кислоту при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:

моксифлоксацин	1,5696-1,9184
гідрохлорид	
манітол	4,5-5,5

натрію едетат	0,09-0,11
натрію гідроксид	q.s. для корекції pH
хлористоводнева кислота	q.s. для корекції pH
вода для ін'єкцій	q.s. до 100 %.

Отримана форма водного складу моксифлоксацину має ефект пролонгації й дозволяє підвищити терапевтичний ефект. Натрій едетат поліпшує стабільність препарату за рахунок того, що діє як хелатоутворюючий агент і зв'язується з будь-якими іонами металів (у т. ч. заліза), що є присутніми або попадають у розчин із труб устаткування. Таким чином, він захищає активну речовину, підвищує стабільність препарату й активність моксифлоксацину гідрохлориду протягом строку зберігання. Також покращена кольоровість препарату. У порівнянні з рецептурою на основі натрію хлориду, цей препарат менш підданий появі видимих механічних включень протягом строку придатності. Крім того, розчинність моксифлоксацину в манітолі значно вище, ніж у хлориді натрію.

10 Кращий приклад одержання речовини.

Натрію едетат у кількості 0,1 % розчиняють у воді для ін'єкцій, оскільки останній зв'язується з іонами металів, утворюючи комплекси, і зберігає якість продукту. Потім додають моксифлоксацину гідрохлорид у кількості 1,744 % і перемішують до утворення прозорого розчину. Температура води для ін'єкцій при виробництві препарату доводять до показника не більше 50 °C перед додаванням субстанції моксифлоксацину гідрохлориду. До отриманого розчину додають 5 % манітолу й перемішують до одержання прозорого розчину. Перевіряють рівень pH (має бути від 3,7 до 4,7) і доводять до необхідної величини за допомогою 0,1 % HCl й 0,2 % розчину натрію гідрохлориду.

20 Сировина (активна речовина) є фоточутливим матеріалом, тому після розподілу його необхідно захищати від світла, накриваючи чорними поліетиленовими мішками. Виготовлення, наповнення й карантинне зберігання продукту необхідно здійснювати в затінених умовах (при м'якому висвітленні).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25

Розчин моксифлоксацину для ін'єкцій, що містить полісахарид і допоміжну речовину, який **відрізняється** тим, що містить як полісахарид манітол, а як допоміжну речовину - натрію едетат, натрію гідроксид і хлористоводневу кислоту при наступному співвідношенні компонентів, ваг. %:

моксифлоксацину	1,5696-1,9184
гідрохлорид	
манітол	4,5-5,5
натрію едетат	0,09-0,11
натрію гідроксид	q.s. для корекції pH
хлористоводнева кислота	q.s. для корекції pH
вода для ін'єкцій	q.s. до 100 %.

30

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601