



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43544 (13) A

(51) 7 A61K9/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ РІДКОЇ ФОРМИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

(21) 2001010711

(22) 31.01.2001

(24) 17.12.2001

(46) 17.12.2001, Бюл. № 11, 2001 р.

(72) Тімченко Оксана Миколаївна, Комісаренко
Сергій Миколайович, Тімченко Микола Михайло-
вич, Георгієвський Геннадій Вікторович, Ковальчук
Наталія Іванівна, Ковальова Алла Михайлівна, Ти-
мофєєв Сергій Вікторович, Комісаренко Олена
Пантеліївна, Мдгварелі Вадим Анатолійович, Си-
доренко Ірина Юріївна, Краско Євгенія Василівна,
Комісаренко Андрій Миколайович

(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(57) 1. Спосіб одержання рідкої форми лікарського
препарату, що включає розчинення у воді активної
лікарської речовини, ізотонуючого агента, консер-
ванта та наступну стерилізацію, який
відрізняється тим, що як активну лікарську ре-
човину вводять ципрофлоксацин гідрохлорид мо-
ногідрат, як консервант, вводять бензалконію хло-рид і додатково вводять як стабілізатор динатрієву
сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.2. Спосіб по п. 1, який **відрізняється** тим, що по-
рошки компонентів попередньо розчиняють у воді.3. Спосіб по п. 1 або 2, який **відрізняється** тим,
що бензалконію хлорид вводять у кількості, що
складає 0,02 від кількості ципрофлоксацину гід-
рохлориду моногідрату.4. Спосіб по будь-якому з пп. 1-3, який **відрізня-
ється** тим, що як ізотонуючий агент вводять на-
трію хлорид при такому співвідношенні компо-
нентів, мас. %:

Ципрофлоксацину гідро- хлорид моногідрат (у перерахунку на 100% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$)	0,3
Динатрієва сіль етилен- діамінтетраоцтової кислоти	0,005
Натрію хлорид	0,6
Бензалконію хлорид	0,006
Вода очищена	Решта.

Винахід стосується медицини, технології
одержання лікарських форм і може бути викорис-
таний в хіміко-фармацевтичній промисловості при
одержанні рідкої форми лікарського препарату на
основі ципрофлоксацина гідрохлориду моногідра-
ту у вигляді очних і вушних крапель.

Відомий спосіб одержання рідкої форми лі-
карського препарату у вигляді очних крапель, який
полягає в тому, що в стерильній очищеній воді
розчиняють активну лікарську речовину, β -цикло-
декстрин, полівінілпіролідон, двозамінену натрієву
сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, хлорид
натрію, бензалконію хлорид і гідроксид натрію, до-
водячи рН композиції до 7,5. В якості активної лі-
карської речовини в композицію вводять 3,4-дигі-
дро-2,8-дізопропіл-3-тіоксо-2н-1,4-бензоксазин-4-о-
цетову кислоту або її сіль (див. опис винаходу до
патенту Російської Федерації № 2068260, МПК А
61 К 9/08, Бюл. № 30 від 27.10.96).

У об'єкта, що заявляється, і аналога збі-
гаються такі суттєві ознаки: способи включають
розчинення у воді активної лікарської речовини і
бензалконію хлориду.

Аналіз технічних властивостей аналога,
обумовлених його ознаками, показує, що одержан-
ню очікуваного технічного результату при його ви-
користанні перешкоджають такі причини.

Вищеописаний відомий спосіб одержання
очних крапель не забезпечує одержання нової рід-
кої форми лікарського препарату на основі цип-
рофлоксацина гідрохлориду моногідрату при за-
безпеченні стабільних властивостей препарату в
процесі його збереження і використання в рідкій
формі як у вигляді очних, так і у вигляді вушних
крапель.

Найбільш близьким за сукупністю ознак до
винаходу, що заявляється, є обраний прототипом
спосіб одержання очних крапель пілокарпіну гід-
рохлориду.

Цей спосіб включає розчинення у воді актив-
ної лікарської речовини, додавання ізотоніруючого
агента і консерванта та наступну стерилізацію. В
якості активної лікарської речовини в композицію
для очних крапель вводять пілокарпіну гідрохло-
рид, в якості ізотоніруючого агента вводять натрію
хлорид і в якості консерванта очних крапель вво-

дять катамін АБ у кількості 0,002-0,01 мас.% (див. опис винаходу до авторського свідоцтва СРСР № 1803101, МПК А 61 К 9/08, 31/41, Бюл. №11 від 23.03.93).

У об'єкта, що заявляється, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки: способи включають розчинення у воді активної лікарської речовини, ізотоніруючого агента і консерванта та наступну стерилізацію.

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

Обраний прототипом спосіб одержання очних крапель пілокарпіну гідрохлориду не забезпечує одержання нової рідкої форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату при забезпеченні стабільних властивостей препарату в процесі його збереження і використання в рідкій формі як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель.

В основу винаходу поставлена задача створити такий спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату, у якому удосконалення шляхом введення нової активної лікарської речовини, консерванта, стабілізатора і нових операцій дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової рідкої форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату при забезпеченні стабільних властивостей препарату в процесі його збереження і використання в рідкій формі як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель.

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 рідкої форми лікарського препарату, який заявляється як винахід, включає розчинення у воді активної лікарської речовини, ізотоніруючого агента, консерванта та наступну стерилізацію. В якості ізотоніруючого агента використовують, наприклад, натрію хлорид. Від прототипу спосіб відрізняється тим, що в якості активної лікарської речовини вводять ципрофлоксацина гідрохлорид моногідрат, в якості консерванта вводять бензалконія хлорид і додатково вводять, в якості стабілізатора, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцетової кислоти.

При використанні винаходу очікується досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової рідкої форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату при забезпеченні стабільних властивостей препарату в процесі його збереження і використання в рідкій формі як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель.

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

Проведені дослідження показали таке. Ципрофлоксацина гідрохлорид моногідрат ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) -

[1-циклопропіл-6-фторо-1,4-дигідро-4-оксо-7(піперазин-1-ил)-хіноліно-3-карбоксикислота, моногідроклорид, моногідрат] - являє собою активну лікарську протимікробну речовину широкого спектра дії, яка відноситься до групи фторхінолонів.

Основною фармакологічною властивістю ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату є його активна бактерицидна дія у відношенні більшості грамнегативних мікроорганізмів і у відношенні штамів стафілококів.

Ці фармакологічні властивості ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату необхідно зберегти при одержанні рідкої лікарської форми на його основі, яку можна використовувати одночасно як для лікування інфекційних захворювань очей, викликаних дошкульними до препарату мікроорганізмами, так і для лікування важких інфекцій вуха. При цьому необхідно забезпечити стабільні властивості препарату при його збереженні й у процесі використання як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель. Для забезпечення цього в рідку лікарську форму в якості високоякісного консерванта вводять бензалконія хлорид спільно зі стабілізатором, в якості якого використовують динатрієву сіль етилендіамінтетраоцетової кислоти (Трилон Б), що призводить до значного збільшення стійкості в продовж часу зберігання рідкої лікарської форми, яка містить ципрофлоксацина гідрохлорид моногідрат, та до забезпечення стабільних властивостей препарату в процесі його збереження і використання як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель.

Так забезпечується одержання рідкої форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату, яка має стабільні властивості в процесі збереження і використання як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель.

В окремих випадках використання спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату, що заявляється як винахід, характеризується такими відмінними від прототипу ознаками:

- порошки компонентів попередньо розчиняють у воді;

- бензалконія хлорид вводять у кількості, що складає 0,02 від кількості ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату.

Попереднє розчинення в невеликій кількості води порошків компонентів, що утворюють композицію рідкої форми лікарського препарату, сприяє при наступному одержанні водяного розчину очних або вушних крапель ще більш рівномірному розподілу ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату, його консерванта - бензалконія хлориду - і його стабілізатора - динатрієвої солі етилендіамінтетраоцетової кислоти, що сприяє забезпеченню стабільності властивостей препарату в процесі його збереження і використання як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель.

Експериментально встановлено, що для прояву властивостей консерванта у відношенні рідкої форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацина гідрохлориду моногідрату достатньо вводити бензалконія хлорид у кількості, що складає близько до 0,02 від кількості ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату.

Така кількість бензалконія хлориду є оптимальною для забезпечення стерильності лікарсь-

кої форми протягом усього терміна зберігання. При введенні бензалконія хлориду в меншій кількості лікарська форма може обмінятися і після її відкриття стане негодною до вжитку.

Крім того, в окремих випадках використання, спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату, що заявляється як винахід, характеризується тим, що як ізотонуючий агент вводять натрію хлорид при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Ципрофлоксацину гідрохлорид моногідрат (у перерахунку на 100% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$)	0,3
Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцетової кислоти	0,005
Натрію хлорид	0,6
Бензалконію хлорид	0,006
Вода очищена	Решта

Ці експериментально визначені співвідношення компонентів є оптимальними для одержання розчину ципрофлоксацину 0,3%, який призначений для використання як очні і вушні краплі.

Спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату, наприклад, розчину ципрофлоксацину 0,3%, який призначений для використання як очні і вушні краплі, реалізується таким чином.

В якості вихідної сировини використовують такі компоненти:

- ципрофлоксацин гідрохлорид моногідрат, (ТФС 42У-6/33-142-95);
- динатрієва сіль етилендіамінтетраоцетової кислоти, Трилон Б, (ФС 42У-2-37-95);
- натрію хлорид, (ТФС 42У-212-1053-99);
- бензалконія хлорид, (Європейська Ф., 1997, с. 538, фірма "Bayer AG", Німеччина);
- вода очищена, (ФС 42-2619-89).

Одержання розчину ципрофлоксацина 0,3%, який призначений для використання як очні і вушні краплі, здійснюється таким чином.

У реактор самопливом із мірника заливають воду очищену в кількості 80-85 літрів. На вагах у паперовому лотку відважують навішення порошок ципрофлоксацину в кількості 0,306 кг і натрію хлориду в кількості 0,603 кг. Потім на ручних вагах у паперових лотках відважують навішення порошок бензалконія хлориду в кількості 0,006 кг і динатрієвої солі етилендіамінтетраоцетової кислоти (Трилон Б) у кількості 0,005 кг. Порошки компонентів

композиції розчиняють у невеличкій кількості (5-10 л) очищеної води, а потім вакуумом переносять у реактор із заданою кількістю очищеної води. Включають мішалку і проводять перемішування протягом 15-20 хвилин до повного розчинення компонентів. Закінчення процесу розчинення контролюють візуально.

У результаті одержують розчин ципрофлоксацина 0,3% (прозора рідина з зеленувато-жовтуватим відтінком) такого складу, мас. %:

Ципрофлоксацина гідрохлорид моногідрат (у перерахунку на 100% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$)	0,3
Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцетової кислоти	0,005
Натрію хлорид	0,6
Бензалконія хлорид	0,006
Вода очищена	Решта

Вміст $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ (ципрофлоксацина) у 1 мл розчину повинен бути в межах від 0,0027 до 0,0033 г, NaCl (натрію хлориду) - від 0,0057 до 0,0063 г; pH розчину становить від 3,8 до 5,2. У випадку відхилення від установлених параметрів, проводять коригування розчину, додаючи розраховану кількість субстанції або води очищеної, проводять перемішування розчину протягом 15-20 хвилин і знову беруть пробу на аналіз.

Отриманий розчин ципрофлоксацина 0,3% фільтрують і розливають у флакони. Після закупорки флакони з розчином ципрофлоксацина 0,3% стерилізують у паровому стерилізаторі текучим паром при температурі 120°C протягом 8 хвилин.

Проведені випробування на хворих отриманого по способу, що заявляється, розчину ципрофлоксацина 0,3% в якості очних і вушних крапель не виявили алергічної або токсичної дії препарату.

Було встановлено, що властивості отриманого по способу, який заявляється як винахід, розчину ципрофлоксацина 0,3% залишаються стабільними при збереженні препарату протягом двох років і розчин залишається стерильним протягом 28 діб після відкупорювання флакону, що дозволяє ефективно використовувати розчин ципрофлоксацина 0,3% як у вигляді очних так і у вигляді вушних крапель.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

