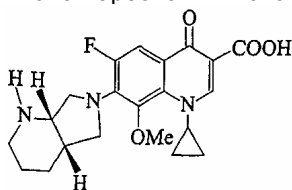


Даний винахід стосується водної композиції, що містить моксифлоксацин-гідрохлорид і хлорид натрію, композиції для застосування в якості лікарського засобу і використання композиції з метою одержання лікарського засобу для профілактики чи лікування бактеріальних інфекцій у людей чи тварин.

Моксифлоксацин (INN (IHN) - міжнародна незареєстрована назва) є антибіотиком із класу хінолонкарбонових кислот наступної формули:



1-циклопропіл-7-([S,S]-2,8-діазабіцикло[4,3,0]нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-4-оксо-3-хінолонкарбонова кислота

Він є високоєфективним протиінфекційним засобом і вперше описаний у заявці до європейського патенту EP-A-0350733. Проте, у цій заявці не описуються фармацевтичні препарати, придатні для парентерального введення. Потреба ж у такому інфузійному розчині, що вводиться парентерально, існує, зокрема, у відділеннях інтенсивної терапії для лікування пацієнтів, які не здатні до орального прийому ліків.

Для приготування сумісних інфузійних розчинів необхідно приведення осмотичності у відповідність з фізіологічними показниками організму (Suker/Fuchs/Speiser (Зукер/Фукс/Шпайзер), Фармацевтична технологія). Значне гіпо- чи гіперосмотичне відхилення може призвести до руйнування еритроцитів чи подразнення тканин. При підвищеній внутрішньовенній дозі гіпоосмотичного розчину настає гемоліз, уведення великих кількостей гіперосмотичного розчину приводить до плазмолізу. Гіпоосмотичні розчини містять менше розчинених молекул чи іонів у порівнянні з присутніми в крові чи тканинній рідині. У цьому випадку повинне бути проведене ізотонізування шляхом додавання ізотонічного засобу. (Bayer/Fromming/Fuhrer (Баєр/Фроммінг/Фурер); Фармацевтична технологія). При цьому ізотонічною доцільно вважати область від 270 до 350 мОсмол/кг.

Стандартним ізотонічним розчином є, наприклад, 5%-ний розчин глюкози чи 0,9%-ний розчин хлориду натрію.

У заявці на європейський патент EP-A-0534860 описуються композиції хінолонкарбонової кислоти - антибіотика спарфлоксацину з монокарбоксил-полігідро-кислотами чи їх лактонами, як наприклад, з аскорбіновою кислотою і з глюкозою чи гліцином у якості ізотонізуючої добавки. Винахід ґрунтується на покращанні розчинності спарфлоксацину за допомогою монокарбоксил-полігідроксикислот для одержання сумісної ізотонічної чи гіпертонічної композиції потрібної концентрації.

У заявці на патент США А-5563149 описано композицію, що містить водні розчини піридонкарбонових кислот і їх ефірів і солей в якості антибіотиків, застосовуваних у якості ін'єкційних чи інфузійних розчинів чи концентратів. Дані про ізотонізуючі добавки чи композиції для тонізування не приводяться. Метою даного винаходу є покращання розчинності описаних піридонкарбонових кислот.

У заявці на європейський патент А-0507851 описані композиції, що містять комплекси хінолонкарбонова кислота - іон металу - кислота. За допомогою введення багатовалентних металевих іонів магнію, кальцію, марганцю, цинку, кадмію, алюмінію, церію чи заліза в результаті комплексоутворення при нейтральній величині рН виявлено підвищену розчинність активної речовини. Відзначається, що такі композиції хімічно і фізично стабільні також у присутності глюкози для ізотонізування і мають покращену сумісність завдяки нейтральній величині рН.

У патенті США 5811130 описаний комплекс іона металу з данофлораксацином, у якому для комплексоутворення використовуються, зокрема, іони магнію і цинку, що сприяє чітко підвищеній розчинності данофлораксацину. Описано композиції з більш високою концентрацією активної речовини для підшкірних ін'єкцій, яка може бути досягнута, насамперед, завдяки покращаній розчинності комплексу іон металу - активна речовина.

Далі, у патенті США 5084276 указується на застосування комплексів хінолонкарбонова кислота - іон металу, наприклад, з іонами магнію, кальцію, марганцю, цинку, кадмію, заліза (II), заліза (III) чи церію (IV) для комплексоутворення з активними речовинами темафлораксацином, токсифлораксацином чи пефлораксацином, причому комплекс активної речовини разом з допоміжними речовинами використовується для відновлення ушкоджених вен. Описані композиції для парентерального введення ізотонізуються глюкозою.

У межах розвитку робіт з моксифлоксацином неочікувано було знайдено, що ізотонізування шляхом додавання 5% стандартної глюкози чи іншого цукру чи багатоатомних спиртів, наприклад, 2,5% гліцерину, у випадку моксифлоксацину приводить до нестабільних розчинів. Ця нестабільність проявляється в появі в розчині субвізуальних частинок, число яких лежить вище межі, що допускаються фармакопоею (USP (ЮСП) XXIII, BP93). При цьому в процесі збереження утворюються пофарбовані коричневі аморфні частинки, які часто з'являються лише після 4-8 тижнів збереження при 40°C, і далі в процесі збереження їх кількість збільшується. При кімнатній температурі чи збереженні в холодильнику утворення цих частинок сповільнюється. Винахідник знайшов, що утворення частинок викликається потрібною взаємодією між моксифлоксацином чи його солями, залізом і цукром чи багатоатомними спиртами, що утворюють при окисненні моносахарид, наприклад, гліцином. Ця обставина стала несподіваною, тому що подібний феномен при одержанні парентеральних композицій хінолонкарбонових кислот раніше не був відомий і, зокрема, з європейського патенту EP 0507851, патенту США 5811130, патенту США 5084276, у яких для стабілізації і підвищення розчинності використовувалася взаємодія полівалентних іонів металів з хінолонкарбоновими кислотами. Антибіотик ципрофлоксацин допускає більш високі концентрації заліза.

Тому що залізо зустрічається повсюдно і, зокрема, як домішкова речовина до глюкози, з якою може утворювати комплекс, мабуть, що така композиція може бути отримана лише з великими витратами, пов'язаними з її аналізом і встановленням гарантованої якості. До того ж застосування сталі для виготовлення установки проблематично, тому що контактувати з розчином можуть лише спеціальні марки

сталі і перевірені матеріали. Далі, така композиція вимагає наявності, як правило, максимально вільної від заліза активної речовини, яка може бути отримана тільки шляхом великих витрат. У розчинах, вміст заліза в яких вище  $20 \cdot 10^{-9}$ , у випадку моксифлоксацину вміст частинок сильно зростає у часі, тому потрібна фармацевтична якість композиції після одержання не може бути гарантована протягом необхідного терміну придатності. Крім того, композиції, що тонізуються глюкозою, в різних областях клінічного застосування класифікуються як дуже шкідливі оскільки можуть створювати додаткове навантаження на енергетичний баланс організму пацієнта, що, зокрема, необхідно приймати до уваги особливо при лікуванні хворих на діабет.

У випадку парентеральних водних сполук гідрохлоридів хінолонкарбонових кислот через їх погану розчинність у присутності хлориду натрію загалом існує проблема введення призначених для уливання об'ємів. Поряд з описаною вище можливістю підвищення розчинності за допомогою одержання комплексів з металами описані також різні можливості солеутворення.

Так, у заявці на європейський патент EP-A-0219784 описані інфузійні розчини ципрофлоксацину з фізіологічно сумісними кислотами. Описані також сполуки, що містять 75мг/500мл ципрофлоксацину, що відповідає 0,015% (маса/об'єм), 0,203мг/500мл 1М соляної кислоти (відповідає мольному співвідношенню ципрофлоксацин/соляна кислота від 1,0 до 0,9), і 4,5г/500мл (0,9%) хлориду натрію в якості ізотонізуючої добавки. Ця концентрація активної речовини відповідає приблизно концентрації насиченого розчину в даній композиції при кімнатній температурі. Більш висока концентрація ципрофлоксацину в присутності соляної кислоти і ізотонічних кількостей хлориду натрію не може бути досягнута внаслідок поганої розчинності ципрофлоксацину чи його гідрохлориду. При звичайному дозуванні ципрофлоксацину від 2 до 3 разів щодня в кількості 100-400мг на дозу інфузійної об'єми є таким чином неприйнятними, тому що становлять від 1,3 до 8л щодня. Через дуже велику кількість інфузійної рідини при даному дозуванні застосовують унаслідок цього переважно водні композиції краще розчинних ципрофлоксацин-лактамів.

На даний момент винахідником випадково було знайдено, що лікарська композиція моксифлоксацин-хлориду, який ізотонізують хлоридом натрію, не має чутливості до іонів заліза. Розчинність активної речовини моксифлоксацину у формі його гідрохлориду в присутності хлориду натрію правда надзвичайно погана, так що спочатку проведені іспити таких композицій після утворення осаду були визнані невдалими. Проте, випадково було знайдено, що прийнятні композиції моксифлоксацин-хлориду при ізотонізуванні хлоридом натрію можуть бути отримані, якщо дотримуватися визначених вузьких областей концентрацій для активної речовини та ізотонізуючого агента.

Об'єктом винаходу в зв'язку з цим є водні композиції, які містять від 0,04 до 0,4% моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин) і від 0,4 до 0,9% (м/о) хлориду натрію.

Водна композиція означає, що компоненти композиції знаходяться у воді.

Позначення «% (м/о)» означає масу в г на 100мл об'єму, тобто г/100мл.

Водна композиція за винаходом містить переважно від 0,08 до 0,32% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин) і особливо добре від 0,1 до 0,2% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин). Найкращою є композиція з приблизно 0,16% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин), що відповідає вмісту 400мг/250мл.

Водна композиція за винаходом містить від 0,4 до 0,9% (м/о) хлориду натрію, краще від 0,5 до 0,9% (м/о) хлориду натрію, ще краще від 0,7 до 0,9% (м/о) хлориду натрію і найкращим є додавання хлориду натрію приблизно 0,8% (м/о).

В області дозування від 100 до 1000мг при концентраціях активної речовини від 0,04 до 0,4% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду приведення осмотичного тиску відповідно з фізіологічними параметрами може бути досягнуте за допомогою додавання від 0,4 до 0,9% (м/о) хлориду натрію. Крім того, необхідно приймати до уваги концентрацію насиченого розчину активної речовини в присутності різних концентрацій хлориду натрію при температурі 5°C і доводити концентрацію активної речовини, а також концентрацію хлориду натрію до оптимальних значень згідно з даним винаходом. Концентрація насиченого розчину активної речовини в присутності необхідної для ізотонування кількості хлориду натрію, що вимірюється при 5°C, не повинна бути перевищена. Цим гарантується, що при короткочасному охолодженні в холодильнику не відбудеться осадження активної речовини через перевищення концентрації насиченого розчину.

Для розчинів з концентрацією активної речовини приблизно 0,2% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду не можуть бути отримані з хлоридом натрію ідеальні ізотонічні розчини через занадто малу розчинність речовини. Проте, оскільки при внутрішньовенному введенні відбувається швидке розведення інфузійного розчину течії крові, що протікає безболісно, то приведення тоничності у відповідність з фізіологічними параметрами є цілком задовільним. Оптимальна сумісність таких розчинів може досягатися шляхом відповідного підбора швидкості інфузії. (Літер-ра: Sucker/Fuchs/Speiser (Зукер/Фукс/Шнайзер), "Фармацевтична технологія", Видавництво "Thieme" (Тім), 1991, стор.460 і далі).

Ізотонічним розчином називають розчин з осмотичним тиском приблизно від 270 до 330мОсмол. Це відповідає розчину хлориду натрію з концентрацією приблизно від 0,8 до 0,9% (м/о). У порівнянні з цим моксифлоксацин-гідрохлорид майже не сприяє ізотонізуванню. Випадково виявилось, що при наявності такої концентрації хлориду натрію моксифлоксацин-гідрохлорид задовільно і стабільно розчиняється, завдяки чому подібна композиція придатна в якості композиції для парентерального введення.

Таблиця 1

Розчинність моксифлоксацин-гідрохлориду у присутності хлориду натрію при 5°C

Хлорид натрію, % (м/о)	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Розчинність моксифлоксацин-гідрохлориду, % (м/о)	1,8	1,1	0,7	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1

Найкращої є доза моксифлоксацину від 200 до 800мг, що відповідає концентрації від 0,08 до 0,32%

(м/о) моксифлоксацину. Регулювання осмотичного тиску досягається 0,9-0,4% (м/о) хлориду натрію. Винятково кращим є дозування 400мг моксифлоксацину у вигляді приблизно 0,16%-ного (м/о) розчину моксифлоксацину, який ізотонізується 0,8% (м/о) розчином хлориду натрію.

Далі було знайдено, що приготування таких розчинів моксифлоксацину з хлоридом натрію вимагає значного часу, якщо звичайним шляхом вносити активну речовину моксифлоксацин-гідрохлориду у розчинений у воді хлорид натрію і доводити до розчину. При цьому потрібне перемішування протягом декількох годин, щоб розчин став прозорим і щоб уникнути потім втрати активної речовини при відокремленні її на стадії фільтрації. При використанні способу, при якому спочатку активна речовина розчиняється у воді і лише потім додається хлорид натрію, вдається одержати розчин протягом декількох хвилин і здійснити виробництво в промисловому масштабі.

Об'єктом винаходу внаслідок цього є також спосіб одержання водної сполуки згідно з винаходом, за яким спочатку готують розчин моксифлоксацин-гідрохлориду у воді, а потім додають хлорид натрію і розчиняють.

Доцільно внаслідок цього здійснювати приготування водної композиції моксифлоксацин-гідрохлориду так, щоб розчин моксифлоксацин-гідрохлориду у воді з концентрацією моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин) більш, ніж від 0,4 до 2,4% (м/о), що є таким чином концентратом моксифлоксацин-гідрохлориду у воді, розбавлявся водним розчином, що містить хлорид натрію, до концентрації моксифлоксацин-гідрохлориду, відповідно даному винаходу.

Далі об'єктом винаходу є застосування водного розчину моксифлоксацин-гідрохлориду з концентрацією моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин) більш, ніж від 0,4 до 2,4% (м/о) (далі позначеною як концентрація активної речовини) для одержання лікарського засобу для парентерального введення, а також комбінованого препарату, що містить ізольовані один від одного водний розчин моксифлоксацин-гідрохлориду з концентрацією моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин) більш, ніж від 0,4 до 2,4% (м/о) і водний розчин хлориду натрію, при цьому концентрований водний розчин моксифлоксацин-гідрохлориду доцільно змішувати з наданим водним розчином хлориду натрію безпосередньо перед введенням самим лікарем чи медперсоналом.

Концентрований водний розчин моксифлоксацин-гідрохлориду містить від 0,4 до 2,4% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин). Максимальна концентрація водного розчину обмежується концентрацією насиченого розчину приблизно 2,4% (м/о). Краще, якщо концентрат активної речовини містить від 1,0 до 2,0% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин), ще краще, коли 2,0% (м/о) моксифлоксацин-гідрохлориду (беручи до уваги моксифлоксацин). Концентрат активної речовини розливають у придатні контейнери і належним чином стерилізують. Контейнери можуть бути як скляними, так і пластмасовими. При цьому матеріал для контейнерів може містити речовини, що особливо захищають вміст, наприклад від світла чи кисню.

За допомогою змішування з розчинами, що містять хлорид натрію, роблять розведення концентрату активної речовини до застосовуваних концентрацій моксифлоксацину, що відповідають водному композиції згідно з даним винаходом. При необхідності розчини для розведення крім хлориду натрію можуть містити інші солі натрію, калію, кальцію, магнію й ін., як наприклад, хлориди, карбонати, сульфати, ацетати, глюконати, лактати, малати, а також інші звичайно використовувані для парентерального застосування допоміжні речовини, якщо тільки гарантується утворення гомогенного дифузійного розчину. Для розведення концентрату активної речовини можуть бути також використані розповсюджені і які є в торгівій мережі розчини для уливання.

Водна композиція за винаходом слугує в якості лікарського засобу для парентерального застосування, зокрема, в якості лікарського засобу для запобігання чи лікування бактеріальних інфекцій. Парентеральне введення включає, наприклад, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньом'язове, а також внутрішньочеревинне введення, причому внутрішньовенному введенню надається найбільше значення. Доцільною вважається доза в 400мг активної речовини, розраховуючи на бетаїнову форму, для одноразової щоденної внутрішньовенної ін'єкції. Ін'єкційний об'єм, що вводиться щодня, не повинний перевищувати 200-250мл. З цього випливає, що при кількості активної речовини 400мг концентрація активної речовини приблизно 0,16% (м/о) відповідає 400мг/250мл.

Водна лікарська композиція за винаходом може містити додатково до застосовуваних відповідно до даного винаходу компонентів інші звичайні речовини, використовувані при парентеральному введенні як, наприклад, кислоти і основи для регулювання величини рН, а також звичайні консерванти й антиоксиданти.

Україн неочікуваним виявилось, що композиція моксифлоксацину, що відповідає даному винаходу, навіть при багатотижневому зберіганні при низьких температурах, приводить до осадження активної речовини, знову перетворюється в прозорий вільний від частинок розчин за допомогою простого нагрівання при кімнатній температурі. Утворення осаду у вигляді формування стабільних великих кристалічних структур не спостерігається, так що композиція, що відповідає даному винаходу, може бути класифікована, як стабільна і надійна для продажу.

Далі, для виробництва установок достатньо використовувати сорт сталі, розповсюджені звичайно у фармацевтичному виробництві. Композиції згідно з даним винаходом неочікуваним образом на противагу композиціям моксифлоксацину, які містять цукор і багатоатомні спирти, що утворюють при окиснюванні моносахарид, стабільні в присутності заліза. Описані нижче дослідження з цілеспрямованою добавкою іонів заліза до розчину показали, що навіть при кількості заліза  $1 \cdot 10^{-6}$ , тобто при 50-разовому перевищенні кількості в порівнянні з припустимою граничною величиною для глюкозної композиції, ніякого утворення частинок у розчині не відбувається. Композиції згідно з даним винаходом, отже, завдяки їх стабільності і легкості одержання є винятково придатними для парентерального введення.

Винахід більш докладно коментується наступними прикладами.

Приклади

Приклад 1 (порівнювальний)

Ізотонічний композиція моксифлоксацину, 0,2% (м/о) (400 мг/200 мл), що ізотонізується глюкозою 5%.

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,2% (м/о)\*

Глюкоза-моногідрат 5,0% (м/о)

Вода для ін'єкцій 94,8% (м/о)

\* Кількість, розрахована на моксифлоксацин у бетаїновій формі

У насадочну ємність з нержавіючої сталі фармацевтичного призначення наливають воду і розчиняють у ній при перемішуванні моксифлоксацин-гідрохлорид. У розчин активної речовини додають глюкозу (стандартної якості, приблизно  $380 \cdot 10^{-6}$  заліза) і розчиняють. Після фільтрації крізь стерильний фільтр (0,2мкм) заповнюють інфузійну ємність до 200мл, закупорюють і стерилізують в автоклаві при 121°C протягом 20 хвилин. Готовий розчин містить приблизно  $25 \cdot 10^{-9}$  заліза. В отриманому продукті після збереження при 40°C вміст частинок становив:

Умови збереження	Частинки $\geq 25\text{мкм/мл}$ (Гранична величина макс.2/мл; USP (ЮСП) XXIII)		
	Партія А	Партія Б	Партія В
Вихідний контроль	0,6/мл	0,6/мл	0,7/мл
4 тижня, 40°C	5,6/мл	4,2/мл	4,3/мл

Продукт нестабільний і вже після 4 тижнів збереження при 40°C виявлений неприпустимий ріст кількості частинок, що не відповідає вимогам фармакопеї.

Приклад 2 (порівнювальний)

Моксифлоксацин-композиція 0,4% (м/о) (400мг/100мл), тонізування хлоридом натрію 0,3%

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,4% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,3% (м/о)

Вода для ін'єкцій 99,3% (м/о)

\* Кількість, розрахована на моксифлоксацин у бетаїновій формі

У ємність з високоякісної сталі наливають воду і розчиняють у ній при перемішуванні моксифлоксацин-гідрохлорид. У розчин активної речовини додають хлорид натрію і розчиняють. Після фільтрації крізь стерильний фільтр (0,2мкм) заповнюють інфузійну ємність до 100мл, закупорюють і стерилізують в автоклаві при 121°C протягом 20 хвилин.

Розчин має осмотичність приблизно 100мОсмор/кг і тому є гіпотонічним, унаслідок чого введення його зі звичайною для парентеральних розчинів швидкістю протікає болісно і призводить до гемолізу.

Приклад 1

Моксифлоксацин-композиція 0,16% (м/о) (400мг/250мл)

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,16% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,8% (м/о)

Вода для ін'єкцій 99,04% (м/о)

Осмотичність: 281мОсмор/кг

\* Кількість розрахована на моксифлоксацин у бетаїновій формі

У ємність зі скла наливають воду і розчиняють у ній при перемішуванні моксифлоксацин-гідрохлорид. У розчин активної речовини додають і розчиняють хлорид натрію. До вихідної суміші додають розчин хлорного заліза. Після фільтрації крізь стерильний фільтр (0,2мкм) заповнюють інфузійну ємність до 250мл, закупорюють і стерилізують в автоклаві при 121°C протягом 20 хвилин.

В отриманому продукті після збереження при 40°C вміст частинок становить:

Розчин з вмістом заліза  $540 \cdot 310^{-9}$

Умови збереження	Частинки $\geq 25\text{мкм/мл}$ (Гранична величина макс.2/мл; USP (ЮСП) XXIII)	
Вихідний контроль	0,00	
4 тижня, 40°C	0,13	
8 тижнів, 40°C	0,17	
8 тижнів, 25°C	0,00	

Розчин стабільний при збереженні і не чутливий до іонів заліза.

Розчин з вмістом заліза менш  $10 \cdot 10^{-9}$

Умови збереження	Частки $\geq 25\text{мкм/мл}$ (Гранична величина макс.2/мл; USP (ЮСП) XXIII)
Вихідний контроль	0,07
12 тижнів, 40°C	0,19
78 тижнів, 25°C	0,07
78 тижнів, 30°C	0,15

Розчин стабільний при збереженні і не чутливий до іонів заліза.

## Приклад 2

Моксифлоксацин-композиція 0,1% (м/о) (100мг/100мл)

У ємність з нержавіючої сталі фармацевтичної якості наливають воду і розчиняють

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,1%(м/о)\*

Хлорид натрію 0,9% (м/о)

Вода для ін'єкцій 99,0% (м/о)

Осмотичність: 313мОсмос/кг

\* Кількість розрахована на моксифлоксацин у

бетаїновій формі

у ній при перемішуванні моксифлоксацин-гідрохлорид. У розчин активної речовини додають хлорид натрію і розчиняють. Після фільтрації крізь стерильний фільтр (0,2мкм) заповнюють інфузійну ємність до 100мл, закривають і стерилізують в автоклаві при 121°C протягом 20 хвилин.

В отриманому продукті після збереження при 40°C вміст частинок становить:

Умови збереження	Частки $\geq 25\mu\text{м/мл}$ (Гранична величина макс.2/мл; USP (ЮСП) XXIII)
Вихідний контроль	0,03
4 тижня, 40°C	0,05
95 тижнів, 25°C	0,16
156 тижнів, 25°C	0,43

Розчин стабільний при збереженні і не чутливий до одержання в ємностях зі сталі фармацевтичного призначення в нормальних виробничих установках.

## Приклад 3

Моксифлоксацин-композиція 0,04% (м/о) (40мг/100мл)

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,04% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,9% (м/о)

Вода для ін'єкцій до 100мл

Осмотичність: 310мОсмос/кг

\* Кількість, розрахована на моксифлоксацин у

бетаїновій формі

## Приклад 4

Моксифлоксацин-композиція 0,08% (м/о) (80мг/100мл)

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,08% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,9% (м/о)

Вода для ін'єкцій до 100мл

Осмотичність: 312мОсмос/кг

\* Кількість розрахована на моксифлоксацин у

бетаїновій формі

## Приклад 5

Моксифлоксацин-композиція 0,2% (м/о) (200мг/100мл)

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,2% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,8% (м/о)

Вода для ін'єкцій до 100мл

Осмотичність: 283мОсмос/кг

\* Кількість розрахована на моксифлоксацин у

бетаїновій формі

## Приклад 6

Моксифлоксацин-композиція 0,3% (м/о) (300мг/100мл)

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,3% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,5% (м/о)

Вода для ін'єкцій до 100мл

Осмотичність: 186мОсмос/кг

\* Кількість розрахована на моксифлоксацин у

бетаїновій формі

## Приклад 7

Моксифлоксацин-композиція 0,4% (м/о) (400мг/100мл)

Моксифлоксацин-гідрохлорид 0,4% (м/о)\*

Хлорид натрію 0,4% (м/о)

Вода для ін'єкцій до 100мл

Осмотичність: 155мОсмос/кг

\* Кількість розрахована на моксифлоксацин у

бетаїновій формі

## Приклад 8

Інфузійний концентрат 2% (м/о) (400мг/20мл)

Моксифлоксацин- 400мг (беручи до

гідрохлорид уваги бетаїн)

Вода для ін'єкцій до 20мл

У змішувач з нержавіючої сталі фармацевтичної якості наливають воду і розчиняють у ній при перемішуванні моксифлоксацин-гідрохлорид. Розчин фільтрують крізь 0,2мкм фільтр, наповнюють ін'єкційні ємності до 20мл, закупорюють і стерилізують.

Для використання вміст ін'єкційної ємності (400мг моксифлоксацину в 20мл) відбирають за допомогою шприца й в антисептичних умовах вносять і змішують з 230мл стандартного 0,9% розчину хлориду натрію. Концентрація ізотонічного інфузійного розчину, що становить 400мг/250мл, відповідає 0,16% (м/о). Осмотичність становить 315мОсмол/кг.