



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75656

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/47

A61K 47/12

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) КРИСТАЛІЧНИЙ СПІВПРЕЦИПІТАТ ГАТИФЛОКСАЦИНУ І ЖИРНОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ  
В ПЕДІАТРІЇ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЙОГО ПРИГОТУВАННЯ

1

(21) 20031211971  
(22) 10.05.2002  
(24) 15.05.2006  
(86) PCT/US02/14596, 10.05.2002  
(31) 60/299,625  
(32) 20.06.2001  
(33) US  
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.  
(72) Рагхаван Крішнасвами С., US, Ранадів Сунанда А., US, Бембенек Кеннет С., US, Бенкеррур Лутфі, FR, Троньон Веронік, FR, Коррао Річард Г., US, Еспозіто Луїджі, US  
(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US  
(56) WO, A, 99/58129, 18.11.1999  
(57) 1. Кристалічний співпреципітат гатифлоксацину і жирної кислоти, вибраної зі стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти та їх суміші, в якому масове співвідношення гатифлоксацину і зазначеної жирної кислоти складає від 1:1,8 до 1:2,3.  
2. Кристалічний співпреципітат за п. 1, який **відрізняється** тим, що масове співвідношення гатифлоксацину і зазначеної жирної кислоти складає приблизно 1:2,1.  
3. Кристалічний співпреципітат за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є стеаринова кислота.  
4. Кристалічний співпреципітат за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є пальмітинова кислота.  
5. Кристалічний співпреципітат за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є пальмітинова кислота.  
6. Кристалічний співпреципітат за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є пальмітинова кислота.  
7. Кристалічний співпреципітат за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є суміш стеаринової і пальмітинової кислот у масовому співвідношенні приблизно від 1:5 до 5:1.  
8. Кристалічний співпреципітат за п. 7, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є суміш стеаринової і пальмітинової кислот у рівних масових частинах.  
9. Фармацевтична композиція для готування водної суспензії для перорального введення, що міс-

2

тить кристалічний співпреципітат за п. 1 і фармацевтично прийнятні наповнювачі.  
10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначені фармацевтично прийнятні наповнювачі містять принаймні один компонент, вибраний з групи, що складається із водорозчинних смакових коригентів і підсолоджувачів.  
11. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою в кристалічному співпреципітаті є стеаринова кислота.  
12. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою в кристалічному співпреципітаті є пальмітинова кислота.  
13. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою в кристалічному співпреципітаті є суміш стеаринової і пальмітинової кислот у масовому співвідношенні приблизно від 1:5 до 5:1.  
14. Спосіб лікування інфекційних захворювань у ссавця, що потребує такого лікування, який включає пероральне введення ссавцю ефективної кількості водної суспензії фармацевтичної композиції за п. 9.  
15. Спосіб лікування інфекційних захворювань у ссавця, що потребує такого лікування, який включає пероральне введення ссавцю ефективної кількості водної суспензії фармацевтичної композиції за п. 10.  
16. Спосіб лікування інфекційних захворювань у ссавця, що потребує такого лікування, який включає пероральне введення ссавцю ефективної кількості водної суспензії фармацевтичної композиції за п. 11.  
17. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що водна суспензія містить кристалічний співпреципітат у кількості, достатній для того, щоб забезпечити дозу 200 мг гатифлоксацину в 5 мл цієї суспензії.  
18. Спосіб формування кристалічного співпреципітату гатифлоксацину і жирної кислоти, вибраної зі стеаринової і пальмітинової кислот і їх сумішей, який включає:

(13) C2

(11) 75656

(19) UA

- а) розчинення гатифлоксацину і зазначеної жирної кислоти у масовому співвідношенні приблизно від 1:1,8 до 1:2,3 в придатному розчиннику при нагріві до кипіння зі зворотним холодильником;  
 б) кип'ятіння зазначеного розчину зі зворотним холодильником протягом часу від двох до трьох годин при перемішуванні;  
 с) повільне охолодження зазначеного розчину при перемішуванні до приблизно 18 °С протягом 2,5-4 годин для осадження зазначеного кристалічного співпреципітату гатифлоксацину і жирної кислоти;

- д) витримання одержаної суспензії зазначеного кристалічного співпреципітату приблизно при 15-20 °С ще протягом 2-4 годин; і  
 е) відновлення і сушіння зазначеного кристалічного співпреципітату.

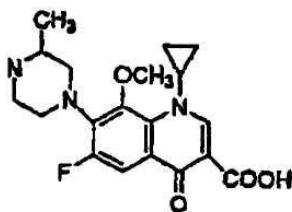
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначений розчин одержують на стадії а) із сесквігідрату гатифлоксацину.

20. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що зазначеною жирною кислотою є стеаринова кислота.

21. Кристалічний співпреципітат, отриманий у спосіб за будь-яким з пп. 18-20.

Даний винахід стосується гатифлоксацину з маскованим смаком для застосування у пероральних лікарських формах, зокрема в педіатрії.

Гатифлоксацин - хімічна сполука 1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота - має таку структуру:



Гатифлоксацин є антибактеріальним хінолоном з широким спектром застосування, описаним і заявленим у Патенті США №4,980,470. У Патенті США №5,043,450 описаний гатифлоксацин, виділений у формі напівгідрату. У Патенті США №5,880,283 описана кристалічна форма сесквігідрату гатифлоксацину, більш зручна у фармацевтичному виробництві порівняно з напівгідратом. Незалежно від його форми гатифлоксацин, будучи типовою хінолоновою сполукою, має дуже гіркий смак.

Відомо, що хінолонові антибактеріальні препарати, такі як гатифлоксацин, використовують у першу чергу для лікування інфекційних захворювань у дітей. Але в педіатрії антибактеріальні речовини з гірким смаком є небажаними, оскільки багато педіатричних препаратів для зручності вживання готують переважно у вигляді рідин. Такі терапевтичні речовини, а також речовини, що мають форму порошків або гранул, можуть уводитися в рідких лікарських формах тільки в тому випадку, якщо їхній смак є прийнятним для маленьких пацієнтів. Звичайно, такі рідинні препарати випускаються у вихідній формі порошків або гранул, які фармацевт при готуванні ліків змішує з водою, утворюючи суспензію з приємним смаком. Тонкі частки або гранули активної речовини в таких препаратах повинні або зберігати свій суспендований у рідкому носії стан, або легко суспендуватися в ньому повторно простим струшуванням контейне-

ра.

Недоліком описаних вище педіатричних суспензій є те, що для легкого суспендування в рідкому носії частки або гранули терапевтично активної речовини повинні бути дуже дрібними, тобто мати розвинену поверхню, що контактує з водним носієм. У результаті може, і особливо з плином часу, відбуватися вилугування терапевтично активної речовини. Це явище може мати місце незалежно від механізму зв'язування, використаного для маскування смаку терапевтичної речовини, наприклад, шляхом мікроінкапсулювання. У додаток до ефективного маскування смаку терапевтичної речовини, використовувані засоби зв'язування або покриття, повинні підтримувати цілісність гранул або часток у роті, оскільки найменша відчутна сольобілізація або вилугування терапевтичної речовини під дією слини можуть призводити до погіршення смаку ліків. Крім того, поряд з тим, що засоби, використовувані для маскування смаку терапевтичної речовини, повинні зберігати свою цілісність у носії протягом типового курсу лікування й у порожнині рота, вони повинні давати терапевтичній речовині змогу легко звільнюватися у шлунку для її поглинання й ефективної дії.

Відомо багато методів маскування смаку гірких терапевтичних речовин. Наприклад, у Патенті Румунії №88836, опубл. 31 березня 1986р., пропонується спосіб маскування гіркого смаку еритроміцину, який включає операцію сумісного осадження його зі стеариновою кислотою у співвідношенні 1:10 у присутності ацетону як спільного розчинника при температурі не вище 40°C. Приготовані у цей спосіб таблетки можна жувати або приймати суспендованими у рідині, зазвичай у воді. Інші типові способи сфокусовані на конкретних речовинах для маскування смаку, що або змішуються з гірким медикаментом, або покривають його, або якимось інакше з ним сполучаються. Такими речовинами є, наприклад: кислі фосфоліпіди або лізофосфоліпіди (EP 0631787 B1); токоферолполіетиленглікольсукцинат (US 5,891,469); деякі іонообмінні смоли (WO 01/05431 A1) і памова кислота, її сіль або похідні (US 5,808,076). У Патенті США 5,622,978 описані аморфні співпреципітати дигідропіридинів із полімером, наприклад, полівінілпіролідом, які вводять у формі водних дисперсій. При цьому співпреципітати одержують у способи, що зводять

до мінімуму кристалічність продукту, оскільки кристалічність негативно впливає на біодоступність.

Існують також численні способи покриття медикаментів із гірким смаком воскоподібними речовинами з наступним готуванням порошку за допомогою сушки розпорошуванням, видалення розчинника під нагрівом і т.п. У Патенті США 5,405,617 запропонований спосіб маскування гіркого смаку ліків шляхом уведення домішки стеарилстеарату в розплавленому вигляді з наступним твердінням спрею й утворенням порошку. В європейській заявці EP 0855183 A2 запропонований аналогічний спосіб, згідно з яким похідну хіноліну і жирну кислоту змішують при температурі в межах від 30°C до 140°C і перемішують до утворення гранул, що маскують гіркий смак ліків. У деяких способах, наприклад, згідно з канадською заявкою на патент №2,227,314, розплавлену суміш охолоджують до затвердіння, а потім гранулюють. У заявці WO 98/35656 розчин гіркого медикаменту, ліпід і традиційні наповнювачі поміщають у підходящі форми, після чого з них, наприклад, шляхом ліофілізації видаляють розчинник, а утворений осад із форм виймають, одержуючи дозовані препарати. У Патенті США №4,865,851 запропонований спосіб маскування смаку антибіотика, цефуроксиму, шляхом суцільного покриття його ліпідом або сумішшю ліпідів.

Але, незалежно від існування численних способів і фармацевтичних засобів маскування гіркого смаку медикаментів, все ж мають місце випадки, коли для маскування специфічних ліків доводиться вести пошук нових ефективних способів, допоміжних речовин та їх комбінацій. Подібна проблема виникла у випадку гатифлоксацину при пошуку підходящої форми для застосування в педіатрії. Саме такі форми і є предметом даного винаходу. Слід зазначити, що хоча в даному винаході зроблений акцент на застосуванні препарату гатифлоксацину зі зміненням смаком у педіатрії, він може призначатися всім пацієнтам, для яких в силу тих чи інших причин на зразок особистого сприйняття або фізичної необхідності більш прийнятними є рідкі препарати. Перевагою гатифлоксацину з маскованим смаком згідно з даним винаходом є, поряд з іншим, те, що приготовані з нього рідкі лікарські форми зберігають свою стабільність протягом усього нормального терапевтичного курсу, що звичайно складає чотиринадцять днів.

Винаходом пропонується форма гатифлоксацину, природний гіркий смак якого є достатньо замаскованим, що дозволяє ефективно використовувати препарат в педіатричній практиці. Гатифлоксацин за даним винаходом являє собою продукт спільного осадження (співпреципітат) зі стеариновою і/або пальмітиновою кислотами у точному масовому співвідношенні. Масове співвідношення двох компонентів має важливе значення для маскування смаку і стабільності препарату. Винаходом пропонується спосіб готування гатифлоксацину з маскованим смаком, фармацевтичні форми на його основі і застосування їх у лікуванні широкого кола інфекційних захворювань.

Даним винаходом пропонується форма гатифлоксацину (1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-7-(3-метил-1-піперазинил)-4-оксо-3-

хінолінкарбонової кислоти антибактеріального препарату широкого спектра дії) з маскованим смаком.

Гатифлоксацин використовують як антибактеріальний терапевтичний препарат широкого спектра дії. Гатифлоксацин показав себе як безпечний і ефективний засіб лікування інфекційних захворювань у пацієнтів із порушеннями функцій печінки. Він виявився також ефективним лікувальним засобом проти широкого спектру мікроорганізмів, включаючи стійкі до антибіотиків штами стрептокової пневмонії, і має дуже гарну загальну переносність.

Авторами винаходу було знайдено, що характерний, вкрай гіркий смак гатифлоксацину можна успішно маскувати шляхом утворення кристалічного спільного осаду гатифлоксацину зі стеариновою і/або пальмітиновою кислотами в особливому масовому співвідношенні. Кристалічні форми гатифлоксацину, описані в літературі - напівгідрат і сесквігідрат, відрізняються своїми властивостями і кристалічною структурою. Хоча для одержання спільного осаду можна використовувати також інші кристалічні форми гатифлоксацину, кращим серед них є сесквігідрат. Серед інших компонентів спільного осадження кращою є стеаринова кислота. Кристалічні співпреципітати, отримані у спосіб згідно з даним винаходом, перевершують препарати, отримані іншими способами комбінування гатифлоксацину зі стеариновою або пальмітиновою кислотами, або їх сумішами, по фізичних параметрах, включаючи стабільність, і особливо по маскуванню смаку. До числа інших способів такого комбінування належать механічне змішування, гранулювання у вологому або розплавленому стані і покриття часток гатифлоксацину оболонкою із жирних кислот.

Крім того, що запропонований механізм одержання гатифлоксацину з маскованим смаком перевершує інші відомі способи одержання таких композицій, було знайдено, що застосування стеаринової або пальмітинової кислот в одержанні форми з маскованим смаком мають перевагу над іншими відомими жировими речовинами, що вважаються функціонально еквівалентними. Крім того, було знайдено, що оптимальний результат згідно з даним винаходом досягається тільки у особливому вузькому інтервалі масового співвідношення компонентів. Хоча відомо, що стеаринову і пальмітинову кислоти неодноразово використовували для одержання прийнятних за смаком форм різноманітних терапевтичних речовин, у даному випадку несподівано виявилось, що форми гатифлоксацину, отримані згідно з даним винаходом, мають значні переваги порівняно з аналогічними формами, отриманими при застосуванні інших жирних речовин і інших способів, і навіть при різноманітних масових співвідношеннях двох компонентів.

Відповідно до даного винаходу, одержують співпреципітат гатифлоксацину і жирної кислоти, вибраної зі стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти або їх сумішей. Якщо співпреципітат одержують із суміші стеаринової і пальмітинової кислот, то їх беруть у масовому співвідношенні від 1:5 до 5:1, переважно в рівних масових частинах. Для

одержання співпреципітату краще використовувати одну жирну кислоту, і найкраще - стеаринову кислоту. Для одержання оптимального ефекту від співпреципітатів за даним винаходом масове співвідношення жирнокислотного компонента і гатифлоксацину може варіювати в доволі вузькому інтервалі. У загальному випадку масове співвідношення гатифлоксацину і жирної кислоти у співпреципітатах за даним винаходом складає приблизно від 1:1,8 до 1:2,3 і найкраще - 1:2,1. Якщо розглядати тільки критерій смаку, то препарати, приготовані із співпреципітатів гатифлоксацину і стеаринової кислоти, взятих у масових співвідношеннях 1:0,7,1:1 і 1:1,4, мають смак від гіркого до гіркуватого, у той час як отримані із співпреципітатів з масовими співвідношеннями 1:2,8 і 1:3, характеризуються наростаючим мильним смаком. Але, як показано нижче, хоча смак є винятково важливою характеристикою співпреципітату, він не є єдиним чинником, який необхідно приймати до уваги.

Несподівано високі якості співпреципітату за даним винаходом пояснюються тим, що, як показують результати рентгеноструктурного аналізу (XRD: X-Ray Diffraction) і ЯМР аналізу, співпреципітат гатифлоксацину і жирної кислоти, взятих у співвідношенні 1:2,1, має іншу структуру, ніж співпреципітати з масовими співвідношеннями 1:1,4 і 1:2,8. Хоча причина цього залишається неясною, проте по результатах спостережень можна очікувати, що разом зі збільшенням масового відношення гатифлоксацину до жирної кислоти від 1:0,7 до 1:2,1 розчинність утворюваного з них співпреципітату буде помітно зменшуватися. Розчинність отриманого співпреципітату є рисою, важливою для його спроможності маскувати смак гатифлоксацину, оскільки навіть ледь відчутне розчинення його в роті може викликати гіркий смак, незважаючи на наявність підсолоджувальних та інших смакових коригентів у препараті. Спроможність маскувати гіркий смак гатифлоксацину в роті є одним із вирішальних факторів для застосування препарату в педіатрії.

Співпреципітати за даним винаходом мають ту перевагу, що, як відзначалося вище, на них практично не впливають фактори середовища ротової порожнини, такі як ферменти і рН, під дією яких вони могли б розчинитися з появою гіркого смаку. Це безумовно є критичним, оскільки сам по собі гатифлоксацин є дуже гірким. Проте було встановлено, що дуже мала кількість гатифлоксацину, що виділяється в роті при розчиненні співпреципітату за даним винаходом, може ефективно маскуватися наявністю смакових коригентів. Важливою і несподіваною перевагою запропонованих кристалічних співпреципітатів є те, що утворені з них водні суспензії не розкладаються у помітній мірі при перебуванні в нормальних умовах протягом повного курсу прийому, зазвичай протягом чотирнадцяти днів. Важливість цієї переваги зумовлена тим, що лікар, звичайно, рекомендує пацієнтам приймати повний курс антибактеріального лікування, щоб уникнути рецидиву захворювання. Якби даний продукт розкладався під час його зберігання до такого ступеня, що наявні в ньому смакові коригенти більше не змогли б маскувати власний гіркий

смак терапевтичної речовини, наприклад, гатифлоксацину, то неприємний смак міг би змусити пацієнта, особливо якщо це дитина, відмовитися від продовження призначеного курсу лікування.

Як було зазначено вище, ефективність засобу маскування гіркого смаку терапевтичної речовини визначається не тільки його здатністю ефективно поліпшувати смак, зберігаючи при цьому свою цілісність як при перебуванні в ротовій порожнині, так і при зберіганні протягом усього типового курсу лікування, але також його спроможністю легко виділяти терапевтичну речовину в шлунку для її поглинання. Досліди з розчинення сухого гатифлоксацину в розрахованій на пероральне введення суспензії з концентрацією 40мг/мл у розчині 0,1N соляної кислоти (рН 1,2), що моделює середовище в шлунку, показують, що 100% гатифлоксацину виділяються протягом 10хв. Порівняльні клінічні випробування біодоступності сухого гатифлоксацину, застосовуваного перорально у вигляді суспензії з концентрацією 40мг/мл, показали, що біодоступність гатифлоксацину із суспензії, приготованої із 400мг таблетки, складає 99%.

Співпреципітати гатифлоксацину і жирної кислоти згідно з даним винаходом одержують шляхом розчинення основних інгредієнтів у підходящому розчиннику при нагріванні до повного розчинення. Кращими розчинниками є низькомолекулярні спирти, серед яких найкращим є етанол. У загальному випадку гатифлоксацин і жирнокислотний компонент диспергують у розчиннику, і отриману суспензію гріють зі зворотним холодильником, зазвичай приблизно при 80°C до повного розчинення твердої фази. Кількість доданого розчинника звичайно добирають так, щоб отриманий розчин гатифлоксацину мав концентрацію від 5 до 10% (мас), в кращому варіанті - від 6,5 до 8% (мас). Для готування розчинів можна використовувати більші кількості розчинника, але зазначені, порівняно високі концентрації гатифлоксацину є кращими не тільки з очевидних економічних міркувань, але також для досягнення максимального росту кристалів і полегшення маніпулювання у подальших операціях, розглянутих нижче.

Приготований розчин компонентів для одержання співпреципітату гріють зі зворотним холодильником приблизно при 80°C і помірно перемішувати протягом 2-3год., краще - від 2 до 2,5год. Після цього розчин повільно охолоджують приблизно до 18°C при контрольованому помірно перемішуванні для кристалізації співпреципітату. «Повільне охолодження» означає, що процес охолодження триває від 2,5 до 4год. Це відповідає середній швидкості охолодження приблизно від 0,25°C до 0,4°C за хвилину. Для подолання інерції, властивій для типових промислових установок, розчин спочатку можна піддавати швидкому охолодженню до температури не нижче 45°C, після чого він повинен охолоджуватися повільно, як описано вище.

На стадії охолодження, описаній вище, початок кристалізації звичайно супроводжується невеликим розігрівом на декілька градусів протягом відтинку часу від 4 до 8хв., після чого охолодження поновлюється. Для оптимального росту кристалів і наступних операцій з отриманою суспензією ці-

льового кристалічного співпреципітату важливо стежити за тим, щоб швидкість перемішування розчину була достатньо поміною, а саме такою, щоб вищезазначені події, тобто початок кристалізації і слабкий розігрів, відбулися при температурі приблизно від 32°C до 35°C. Перемішування з надмірною швидкістю призведе до того, що початок кристалізації і розігрів будуть відбуватися при температурі 42°C, у результаті чого суспензію буде важко обробляти, і смакові характеристики продукту будуть незадовільними. Варіювання таких параметрів, як кількість розчинника, швидкість охолодження і перемішування в рамках зазначених обмежень для досягнення оптимальної температури початку кристалізації й оптимального розігріву зможуть легко здійснювати рядові фахівці в даній галузі.

Як буде зрозуміло із подальшого, операції нагріву зі зворотним холодильником і повільного охолодження є дуже важливими для одержання гарних смакових якостей цільового кристалічного співпреципітату. Суспензію кристалічного співпреципітату, що утворюється після охолодження, витримують при температурі приблизно 15-20°C при перемішуванні і далі ще від двох до вісімнадцяти годин, переважно бід двох до чотирьох годин, і відокремлюють співпреципітат вакуумною фільтрацією. Знятий із фільтра вологий осад сушать у вакуумній шафі при температурі не вище 30°C.

В альтернативному варіанті розчин компонентів для одержання співпреципітату гріють зі зворотним холодильником так, як описано вище, і з отриманого розчину відразу видаляють розчинник, викликаючи кристалізацію. Сушіння можна проводити у сушильній шафі, у звичайному випарному апараті, роторному випарнику або іншому аналогічному пристрої. Зазвичай розчинник видаляють у сушильній шафі при температурі приблизно від 40 до 50°C, у той час як у роторному випарнику температура може бути вищою, наприклад, від 50 до 60°C. З міркувань економії й уникнення втрат розчинника апарати для фільтрації і сушіння бажано обладнати засобами якомога більшої рекуперації розчинника для його повторного використання.

Висушений співпреципітат роздібнюють до часток розміром, підходящим для суспендування і періодичного повторного диспергування у водному носії. У загальному випадку середній розмір часток складає від 0,5 до 2,0мм, а в кращому варіанті - від 0,75 до 1,0мм. Роздібнення співпреципітату проводять у будь-якому звичайному апараті з ситами для контролю розміру часток, що утворюються. При цьому згідно з даним винаходом кристалічні співпреципітати краще спочатку роздібнювати до потрібного розміру, як описано вище, а потім роздібнювати їх повторно, вже в сполученні з наповнювачем.

Форми, що містять кристалічні співпреципітати гатифлоксацину і жирну кислоту, готують у розрахунок на одержання з них суспензії у воді з додаванням традиційних, фармацевтично прийнятних смакових коригентів. Крім того, такі форми можуть містити фармацевтично прийнятні консерванти, стабілізатори, барвники, зволожувачі і т.п. Прикладами таких добавок можуть бути метилпарабен, пропілпарабен та ін. як консерванти; стеарат полі-

етиленгліколю 2000, лаурилсульфат натрію, полісорбат 80 та ін. як зволожувачі; ксантанова смола, мікрокристалічна целюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і т.п. як суспендувальні агенти і стабілізатори; сахаринат натрію, аспартам, ксиліт, сахароза і т.п. як підсолоджувачі, а також ванілін, солодка карамель, гуарана і т.п. як смакові коригенти. Ці речовини, звичайно, використовують у різних сполученнях у кількостях, рекомендованих виробниками. Згідно з даним винаходом всі ці смакові коригенти, підсолоджувачі і наповнювачі можуть складати в кінцевому сухому продукті приблизно від 75 до 90% (мас), в кращому варіанті - приблизно від 75 до 85% (мас).

Такі форми, що містять співпреципітати, смакові коригенти, підсолоджувачі і наповнювачі, ретельно перемішують і знову пропускають через млин для одержання часток однакового розміру. Після цього їх упаковують у відповідні контейнери. Контейнер може мати такий розмір, щоб умістити необхідну кількість води для готування суспензії з співпреципітатів, або ж може бути укомплектований другим контейнером з необхідною кількістю чистої води. Препарати і пакування гранулят готують і розфасовують таким чином, щоб суспензії, що утворюються при додаванні рекомендованої кількості води, містили 200мг гатифлоксацину в чайній ложці об'ємом 5мл. Цю дозу можна змінювати, наприклад, для одержання суспензій, призначених для введення через крапельницю, так, щоб призначена кількість гатифлоксацину містилася в даній кількості крапель або в даній частині мілілітрового об'єму.

Зрозуміло, що при здійсненні винаходу можливі також інші його варіанти і модифікації, що можуть бути легко здійснені фахівцем без виходу за рамки об'єму винаходу. Так само, додана тут формула винаходу не обмежується вищевикладеним описом і охоплює всі ознаки патентної новизни, що містяться у даному винаході, включаючи всі ознаки і варіанти здійснення, що можуть розглядатися як його еквіваленти. Нижче поданий опис експериментальної частини даного винаходу.

#### Приклад 1

Одержання кристалічного співпреципітату гатифлоксацину зі стеариновою кислотою (1:2.1 мас.)

До тригорлої колби об'ємом 500мл, обладнаної механічною мішалкою (тефлонова лопаткова мішалка діаметром 57мм), зворотним холодильником, нагрівною оболонкою і охолоджувальною банею, помістили 12,776г (31,85ммоль, 1екв.) сесквігідрату гатифлоксацину і 27,225г (95,71м, 3,0екв.) стеаринової кислоти і додали 240,0мл етанолу, 95% (Фармакопеї США). Суміш нагріли при перемішуванні до кипіння зі зворотним холодильником (~80°C) для розчинення твердої фази. Отриманий розчин гріли зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 2год. Розчин повільно охолодили до 18°C на охолоджувальній бані зі швидкістю 0,25°C за хвилину при легкому перемішуванні (80об./хв.). Для повної кристалізації необхідно було приблизно чотири год., а тверді тіла ставали ясно видимими при температурі розчину 32,5°C. На початку кристалізації температура

зростала від 32,5 до 35°C протягом приблизно 5хв. Після цього слабкого розігріву, типового для процесів кристалізації, охолодження продовжили до заданої температури. Суспензію перемішали протягом 2год. при 18°C, після чого швидкість перемішування підвищили приблизно до 300об./хв. протягом приблизно 1хв. для гомогенізації суміші. Суспензію профільтрували у вакуумі на лійці Бюхнера діаметром 7см з фільтром із паперу Ватман №4. Для повного видалення твердої фази колбу обполоснули тільки маточним рециркульованим розчином. Вологий осад осушили відкачуванням у

вакуумі, а потім у сушильній шафі під розрідженням до 30 дюймів (762мм) рт. ст. при 30°C (максимально) до вологовмісту 1,5% (мас.) (KF). Вихід кристалічного співпреципітату гатифлоксацину зі стеариновою кислотою склав 37,15г (скоректований 36,59г, 29,78ммоль, 93,4% (мас.)) при вологості 1,5 % (мас.) (KF).

#### Приклад 2

Склад сухого препарату гатифлоксацину для суспензій перорального застосування

Сухий препарат гатифлоксацину для суспензій перорального застосування, 66,1мг/г.

Інгредієнт	Кількість на 1кг
Співпреципітат гатифлоксацину зі стеариновою кислотою (1:2,1мас.)	216,7г*
Ксиліт	165,2г
Аспартам	99,1г
Штучний гуановий смаковий коригент після сушки розпорошуванням	1,9г
Смаковий коригент: емульсія ванільного порошку (природного і штучного) з 5% двоокису кремнію	6,9г
Мікрокристалічна целюлоза і натрійкарбоксиметилцелюлоза (Avicel RC-591)	2,8г
Метилпарабен	2,3г
Пропілпарабен	0,3г
Двоокис титану	5,4г
Сахароза	499,4г

\*216,7г співпреципітату гатифлоксацину і стеаринової кислоти еквівалентні 66,1г гатифлоксацину 100% чистоти.

Всі інгредієнти об'єднали і перемішали у мішалці протягом приблизно 10хв. зі швидкістю приблизно 25об./хв. для формування попередньої суміші, яку потім пропустили через млин Фітца (Fitz), обладнаний ситом з отворами 0,61мм. Здрібнену суміш знову помістили до мішалки і перемішали протягом ще приблизно 10хв. зі швидкістю приблизно 25об./хв. Розраховану кількість отриманої суміші помістили у пляшки з поліетилену високої густини (ПЕВГ) відповідної ємності. Наприклад, 63,7г сухої речовини

помістили до 200мл пляшки із ПЕВГ, у котрій після додавання 46мл води одержали 105мл суспензії з концентрацією 40мг гатифлоксацину на 1мл. Суспензії перевіряли на смак протягом 14 днів - тривалості типового терапевтичного курсу антибактеріального лікування. Результати показали, що смакові характеристики суспензій залишалися незмінними і задовільними, що вказує на стабільність суспензій протягом усього терміну зберігання.