



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56151

(13) C2

(51) 7 A61K31/47,47/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВОДНИЙ ІН'ЕКЦІЙНИЙ РОЗЧИН ДАНОФЛОКСАЦИНУ (ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

1

(21) 98063226
(22) 13 11 1996
(24) 15 05 2003
(86) PCT/IB96/01217, 13 11 1996
(31) 60/009 052
(32) 21 12 1995
(33) US
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р
(72) Боттнер Уейн Алан, US, Кеннінг Пітер Коннор, US
(73) ПФАЙЗЕР, ІНК, US
(56) EP A 0337231 17 06 92
EP A 0470667 03 08 91
US A 5084276 28 01 92
US A 5235054 10 08 93
Chemical Abstracts, vol 123, №2, 10 07 1995 Columbus, Ohio, US, abstracts № 17937, XP002028035
(57) 1 Водный фармацевтический раствор, приемлемый для инъекционного введения реципиенту, включающий данофлоксацин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 120 мг/мл до 200 мг/мл и (1) оксид магния или хлорид магния, или (2) оксид цинка или ацетат цинка с добавкой, по меньшей мере, одного соразтворителя, выбранного из 2-пирролидона, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, или N-метилпирролидона, при этом указанное соединение магния и цинка и указанный соразтворитель присутствуют в количествах, которые достаточны для улучшенной толерантности в местах инъекций
2 Раствор по п. 1, отличающийся тем, что указанный данофлоксацин или его соль присутствует в количестве около 180 мг/мл
3 Раствор по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение магния присутствует вместе с, по меньшей мере, одним соразтворителем, выбранным из 2-пирролидона, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и N-метилпирролидона
4 Раствор по п. 3, отличающийся тем, что указанное соединение магния присутствует вместе с указанным соразтворителем и поливинилпирролидоном

2

5 Раствор по п. 1, отличающийся тем, что указанный раствор дополнительно содержит антиоксидант
6 Раствор по п. 5, отличающийся тем, что указанный антиоксидант является натрий формальдегидсульфоксидом
7 Раствор по п. 5, отличающийся тем, что указанный антиоксидант является тиоглицерином
8 Раствор по п. 1, отличающийся тем, что указанный раствор дополнительно содержит компоненты для доведения pH указанного раствора примерно от 5 до 9,5
9 Раствор по п. 5, отличающийся тем, что pH указанного раствора составляет примерно от 6,5 до 9,0
10 Водный фармацевтический раствор, приемлемый для инъекционного введения реципиенту, включающий 180 мг/мл данофлоксацина или его фармацевтически приемлемой соли, оксид магния в эквимолярном количестве по отношению к данофлоксацину или его соли, около 20 мас. % 2-пирролидона, около 5 мас. % раствора поливинилпирролидона и антиоксидант, причем указанный раствор имеет pH около 7,5
11 Раствор по п. 10, отличающийся тем, что указанный антиоксидант является тиоглицерином
12 Способ лечения бактериальных инфекций у реципиента, включающий подкожное введение указанному реципиенту водного фармацевтического раствора, содержащего данофлоксацин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 120 мг/мл до около 200 мг/мл, достаточном для лечения бактериальных инфекций, и (1) оксид магния или хлорид магния, или (2) оксид цинка или ацетат цинка с добавкой, по меньшей мере, одного соразтворителя, выбранного из 2-пирролидона, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и N-метилпирролидона, при этом указанное соединение магния и цинка и указанный соразтворитель присутствуют в количествах, которые достаточны для улучшенной толерантности в местах инъекций

(13) C2

(11) 56151

(19) UA

Настоящее изобретение относится к водным фармацевтическим растворам, приемлемым для инъекций животным и которые содержат антибактериальный агент данофлоксацин с соединением магния или цинка

Общеизвестно, что хинолонкарбоновые кислоты после инъекционного введения реципиенту имеют тенденцию вызывать повреждение ткани в местах инъекции. Один из путей облегчения этой проблемы раскрывается в патенте США № 5,235,054, в котором описано введение 3-карбоксиальдегидной группы лекарства для замещения 3-карбоксигруппы в определенных хинолонкарбоновых кислотах.

Патенты США № 4,018,889 и 2,126,680 раскрывают инъекционные, содержащие высокие дозы, водные растворы тетрациклиновых антибиотиков в сорастворителях 2-пирролидоне и капролактаме или 2-пиперидоне, соответственно. Патенты также содержат указания на то, что добавление ионов магния к водным растворам повышает физическую стабильность, минимизирует преципитацию растворов за счет образования магний-тетрациклиновых хелатов.

Настоящее изобретение улучшает толерантность мест инъекций инъекционных водных растворов данофлоксацина за счет введения определенных соединений металлов. Полагают, что соединения металлов образуют комплексы с данофлоксацином, повышая таким образом их растворимость в воде. Полагают также, что повышенная водная растворимость проявляется в результате в улучшенной толерантности в местах инъекций.

Изобретение относится к водному фармацевтическому раствору, который удобен для инъекций реципиенту и содержит данофлоксацин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, достаточном для лечения бактериальных инфекций, и (1) соединение магния либо (2) смесь соединения цинка с сорастворителем, указанные соединения и указанный сорастворитель присутствуют в количествах, которые достаточны для улучшенной толерантности в местах инъекций.

В предпочтительном варианте изобретения соединение магния присутствует вместе с сорастворителем. В другом предпочтительном варианте сорастворитель соединения магния или соединения цинка это, по крайней мере, один из 2-пирролидона, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, N-метил-пирролидона, каждый, необязательно, вместе с поливинилпирролидоном.

Водный фармацевтический раствор предпочтительно содержит антиоксидант, такой как натрий-формальдегид сульфоксилат для повышенной стабильности. Раствор обычно доводят до pH приблизительно 9,5, предпочтительно примерно от 6,5 до 9,0.

Данное изобретение также включает способ лечения бактериальных инфекций у реципиента с помощью инъекций указанному реципиенту водного фармацевтического раствора, содержащего данофлоксацин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, достаточном для лечения бактериальных инфекций, и (1) соединение

магния или (2) соединение цинка с добавлением сорастворителя, указанные соединения и указанный сорастворитель присутствуют в количествах, которые достаточны для улучшенной толерантности в местах инъекций.

Данофлоксацин представляет собой 1-циклопропил-6-фтор-7-{(1S, 4S)-5-метил-2,5-дизабицикло [2,2,1]гепт-2-ил}-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту, описанную в патенте США U.S. Patent № 4,861,779.

Подходящие соединения магния, используемые в изобретении, включают окись магния и хлорид магния. Соединение магния присутствует в количествах, которые достаточны для улучшения толерантности в местах инъекции. Молярное соотношение магния к данофлоксацину или его фармацевтически приемлемой соли (далее «активное соединение») обычно варьирует приблизительно от 0,25 до 2, предпочтительно примерно от 0,8 до 1,2, например, приблизительно 1.

Соединения цинка, используемые в изобретении, включают окись цинка и ацетат цинка. Молярное соотношение цинка к активному соединению варьирует приблизительно от 0,3 до 0,7, предпочтительно примерно 0,5.

Под сорастворителем подразумевается фармацевтически приемлемое жидкое вещество, которое можно добавлять в инъекционную рецептуру. Установлено, что соединение цинка может назначаться с сорастворителем и быть эффективным для улучшения толерантности в местах инъекций. Количество сорастворителя вместе с количеством соединения цинка таково, что достигается улучшенная толерантность в местах инъекций. Толерантность в местах инъекций могут улучшать небольшие количества, с низким содержанием, например от 1 до 3 весовых %, сорастворителя, основанного на соединении цинка. Обычно, однако, должны употребляться более высокие количества, приблизительно от 30 до 50% по весу, сорастворителя для оптимального достижения улучшения толерантности в местах инъекций.

Было установлено, что сорастворитель, когда он применяется в комбинации с соединением магния, улучшал физическую стабильность инъекционного раствора, содержащего соединение магния. Предназначенные для применения количества сорастворителя, основанного на соединении магния, варьируют от 0 до 50% по весу, обычно примерно от 15 до 45% по весу.

Примеры сорастворителей – это, по крайней мере, один из 2-пирролидона, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, N-метил-пирролидона. Полиэтиленгликоль может иметь молекулярный вес примерно от 200 до 400, предпочтительно примерно 300.

Поливинилпирролидон (ПВП), имеющий молекулярный вес примерно между 5 000 и 100 000 (от K-12 до K-30), может присутствовать в концентрации примерно от 1 до 10%, например, примерно 5% по весу, для достижения улучшения тканевой толерантности.

Стабильность настоящих водных композиций повышают путем использования антиоксидантов в количествах приблизительно от 0,01 до 1% по

весу. Примерами подходящих антиоксидантов являются по крайней мере один из метабисульфита натрия, сульфита натрия, натрий формальдегид-сульфоксилата, натрий формальдегид-сульфоксилата с этилендиамин-тетрауксусной кислотой (EDTA), тиосульфата натрия, ацетилцистеина, тиоглицерина, бутилированного гидроксианизола (BHA), бутилированного гидрокситолуола (BHT), α -токоферола, моноэтаноламина, триэтаноламина, лимонной кислоты, винной кислоты, EDTA, EDTA с лимонной кислотой, EDTA с BHA, EDTA с метабисульфитом натрия, триэтилендиамин с BHA.

Как правило, pH водных соединений изобретения варьирует примерно от 5 до 9,5, приемлемо от 6,5 до 9,0, наиболее предпочтительно – 7,5, для получения физически стабильных растворов. Подходящие компоненты для доводки pH включают основания и кислоты, такие как, например, гидроксид натрия или моноэтаноламин и хлористый водород или молочную кислоту соответственно.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты данофлораксина включают в себя соли фармацевтически приемлемых кислот, таких как уксусная, молочная, янтарная, малеиновая, винная, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, бензойная, метансульфоновая, коричная, фумаровая, фосфорная, соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, сульфамидовая, пивалиновая, стеариновая и сульфоновая кислота. Эти соли получают традиционным путем с помощью обработки раствора или суспензии соединения хинолона примерно одним химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты.

Растворы изобретения легко получают путем смешивания соразтворителя, при наличии, с ПВП, при наличии, и воды, пока ПВП не растворится. Раствор подогревают подходящим способом, например, до 50°C, и добавляют соединение магния или цинка. После добавления активного соединения и непрерывного перемешивания обычно образуется раствор. Соединение можно держать при слегка повышенной температуре в течение перемешивания. Если необходимо, либо перед добавлением, либо после добавления активного соединения, доводят pH путем добавления, основания или кислоты, и добавляют остальную воду для получения раствора. Как правило, растворы готовят так, чтобы воздействие кислорода было снижено для сведения к минимуму химического разложения ингредиентов в растворе.

Было установлено, что биопригодность и антибактериальная активность in vivo настоящих фармацевтических композиций является сравнимой с известными из предшествующего уровня.

Фармацевтические растворы изобретения таким реципиентам, как крупный рогатый скот, удобно вводить инъекционным путем в виде подкожных инъекций.

Дозировка активного соединения может варьировать соответственно способам введения, возрасту и весу реципиента, тяжести инфекции и т.п., как правило, приблизительно в пределах от 1 до 10 мг/кг/день. Водные растворы изобретения содержат активное соединение в количестве, варьирующем приблизительно от 25 до 300 мг/мл, преимущественно приблизительно от 60 до 200, например, составляя 180 мг/мл.

Была использована следующая стандартная процедура для оценки толерантности фармацевтических растворов изобретения в местах инъекций. Телятам весом 200-300 кг делали подкожные инъекции фармацевтического раствора в соответствии с изобретением либо на основе расчета «миллиграмм на килограмм», либо в расчете на объем. Каждую рецептуру вводили как минимум в три места. Подкожные инъекции делали в области шеи. Телят наблюдали непосредственно сразу же после инъекций на признаки непереносимости (те, боли). Наблюдали общий вид мест инъекций, а также проводили пальпацию на обнаружение уплотнения через 24 часа после инъекции и один раз в неделю на протяжении 28 дней исследования. Через 28 дней после инъекции телят безболезненно умерщвляли. Места инъекций удаляли и охлаждали, в течение ночи для облегчения исследования. Подкожные места удаляли целиком, со шкуркой и подлежащей мышцей. Исследовали места инъекций на грубые поражения, и соответственно стандартным указаниям оценивали характер и размеры грубых поражений.

Оценивали места подкожных инъекций как приемлемые, если не наблюдали некроза совсем либо наблюдали небольшой некроз, который можно было легко удалить из места инъекции. Как неприемлемые их оценивали, если имел место выраженный некроз фасции и/или мышцы.

Следующие ниже примеры иллюстрируют изобретение, а не ограничивают рамки изобретения, содержащимися в них деталями. Как правило, в процессе производства лекарственных форм, содержащихся в Примерах, воздействие на лекарственные формы кислородом было сокращено, например, за счет пропускания через них пузырьков азота и/или за счет поддержания атмосферы азота в пространстве под крышкой в используемом сосуде. Рецептуры помещали в ампулы, пространство под головкой в которых заполнялось струей азота.

ПРИМЕР 1

Была приготовлена следующая рецептура

	г/100мл
данофлораксин	6,00
2-пирролидон	40,02
поливинилпирролидон (ПВП)	5,01
MgO	0,68
натрий формальдегид-сульфоксилат (НФС)	0,20
HCl	сколько необходимо до pH 7,8
вода	сколько необходимо до 100мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды, по расчетам необходимую для получения 200 мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворялся ПВП. Раствор нагревали примерно до 50°C. Добавляли и растворяли натрий формальдегид-сульфоксилат. Добавляли окись магния. Полученную в результате суспензию делили на две порции. Добавляли данофлораксин к порции суспензии весом 94,04 г.

Рецептуру выдерживали примерно при 50°C, взбалтывали приблизительно в течение одного часа. Она имела мутный золотистый вид и содержала некоторое количество суспендированного

материала. Рецептuru охлаждали до комнатной температуры, и доводили pH до 7,8 с помощью HCl, получая раствор. После взбалтывания в течение 2 часов pH раствора составляла 8,0.

Раствор содержал 60мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина в 1000мг/г.

ПРИМЕР 2

	г/500мл
данофлораксин мезилат	40,10
2-пирропидон	198,2
поливинилпирропидон (ПВП)	24,8
MgO	3,3
натрий формальдегид-сульфоксилат (НФС)	1,0
HCl	1,6
вода	сколько необходимо до 500мл

2-пирропидон, ПВП и большую часть воды, по расчетам необходимой для получения 2000мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Раствор нагревали примерно до 50°C. Добавляли и растворяли натрий формальдегидсульфоксилат, а затем добавляли окись магния. Полученную в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры и держали для дальнейшего применения. Суспензию ресуспендировали, и подразделяли 500г. Порцию 500г нагревали примерно до 50°C, и добавляли данофлораксин мезилат. После выдерживания рецептуры примерно при 50°C и взбалтывания приблизительно в течение одного часа она была желтой и содержала небольшое количество взвешенного материала. После охлаждения до комнатной температуры доводили pH до 8,3 с помощью HCl, и рецептуру взбалтывали приблизительно в течение 22 часов. После взбалтывания рецептура представляла собой раствор. Добавляли достаточное количество воды для получения необходимого объема 500мл. Полученная в результате рецептура имела pH 8,3 и содержала 60мг/мл данофлораксина, основываясь в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 748мг/г.

ПРИМЕР 3

	г/600мл
данофлораксин мезилат	48,5
2-пирропидон	240,0
поливинилпирропидон (ПЗП)	30,1
MgO	4,0
HCl	2,1
вода	сколько необходимо до 600мл

2-пирропидон, ПВП и большую часть воды комбинировали и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Раствор нагревали примерно до 50°C и добавляли окись магния. К полученной в результате суспензии добавляли данофлораксин мезилат. Рецептuru выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая золотистую мутную суспензию с многочисленными мелкими частицами. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в течение ночи. После доводки pH до 8,2 с помощью HCl рецептуру взбалтывали приблизи-

тельно в течение 20 часов и получали раствор. Добавляли достаточное количество воды для получения необходимого объема 600мл. pH рецептуры составляла 8,4.

Раствор содержал 60мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 742мг/г.

ПРИМЕР 4

	г/50мл
данофлораксин мезилат	16,11
2-пирропидон	16,99
поливинилпирропидон (ПВП)	2,51
MgO	1,35
натрий формальдегид-сульфоксилат (НФС)	0,10
HCl	1,49
вода	сколько необходимо до 50мл

2-пирропидон, ПВП и большую часть воды, необходимой для получения 100мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Раствор нагревали примерно до 50°C. Добавляли окись магния, затем натрий формальдегидсульфоксилат и данофлораксина мезилат. Полученную в результате суспензию выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая в результате светло-коричневую рецептуру, содержащую значительное количество взвешенного материала. Рецептuru подразделяли, и одну половину охлаждали до комнатной температуры. Доводили pH до 8,2 с помощью HCl, и взбалтывали рецептуру в течение ночи, получая светлый, желтый раствор. Объем раствора составлял приблизительно 50мл, а pH была 8,2.

Раствор содержал 240мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 745мг/г.

ПРИМЕР 5

	г/50мл
данофлораксин мезилат	20,14
2-пирропидон	14,53
поливинилпирропидон (ПВП)	2,51
MgO	1,68
натрий формальдегидсульфоксилат (НФС)	0,10
HCl	0,76
вода	сколько необходимо до 50мл

2-пирропидон, ПВП и большую часть воды, необходимой для получения 100мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Раствор нагревали, примерно до 50°C. Добавляли окись магния, затем натрий формальдегидсульфоксилат и данофлораксина мезилат. Полученную в результате суспензию выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая светло-коричневую рецептуру, содержащую значительное количество суспендированного материала. Рецептuru подразделяли, одну половину охлаждали до комнатной температуры, и доводили pH до 8,3 с помощью HCl. Раствор взбалтывали в течение ночи, получая желтую, опалесцирующую суспензию. Добавляли достаточное количество воды для получения необходимого объема 50мл. pH рецеп-

туры составляла 8,3

Рецептуру центрифугировали и надосадочную жидкость фильтровали через 0,22-микронный фильтр. Раствор фильтрата содержал 298 мг/мл данофлоксацина.

ПРИМЕР 6

	г/1000мл
данофлоксацин мезилат	242,0
2-пирролидон	400,0
поливинилпирролидон (ПВП)	50,1
MgO	20,2
HCl	18,0
вода	сколько необходимо до 1000мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды соединяли и взбалтывали, пока ПВП не растворялся. Раствор нагревали примерно до 50°C. Добавляли окись магния. К полученной в результате суспензии добавляли данофлоксацина мезилат. Рецептuru выдерживали примерно при 50°C, взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая темно-коричневую рецептуру, содержащую небольшое количество суспендированного материала. Рецептuru охлаждали до комнатной температуры, и доводили pH до 8,2 с помощью HCl. После взбалтывания в течение ночи получали темно-коричневый раствор. Добавляли достаточное количество воды для получения необходимого объема 1000 мл. pH раствора составляла 8,4, и раствор содержал 180 мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 745 мг/г.

ПРИМЕР 7

	г/300мл
данофлоксацин мезилат	72,4
2-пирролидон	120,0
поливинилпирролидон (ПВП)	15,0
MgO	6,1
натрий формальдегид-сульфоксидат (НФС)	0,6
HCl	2,4
вода	сколько необходимо до 300мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды комбинировали и взбалтывали, пока не растворялся ПВП. Раствор нагревали примерно до 50°C. Добавляли окись магния. После добавления к полученной в результате суспензии данофлоксацина мезилата рецептuru выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа. Добавляли натрий формальдегидсульфоксидат, и раствор выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали не более 20 минут. После охлаждения рецептuru до комнатной температуры доводили pH до 8,1 с помощью HCl. После взбалтывания в течение ночи рецептuru была золотистой и содержала небольшое количество взвешенного материала. Добавляли достаточное количество воды для получения нужного объема 300 мл и pH 8,4. Рецептuru пропускали через бумажный фильтр, удаляя небольшое количество суспендированного материала.

Раствор содержал 180 мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 745 мг/г.

ПРИМЕР 8

	г/300мл
данофлоксацин мезилат	72,5
поливинилпирролидон (ПВП)	15,0
MgO	3,0
NaOH	1,6
вода	сколько необходимо до 300мл

Соединяли ПВП и порцию воды и взбалтывали, пока не растворялся ПВП. Образовавшийся раствор нагревали примерно до 50°C. Добавляли окись магния и добавляли к полученной в результате суспензии данофлоксацина мезилат. Рецептuru выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая темно-коричневый раствор. После охлаждения рецептuru до комнатной температуры доводили pH до 8,0 с помощью NaOH. После взбалтывания в дальнейшем в течение ночи рецептuru представляла собой темно-коричневый раствор. Добавляли достаточное количество воды для получения нужного объема 300 мл раствора с pH 8,0. Раствор содержал 180 мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 745 мг/г.

ПРИМЕР 9

	г/300мл
данофлоксацин мезилат	72,8
поливинилпирролидон (ПВП)	15,0
MgO	6,0
молочная кислота	6,8
вода	сколько необходимо до 300мл

Соединяли ПВП и порцию воды и взбалтывали, пока не растворялся ПВП. Добавляли окись магния и добавляли к полученной в результате суспензии данофлоксацина мезилат. После взбалтывания рецептuru в течение определенного периода времени, доводили pH до 8,1 с помощью молочной кислоты. Добавляли достаточное количество воды для получения требуемого объема 300 мл. После взбалтывания в течение ночи рецептuru представляла собой прозрачный светло-коричневый раствор, а pH равнялось 8,1.

Раствор содержал 180 мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 742 мг/г.

ПРИМЕР 10

	г/300мл
данофлоксацин мезилат	71,9
2-пирролидон	118,5
поливинилпирролидон (ПВП)	14,9
ZnO	6,0
NaOH	3,7
вода	сколько необходимо до 300мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды, необходимую для получения 400 мл рецептuru, соединяли и взбалтывали, пока не растворялся ПВП. Раствор нагревали, примерно до 50°C. Добавляли окись цинка и к полученной в результате суспензии добавляли данофлоксацина мезилат. Рецептuru выдерживали примерно при 50°C, взбалтывали приблизительно в течение одного часа,

подразделяли и охлаждали до комнатной температуры. Доводили pH до 8,0 с помощью NaOH. Добавляли достаточное количество воды для получения нужного объема 300мл при pH 8,0. Рецептуру пропускали через бумажный фильтр для удаления небольшого количества суспендированного материала и получения в результате прозрачного коричневого раствора.

Раствор содержал 178мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 742мг/г.

ПРИМЕР 11

	г/300мл
данофлораксин мезилат	72,8
2-пирролидон	120,1
цинка ацетат	13,7
NaOH	7,3
вода	сколько необходимо до 300мл

Соединяли 2-пирролидон и порцию воды, и раствор нагревали примерно до 50°C. После добавления ацетата цинка и данофлораксина рецептуру нагревали примерно до 50°C, выдерживали при этой температуре и взбалтывали приблизительно в течение одного часа. Полученную в результате рецептуру, которая была темно-коричневой с небольшим количеством взвешенного материала, охлаждали до комнатной температуры с усиленным образованием суспендированного материала. Доводили pH до 7,7 с помощью NaOH. Добавляли достаточное количество воды для получения нужного объема 300мл. После взбалтывания в течение ночи рецептура представляла собой раствор с pH равным 7,7.

Раствор содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 742мг/г.

ПРИМЕР 12

	г/564мл
данофлораксин мезилат	133,8
2-пирролидон	225,7
попивирилпирролидон (ПВП)	28,3
MgO	11/4
натрий формальдегид-сульфоксидат (НФС)	1/1
HCl	27,5
вода	сколько необходимо до 564мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды, необходимую для получения 1000мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. После нагревания раствора примерно до 50°C добавляли окись магния. После добавления к полученной в результате суспензии данофлораксина мезилата рецептуру выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая суспензию. После охлаждения до комнатной температуры доводили pH рецептуры до 5,9 с помощью HCl. После взбалтывания в течение приблизительно одного часа рецептура представляла собой прозрачный коричневый раствор. Добавляли достаточное количество воды для получения 1000мл раствора при pH 5,8. Приблизительно 563мл рецептуры нагревали примерно до 50°C, добавляли натрий формальдегидсульфоксидат и растворяли при взбал-

тывании. Рецептуру выдерживали примерно при 50°C, взбалтывали приблизительно в течение одного часа и охлаждали до комнатной температуры. Рецептура представляла собой прозрачный желтый раствор с pH 5,8.

Раствор содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 759мг/г.

ПРИМЕР 13

	г/694мл
данофлораксин мезилат	164,3
2-пирролидон	277,1
попивирилпирролидон (ПВП)	34,7
MgO	14,0
натрий формальдегид-сульфоксидат (НФС)	1,4
HCl	0,7
NaOH	0,3
вода	сколько необходимо до 694мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды, необходимую для получения 1000мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Нагревали раствор примерно до 50°C, добавляли окись магния и к полученной в результате суспензии добавляли данофлораксина мезилат. Рецептуру выдерживали примерно при 50°C и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая суспензию, и охлаждали до комнатной температуры. pH составляла 8,5. После взбалтывания в течение ночи pH составляла 8,8, и оставалось небольшое количество взвешенных частиц. Добавляли достаточное количество воды для получения 1000мл раствора и pH 8,2. Приблизительно 693мл рецептуры нагревали примерно до 50°C, добавляли натрий формальдегидсульфоксидат и растворяли при взбалтывании. Рецептуру выдерживали примерно при 50°C приблизительно в течение одного часа и охлаждали до комнатной температуры, получая прозрачный желтый раствор с pH 8,8.

Раствор содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчет на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 759мг/г.

ПРИМЕР 14

	г/704мл
данофлораксин мезилат	166,9
2-пирролидон	176,2
попивирилпирролидон (ПВП)	52,9
MgO	14,2
натрий формальдегид-сульфоксидат (НФС)	1,4
HCl	17,0
вода	сколько необходимо до 704мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды, необходимую для получения 1000мл рецептуры, комбинировали и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Нагревали раствор примерно до 50°C и добавляли окись магния. К полученной в результате суспензии добавляли данофлораксина мезилат. Рецептуру выдерживали и взбалтывали приблизительно в течение одного часа, получая суспензию. После охлаждения до комнатной температуры pH рецептуры доводили до 8,0 с помощью порции HCl. После взбалтывания рецептуры в

течение ночи pH составляла 8,5, и ее довели до 8,0 с помощью дополнительной HCl. Рецептуру взбалтывали приблизительно в течение двух часов и получали прозрачный коричневый раствор. Добавляли достаточное количество воды для получения объема 1000мл и pH 8,2. Приблизительно 703мл рецептуры нагревали примерно до 50°C, добавляли натрий формальдегидсульфоксилат и растворяли с помощью взбалтывания. Рецептуру выдерживали примерно при 50°C, взбалтывали приблизительно в течение одного часа и охлаждали до комнатной температуры, получая прозрачный желтый раствор, который содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 759мг/г.

ПРИМЕР 15

	г/1000мл
данофлораксин мезилат	237,6
2-пирролидон	400,0
поливинилпирролидон (ПВП)	50,1
цинк ацетат	40,8
натрий формальдегидсульфоксилат (НФС)	2,0
NaOH	28,3
вода	сколько необходимо до 1000мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Добавляли SFS в раствор и растворяли при взбалтывании. Раствор нагревали, примерно до 50°C. Добавляли порцию ацетата цинка и данофлораксина мезилата. Рецептуру выдерживали примерно при 50°C, взбалтывали приблизительно в течение одного часа и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли гидроокись натрия к суспензии в нескольких порциях. После заключительного добавления pH составляла 8,0. Добавляли оставшийся цинк и нагревали рецептуру примерно до 50°C, выдерживали при этой температуре, взбалтывали приблизительно в течение одного часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли достаточное количество воды для получения 1000мл прозрачного желтого раствора с pH 8,0. Раствор содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 759мг/г.

ПРИМЕР 16

	г/250мл
данофлораксин мезилат	59,3
2-пирролидон	100,2
поливинилпирролидон (ПВП)	12,5
магния хлорид	11,9
натрий формальдегидсульфоксилат (НФС)	0,5
NaOH	6,5
вода	сколько необходимо до 250мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Добавляли SFS в раствор и растворяли при взбалтывании. Добавляли хлорид магния и данофлораксина мезилат. Доводили pH до 8,1 с помощью NaOH. После взбалтывания рецептуры в течение ночи добавляли воду в количестве, необходимом для получения 250мл, получая темно-желтый раствор

с pH 7,8

Раствор содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 759мг/г.

ПРИМЕР 17

	г/1000мл
данофлораксин мезилат	237,3
пропиленгликоль	250,0
поливинилпирролидон (ПВП)	50,1
MgO	20,1
натрий формальдегидсульфоксилат (НФС)	3,1
HCl	17,7
вода	сколько необходимо до 1000мл

Пропиленгликоль, ПВП и порцию воды соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. После нагревания раствора примерно до 50°C добавляли окись магния. К полученной в результате суспензии добавляли данофлораксина мезилат. После взбалтывания рецептуры в течение приблизительно одного часа при примерно 50°C рецептура была коричневой и содержала суспендированный материал. Рецептуру охлаждали до комнатной температуры и довели pH до 7,9 с помощью HCl. Взбалтывали рецептуру в течение ночи. После дополнительного взбалтывания она была янтарной и содержала некоторое количество суспендированного материала. Добавляли количество воды, достаточное для получения 1000мл раствора с pH 8,0.

Раствор содержал 180мг/мл данофлораксина, в расчете на общее количество используемого данофлораксина мезилата в 759мг/г.

ПРИМЕР 18

	г/1500мл
данофлораксин мезилат	237,2
полиэтиленгликоль (ПЭГ)	300
поливинилпирролидон (ПВП)	251,5
MgO	50,1
натрий формальдегидсульфоксилат (НФС)	20,2
HCl	3,1
вода	51,9
	сколько необходимо до 1500мл

ПЭГ, ПВП и порцию воды, необходимую для получения 1000 мл рецептуры, содержащей 25% ПЭГ и 5% ПВП, соединяли и взбалтывали, пока не растворился ПВП. Раствор нагревали примерно до 50°C и добавляли окись магния. Добавляли данофлораксин мезилат к полученной в результате суспензии, которую затем подвергали взбалтыванию приблизительно в течение одного часа примерно при 50°C. Рецептура была светло-коричневой и содержала значительное количество суспендированного материала. После охлаждения до комнатной температуры она становилась полутвердым веществом с pH 7,9. Добавляли приблизительно 500мл воды, pH довели до 6,2 с помощью HCl и подвергали рецептуру взбалтыванию в течение ночи. После дополнительного взбалтывания получали прозрачный янтарный раствор с pH 5,5, который содержал небольшое количество крупных суспендированных

частиц После доводки pH до 6,1 с помощью NaOH рецептура была янтарной и содержала некоторое количество взвешенного материала Добавляли достаточное количество воды для получения 1500мл раствора при pH 6,2

Раствор содержал 120мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 759мг/г

ПРИМЕР 19

	г/4000мл
данофлоксацин мезилат	949
2-пирролидон	800
поливинилпирролидон (ПВП)	200
MgO	81
HCl	174
сжиженный фенол	11
натрий формальдегид-сульфоксидат (НФС)	10
вода	сколько необходимо до 4000мл

2-пирролидон, ПВП и порцию воды, необходимую для получения 4000мл рецептуры, соединяли и взбалтывали, пока не растворялся ПВП Добавляли в раствор большую часть HCl, затем добавляли окись магния К полученной в результате суспензии добавляли данофлоксацина мезилат и получали темно-коричневый раствор с суспендированным материалом После взбалтывания рецептуры в течение ночи и доводки pH до 7,5 с помощью остального количества HCl рецептура была темно-коричневой с небольшим количеством взвешенного материала Добавляли сжиженный фенол, добавляли (НФС) и добавляли достаточное количество воды для получения 4000мл раствора с pH равным 7,5

Раствор содержал 180мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 759мг/г

ПРИМЕР 20

	г/206мл
данофлоксацин мезилат	59,53
N-метилпирролидон	70,19
пропиленгликоль	30,06
MgO	9,97
HCl	4,13
вода	сколько необходимо до 206мл

Порцию воды, порцию N-метилпирролидона и ПВП соединяли и встряхивали, пока не растворялся ПВП Добавляли порцию HCl, а затем окись магния После добавления данофлоксацина мезилата к получающейся в результате суспензии рецептуру перемешивали всю ночь Прозрачный янтарный/золотистый раствор с небольшим количеством взвешенных частиц выдерживали дополнительно в течение 36 часов pH рецептуры составляла 8,0 Добавляли остальную HCl и воду, получая в результате pH равное 7,5

Раствор содержал 175мг/мл данофлоксацина в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 759мг/г

ПРИМЕР 21

	г/200мл
данофлоксацин мезилат	47,49
N-метилпирролидон	20,01
пропиленгликоль	30,01
поливинилпирролидон (ПВП)	10,03
MgO	4,09
HCl	7,44
вода	сколько необходимо до 200мл

Порцию воды, N-метилпирролидон и ПВП соединяли и встряхивали, пока не растворялся ПВП Добавляли порцию HCl, а затем окиси магния После добавления данофлоксацина мезилата к получающейся в результате суспензии рецептуру перемешивали всю ночь Получали прозрачный золотистый раствор с небольшим количеством суспендированных частиц и выдерживали его дополнительно в течение 36 часов После добавления полиэтиленгликоля pH рецептуры составляла 7,9

Добавляли остальную HCl и воду, получая в результате pH равное 1,6

Раствор содержал 180мг/мл данофлоксацина, в расчете на общее количество используемого данофлоксацина мезилата в 759мг/г