



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80835

(13) U

(51) МПК

A61K 31/695 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 15041**

(22) Дата подання заявки: **27.12.2012**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.06.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.06.2013, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Жебровська Філя Іванівна (UA),  
Костюк Григорій Вікторович (UA),  
Гурєєва Світлана Миколаївна (UA),  
Завалько Ірина Вікторівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
"ФАРМАК",  
вул. Фрунзе, 63, м. Київ-80, 04080 (UA)**

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ І ДЕКСАМЕТАЗОНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ТА ОТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

### (57) Реферат:

Спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі ципрофлоксацину гідрохлориду і дексаметазону для застосування в офтальмологічній та отологічній практиці включає розчинення поверхнево-активної речовини, змочування глюкокортикоїду, стерилізацію, підготовку допоміжних речовин та їх стерилізацію, поєднання компонентів в асептичних умовах. Фармацевтичну композицію готують на основі дексаметазону у концентрації 0,09-0,20 % та ципрофлоксацину у концентрації 0,20-0,40 %, де на першій стадії натрію хлорид розчиняють у воді для ін'єкцій з одержанням 0,45-0,9 % розчину, додають розчин тілоксаполу та мікронізовану субстанцію дексаметазону, одержану суспензію стерилізують при постійному перемішуванні. На другій стадії гідроксіетилцелюлозу розчиняють у воді для ін'єкцій, при нагріванні до 55-98 °С, фільтрують, одержаний розчин стерилізують.

На третій стадії у воді для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, борну кислоту (до рН 3,8-4,8) та ципрофлоксацину гідрохлорид, додають окремо приготований у воді для ін'єкцій розчин бензалконію хлориду та едетату динатрію, одержаний розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм.

Асептично змішують розчини, одержані на стадіях 2 та 3, додають суспензійну суміш, отриману на стадії 1. Одержану суспензію перемішують та гомогенізують протягом 20-25 хвилин.

UA 80835 U



Корисна модель належить до медицини, технології одержання лікарських засобів, і може бути використана в хіміко-фармацевтичній промисловості при одержанні суспензійної форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацину гідрохлориду та дексаметазону у вигляді очних і вушних крапель.

Відомий спосіб одержання (US 2008/0269178 A1) лікарської форми препарату на основі глюкокортикоїду (дексаметазон, беклометазон, будесонід, кортивазол, дефлазакорт, флуметазон, флунізолід, флуоцинолон, флютіказон, мометазон, рофлепонід, тіпредан, тріамцинолон) у вигляді суспензії, який полягає в тому, що у стерильній очищеній воді розчиняють поверхнево-активну речовину, змочують глюкокортикоїд, стерилізують отриману суспензію протягом 32 хвилин при температурі 124-129 °С. Гомогенізують для отримання необхідного розміру часток. Готують розчин допоміжних речовин, який складається з натрію хлориду, буферних компонентів, антиоксиданту, фільтрують його через фільтр з розміром пор 0,22 мкм та асептично поєднують з суспензією глюкокортикоїду.

У способі, що заявляється, і аналога близькими є наступні ознаки: обидва способи включають розчинення у воді та фільтрацію допоміжних речовин, стерилізацію глюкокортикоїдної суспензії.

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

Вищеописаний відомий спосіб одержання глюкокортикоїдної суспензії не дозволяє одержати комбінований лікарський засіб на основі дексаметазону та ципрофлоксацину при забезпеченні стабільних властивостей препарату. При відтворенні способу одержання, який зазначається в аналога, одержано нестабільну суспензію, швидкість осідання часток якої становила до 1 хвилини, ресуспендованість становила 30-40 секунд, з часом спостерігалось утворення агрегатів часток нерозчинної субстанції розміром до 40-50 мкм, спостерігався ріст суми домішок за дексаметазоном до 3,5 % після процесу стерилізації. У ході технологічного процесу неможливим є кількісний перенос суспензії дексаметазону у розчин допоміжних речовин, що пов'язаний з осіданням та злипанням часток глюкокортикоїду під час стерилізації.

Найбільш близьким за сукупністю ознак до корисної моделі, що заявляється, є вибраний найбільш близьким аналогом (прототипом) спосіб одержання суспензій для топічного застосування, що містить ципрофлоксацин та дексаметазон (US 2001/0034339 A1).

Цей спосіб включає 1) парову стерилізацію суспензії дексаметазону з розчином тілоксаполу 2) подрібнення субстанції дексаметазону у присутності цирконієвих кульок протягом 18 годин; 3) приготування водного розчину, що містить залишок тілоксаполу, ципрофлоксацину гідрохлорид, бензалконію хлорид, натрію ацетат тригідрат, оцтову кислоту, натрію хлорид, гідроксіетилцелюлозу, борну кислоту, едетат динатрію та воду очищену; 4) парову стерилізацію водного розчину, отриманого на стадії 3; 5) поєднання в асептичних умовах суспензії, отриманої на стадії 2 та розчину, отриманого на стадії 4, пропускаючи суспензію дексаметазону через стерильне сито для звільнення від цирконієвих кульок; 6) додавання до 80-90 % об'єму серії препарату стерильної очищеної води; 7) доведення рН розчину до  $4,5 \pm 0,2$  за допомогою стерильного розчину натрію гідроксиду або хлористоводневої кислоти в разі необхідності; 8) додавання до 100 % об'єму серії препарату стерильної очищеної води.

Також в даному патенті описаний альтернативний метод приготування суспензії, якщо субстанція дексаметазону є мікронізованою. В даному випадку мікронізовану субстанцію дексаметазону стерилізують сухим жаром (при 130-140 °С протягом 7-11 годин). Інші стадії є аналогічними першому способу виготовлення.

До недоліків найбільш близького аналога (прототипу) слід віднести те, що послідовність та взаємодія технологічних операцій, підбір режимів та параметрів, компонентів та їх комбінацій призводить до підвищення енергоємності технологічного процесу, часових затрат та збільшує вартість продукції. Обробка при підвищеній температурі призводить до збільшення вмісту домішок.

У способі, що заявляється, та найбільш близького аналога (прототипу) збігаються такі суттєві ознаки: способи включають розчинення у воді ципрофлоксацину гідрохлориду, бензалконію хлориду, натрію ацетату тригідрату, оцтової кислоти, натрію хлориду, едетату динатрію, гідроксіетил целюлози, борної кислоти та тілоксаполу.

В основу корисної моделі поставлена задача створити такий спосіб одержання суспензійної форми препарату, у якому вдосконалення шляхом введення нових операцій дозволить забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні суспензійної форми лікарського препарату на основі ципрофлоксацину гідрохлориду та основі дексаметазону та забезпеченні стабільних властивостей препарату в процесі його збереження і використання у

суспензійній формі, як у вигляді очних, так і у вигляді вушних крапель. Підбір технологічних операцій у такій послідовності і взаємозв'язку із такими режимами та параметрами, що дозволить забезпечити високий рівень якості та стабільності очних та вушних крапель, виключивши технологічні прийоми, які не відповідають сучасним фармакопейним вимогам.

Нові операції, що суттєво відрізняють спосіб, що заявляється, від найбільш близького аналога (прототипу) спрямовані на отримання суспензії з заданим розміром та формою часток, що є незмінними, оптимальними показниками швидкості осідання часток та ресуспендованості, сприяють кількісному переносу нерозчинної субстанції у розчин допоміжних речовин, а також зменшують часовий проміжок приготування суспензії та дозволяють отримати готовий лікарський засіб у промислових умовах.

При створенні лікарського засобу, встановлено оптимальний склад засобу, розроблено технологічний процес, зокрема ті його аспекти, що є критичними для відтворення серій препарату в умовах промислового виробництва. Для досягнення поставлених задач досліджувалися фармако-технологічні властивості активних субстанцій ципрофлосацину гідрохлориду і дексаметазону.

Так, відомо, що при паровій стерилізації (автоклавування) субстанції кортикостероїдів, як правило, змінюють форму та розміри кристалів, що є небажаним для готової суспензійної лікарської форми. До того ж підвищені температури, як правило, сприяють росту вмісту домішок. З метою уникнення росту вмісту домішок встановлено найменшу оптимальну кількість води для ін'єкцій, що достатня для змочування основи дексаметазону у присутності поверхнево-активної речовини (тілоксапол, полісорбат-80, полісорбат-20, полоксамер), що вводиться в склад у половинній кількості від концентрації дексаметазону. Виявлено, що найменша кількість води для ін'єкцій, що достатня для змочування основи дексаметазону, становить від 2,0 до 8,0 л води для ін'єкцій.

Відомо, що суспензії можуть бути стабілізовані із додаванням електролітів, що в пограничному шарі утворюють дзета-потенціал певного знака та величини. До того ж, розчинність неелектролітів, таких як дексаметазон, знижується при додаванні електролітів, таких як натрію хлорид, калію хлорид, натрію ацетат тригідрат. Це пов'язано з тим, що при розчиненні електроліти дисоціюють і їх іони потребують води для гідратації, а для розчинення твердої речовини - неелектроліту в насиченому розчині електроліту залишається дуже мало води, що зменшує можливий ріст домішок та зміну форми чи розміру кристалів. Концентрація електроліту в даній суміші повинна бути такою, щоб після розведення стерильною водою з іншими допоміжними речовинами до кінцевого об'єму, згідно зі складом, мала б таку концентрацію, що відповідає рівню ізотонічного розчину. Для очних та вушних препаратів осмолярність повинна складати 250-350 мОсм/кг. Крім цього, нами оптимізовано ресуспендованість суспензії за рахунок підбору оптимального балансу кількості електролітів, один з яких додається у суміш для стерилізації основи дексаметазону, інший - у розчин допоміжних речовин. Неочікувано виявлено, що оптимальна концентрація натрію хлориду, що додається у суміш для стерилізації дексаметазону становить 0,45-0,9 кг на 2,0-8,0 кг води для ін'єкцій, концентрація натрію ацетату тригідрату в розчині допоміжних речовин - 0,02-0,06 %.

З метою усунення осідання часток дексаметазону та їх рівномірного розподілу процес парової стерилізації необхідно проводити при постійному перемішуванні.

Розмір часток дексаметазону повинен становити до 10 мкм з метою уникнення подразнення та дискомфорту у пацієнта, тому в об'єкті, що заявляється, використана субстанція дексаметазону мікронізованого, з розміром часток 90 % до 10 мкм.

Для отримання необхідної в'язкості та підтримання певної швидкості осідання часток у суспензію вводять компоненти в'язкості. Найчастіше в офтальмологічних та отологічних лікарських засобах використовуються похідні целюлози - гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, метилцелюлоза; полімери вінілацетату - полівініловий спирт, полівінілацетат; похідні акрилової кислоти - Carbopol, Lubrizol, Amberlite. Найбільш прийнятною в даному випадку виявилась гідроксіетилцелюлоза у концентрації 0,3-0,7 %. В способі, що заявляється гідроксіетилцелюлозу розчиняють у 20-30 % води від загальної кількості води, необхідної для приготування серії препарату при температурі 55-98 °С, фільтрують через фільтр з розміром пор 1 мкм для усунення механічних домішок та стерилізують при температурі 121 °С протягом 15 хвилин (автоклавування). Потім розчин гідроксіетилцелюлози поступово охолоджують до кімнатної температури та змішують з розчином ципрофлосацину та допоміжних речовин. Такий спосіб приготування забезпечує стабільні показники в'язкості готової суспензії, які становлять від 3,0 до 10,0 мПа·с.

В способі, що заявляється, запропоноване розчинення бензалконію хлориду у невеликій кількості води для ін'єкцій (0,01 кг у 0,1 л води) для кращого та швидшого розчинення та ще

більш рівномірного розподілу у розчині препарату в присутності едетату динатрію (Трилон Б) з метою покращення протимікробних властивостей бензалконію хлориду.

У зв'язку з тим, що розчинність субстанції ципрофлораксацину гідрохлориду залежить від показника рН, і при підвищенні рН більше ніж 5,5, випадає осад основи ципрофлораксацину, в способі, що заявляється, запропонований такий порядок змішування розчинних у воді компонентів, що відрізняється від прототипу. У воді для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат у кількості 0,02-0,06 %, оцтову кислоту у кількості 0,02-0,08 % та борну кислоту у кількості 0,5-0,7 %, яка в даному препараті виконує роль осмотичного компонента, регулятора рН та проявляє антимікробні властивості, таким чином отримують рН розчину 3,8-4,8, і потім додають до розчину ципрофлораксацину гідрохлорид моногідрат, який в даному випадку швидко та повністю розчиняється у суміші ацетатного буфера.

Для усунення механічних включень та отримання стерильного розчину, розчин ципрофлораксацину гідрохлориду та допоміжних речовин почергово фільтрують через систему фільтрів з розміром пор 1 та 0,22 мкм, на відміну від найбільш близького аналога (прототипу), де розчин піддають автоклавуванню. Потім розчин ципрофлораксацину гідрохлориду та допоміжних речовин асептично змішують з розчином гідроксіетилцелюлози та суспензією дексаметазону.

До того ж, ще однією перевагою корисної моделі, що заявляється, є те, що при реалізації представленого способу завдяки вдало підібраній концентрації ацетатного буферного розчину відпадає необхідність у регулюванні рН кінцевого розчину, що в свою чергу скорочує час проведення технологічного процесу, а також спрощує сам процес.

Наступні конкретні приклади ілюструють здійснення представленої корисної моделі.

Приклад 1.

У 8 л води для ін'єкцій розчиняють натрію хлорид, тілоксапол, змочують мікронізовану субстанцію дексаметазону та стерилізують отриману суспензію при постійному перемішуванні протягом 15 хв. при температурі 121 °С. У 85-88 л води для ін'єкцій розчиняють гідроксіетилцелюлозу при температурі 55-70 °С за допомогою диспергатора, суміш охолоджують до температури 25±5 °С та додають ципрофлораксацину гідрохлорид, бензалконію хлорид, натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, едетат динатрію, кислоту борну. Отриманий розчин фільтрують через систему фільтрів з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм та асептично змішують з суспензією дексаметазону.

Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

Ципрофлораксацину гідрохлорид (у перерахунку на ципрофлораксацин) 0,20

дексаметазон

(мікронізований) 0,09

гідроксіетилцелюлоза 0,40

бензалконію хлорид 0,01

едетат динатрію 0,01

тілоксапол 0,05

кислота борна 0,5

натрію хлорид 0,6

натрію ацетат тригідрат 0,03

кислота оцтова льодяна 0,04

вода для ін'єкцій до 100.

При такому способі приготування готового лікарського засобу не спостерігається утворення агрегатів часток, швидкість осідання часток становить до 5 хв., ресуспендованість 15 сек. Процес розчинення бензалконію хлориду тривав 30-40 хв., процес розчинення ципрофлораксацину гідрохлориду - 20-25 хв., процес розчинення гідроксіетилцелюлози - 45-60 хв. Процес фільтрації розчину допоміжних речовин тривав протягом 4 годин, що може бути пов'язане з високою в'язкістю за рахунок наявності у ньому гідроксіетилцелюлози. В'язкість отриманої суспензії 5,5 мПа·с.

У зв'язку з проходженням розчину допоміжних речовин через систему фільтрів з великою площею фільтрації та з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм, спостерігалось зниження кількісного вмісту бензалконію хлориду до 10 % за рахунок його адсорбції на матеріалах фільтрів.

Приклад 2.

У 3 л води для ін'єкцій розчиняють натрію хлорид, натрію ацетат тригідрат, тілоксапол, змочують мікронізовану субстанцію дексаметазону та стерилізують отриману суспензію при постійному перемішуванні протягом 15 хв. при температурі 121 °С. У 20-30 л. води для ін'єкцій при кімнатній температурі змочують гідроксіетилцелюлозу та залишають її набухати на 6 годин. Суміш охолоджують до температури 25±5 °С. У 60-70 мл води для ін'єкцій розчиняють

ципрофлосацину гідрохлорид, бензалконію хлорид, кислоту оцтову льодяну, натрію хлорид, едетат динатрію, кислоту борну. Отриманий водний розчин поєднують з розчином гідроксіетилцелюлози та суміш стерилізують протягом 15 хв. при температурі 121 °С. Отриманий розчин асептично змішують з суспензією дексаметазону.

5 Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

ципрофлосацину	
гідрохлорид (у перерахунку	
на ципрофлосацин)	0,4
дексаметазон	
(мікронізований)	0,15
гідроксіетилцелюлоза	0,45
бензалконію хлорид	0,01
едетат динатрію	0,01
тілоксапол	0,05
кислота борна	0,55
натрію хлорид	0,9
натрію ацетат тригідрат	0,06
кислота оцтова льодяна	0,04
вода для ін'єкцій	до 100.

При такому способі приготування готового лікарського засобу не спостерігається утворення агрегатів, швидкість осідання часток становить до 7 хв., ресуспендованість 20 сек. Росту суми домішок за дексаметазоном не спостерігалось, що свідчить про правильно підібрану кількість води для його змочування.

10 Процес розчинення бензалконію хлориду тривав 40 хв., процес розчинення ципрофлосацину гідрохлориду 20-25 хв., процес приготування розчину гідроксіетилцелюлози - до 7 годин. В'язкість отриманої суспензії 7,0 мПа·с. Не спостерігалось зниження кількісного вмісту бензалконію хлориду, але в надосадовій рідині спостерігались видимі механічні включення, що пов'язане з відсутністю процесу фільтрації.

15 Приклад 3.

У 5 л води для ін'єкцій розчиняють натрію хлорид, тілоксапол, змочують мікронізовану субстанцію дексаметазон та стерилізують отриману суспензію при постійному перемішуванні протягом 15 хв. при температурі 121 °С. У 20-30 л води для ін'єкцій розчиняють гідроксіетилцелюлозу при температурі 70-90 °С, фільтрують через фільтр з розміром пор 1 мкм та стерилізують її протягом 15 хв. при температурі 121 °С. У 70-75 л води для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, борну кислоту (до рН 3,8-4,8) та ципрофлосацину гідрохлорид. Додають окремо приготований розчин бензалконію хлориду (0,01 кг) та едетат динатрію (0,01 кг) у 0,01 л води для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм в охолоджений розчин гідроксіетилцелюлози та асептично змішують його з суспензією дексаметазону.

25 Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

ципрофлосацину	
гідрохлорид (у перерахунку	
на ципрофлосацин)	0,3
дексаметазон	
(мікронізований)	0,1
гідроксіетилцелюлоза	0,5
бензалконію хлорид	0,01
едетат динатрію	0,01
тілоксапол	0,05
кислота борна	0,6
натрію хлорид	0,9
натрію ацетат тригідрат	0,04
кислота оцтова льодяна	0,03
вода для ін'єкцій	до 100.

При такому способі приготування готового лікарського засобу не спостерігається утворення агрегатів, швидкість осідання часток становить більше 10 хв., ресуспендованість 15 сек. Оптимальний розподіл електролітів запобігає росту кристалів.

30 Не спостерігалось росту суми домішок за дексаметазоном, що свідчить про правильно підібрану кількість води для його змочування.

Процес розчинення бензалконію хлориду тривав 10-15 хв., процес розчинення ципрофлоксацину гідрохлориду - 15-20 хв., процес розчинення гідроксіетилцелюлози - 20-30 хв. Оптимально підібрані параметри розчинення вищезазначених речовин сприяють зменшенню часу технологічного процесу та їх рівномірному розподілу.

5 У зв'язку з проходженням розчину допоміжних речовин через 1 фільтр з розміром пор 0,22 мкм, кількісний вміст бензалконію хлориду знижується незначно (на 0,5 %). Процес фільтрації звільняє розчин допоміжних речовин від механічних домішок.

Даний спосіб був апробований в промислових умовах на базі ПАМ «ФАРМАК» та тривав 7 годин (розмір серії 100 л).

10

Порівняльна таблиця параметрів технології та основних показників якості аналога, прототипу та способу, що заявляється

Параметри технології та показники якості	Аналог	Прототип	Спосіб, що заявляється
Опис технологічного процесу	У стерильній очищеній воді розчиняють поверхнево-активну речовину, змочують глюкокортикоїд, стерилізують отриману суспензію протягом 32 хвилин при температурі 124-129 °С. Гомогенізують для отримання необхідного розміру часток. Готують розчин допоміжних речовин, який складається з натрію хлориду, буферних компонентів, антиоксиданту, фільтрують його через фільтр з розміром пор 0,22 мкм та асептично поєднують з суспензією глюкокортикоїду.	У стерильній очищеній воді розчиняють тілоксапол, змочують дексаметазон та стерилізують у присутності цирконієвих кульок для подрібнення субстанції дексаметазону протягом 18 годин. У воді розчиняють залишок тілоксаполу, ципрофлоксацину гідрохлорид, бензалконію хлорид, натрію ацетат тригідрат, оцтову кислоту, натрію хлорид, гідроксіетилцелюлозу, борну кислоту, едетат динатрію та воду очищену. Стерилізують отриманий водний розчин. Поєднують в асептичних умовах суспензію дексаметазону та розчин допоміжних речовин, пропускаючи суспензію дексаметазону через стерильне сито для звільнення від цирконієвих шарів. Додають до 80-90 % об'єму серії препарату стерильну очищену воду. Доводять рН розчину до 4,5±0,2 за допомогою стерильного розчину натрію гідроксиду або хлористоводневої кислоти в разі необхідності. Додають до 100 % об'єму серії препарату стерильну очищену воду.	У 2-8 л води для ін'єкцій розчиняють натрію хлорид, тілоксапол, змочують мікронізовану субстанцію дексаметазону та стерилізують при постійному перемішуванні (121 °С, 15 хв.). У 20-30 л води для ін'єкцій розчиняють гідроксіетилцелюлозу, фільтрують через фільтр з розміром пор 1 мкм та стерилізують (121 °С, 15 хв.). У 70-75 л води для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, борну кислоту (до рН 3,8-4,8) та ципрофлоксацину гідрохлорид. Додають окремо приготований розчин бензалконію хлориду (0,01 кг) та едетат динатрію (0,01 кг) у 0,01 л води для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм в охолоджений розчин гідроксіетилцелюлози. Отриманий розчин зміщують в асептичних умовах зі стерильною суспензією дексаметазону.

Порівняльна таблиця параметрів технології та основних показників якості аналога, прототипу та способу, що заявляється

Параметри технології та показники якості	Аналог	Прототип	Спосіб, що заявляється
Швидкість осідання часток	До 1 хв. (відсутність компонента в'язкості).	Більше 10 хв.	Більше 10 хв.
Ресуспендованість	30-40 с	20-25 с	15 с
Утворення агрегатів часток	До 40-50 мкм	До 25 мкм	Не спостерігається утворення агрегатів часток
Ріст одиначної домішок за дексаметазоном	До 1 %	До 0,5 %	До 0,3 %
Час розчинення бензалконію хлориду	30-40 хв.	30-40 хв.	10-15 хв.
Час розчинення ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату	30-40 хв.	30-40 хв.	15-20 хв.
Наявність механічних включень в надосадовій рідині	Відсутні	Наявні	Відсутні
Загальна тривалість процесу	Чітко не визначена	Більше 18 годин	7 годин

Спосіб одержання суспензійної форми лікарського препарату на основі дексаметазону у концентрації 0,09-0,20 % та ципрофлоксацину у концентрації 0,20-0,40 %, який призначений для використання як очні і вушні краплі, реалізується таким чином:

Як вихідну речовину використовують такі компоненти:

- ципрофлоксацину гідрохлорид (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- дексаметазон (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- гідроксіетилцелюлоза (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- бензалконію хлорид (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- натрію ацетат тригідрат (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- оцтова кислота льодяна (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- натрію хлорид (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- едетат динатрію (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- тілоксапол (фармакопея С.Ш.А., 2012 рік);
- борна кислота (Європейська фармакопея, видання 7.0);
- вода для ін'єкцій (Європейська фармакопея, видання 7.0);

1. У 2,0-8,0 л води для ін'єкцій розчиняють 0,45-0,9 % натрію хлориду, додають розчин тілоксаполу та мікронізовану субстанцію дексаметазону. Суміш стерилізують при температурі 121 °С протягом 15 хвилин при постійному перемішуванні з метою усунення осідання часток дексаметазону та їх рівномірного розподілу.

2. У 20-30 л води для ін'єкцій розчиняють 0,3-0,7 кг гідроксіетилцелюлози, підігрівачи суміш до 55-98 °С. Отриманий прозорий розчин фільтрують через фільтр з розміром пор 1 мкм у реактор. Розчин стерилізують при температурі 121 °С протягом 15 хвилин.

3. У 70-75 л води для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, борну кислоту (до рН 3,8-4,8) та ципрофлоксацину гідрохлорид. Додають окремо приготований розчин бензалконію хлориду (0,01 кг) та едетат динатрію (0,01 кг) у 0,01 л води для ін'єкцій. Отриманий розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм.

4. Асептично змішують розчини, отримані на стадіях 2 та 3, додають суспензійну суміш, отриману на стадії 1.

5. Отриману суспензію перемішують та гомогенізують протягом 20-25 хвилин.

У результаті одержують суспензію на основі дексаметазону та ципрофлоксацину (рідина, що містить частинки білого або майже білого кольору, що легко суспендують) такого складу, мас. %.

Ципрофлоксацину гідрохлорид (у перерахунку на ципрофлоксацин) 0,20-0,40

Дексаметазон (мікронізований) 0,09-0,20

Гідроксіетилцелюлоза 0,3-0,7

Бензалконію хлорид 0,01

Едетат динатрію 0,01

Тілоксапол 0,05

Кислота борна 0,5-0,7  
 Натрію хлорид 0,45-0,9  
 Натрію ацетат тригідрат 0,02-0,06  
 Кислота оцтова льодяна 0,02-0,08

5 Вода для ін'єкцій до 100

Вміст ципрофлоксацину у 1 мл розчину становить - 2,85-3,15 мг, вміст дексаметазону у 1 мл розчину - 1,37-1,52 мг, вміст бензалконію хлориду у 1 мл розчину - 0,09-0,11 мг.

Швидкість осідання часток отриманої суспензії становить - більше 10 хвилин, ресуспендованість - не більше 15 с. Оптимальний баланс електролітів сприяє підтриманню часток дексаметазону у сепарованому стані протягом 2 років, не спостерігається утворення скупчень часток з часом більше 20 мкм. Було встановлено, що суспензія на основі дексаметазону та ципрофлоксацину залишається стабільною протягом 2 років і стерильною протягом 28 діб після відкупорювання флакону, не спостерігається ріст супровідних домішок, що дозволяє ефективно використовувати її у вигляді очних та вушних крапель.

15

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі ципрофлоксацину гідрохлориду і дексаметазону для застосування в офтальмологічній та отологічній практиці, який включає розчинення поверхнево-активної речовини, змочування глюкокортикоїду, стерилізацію, підготовку допоміжних речовин та їх стерилізацію, поєднання компонентів в асептичних умовах, який **відрізняється** тим, що: фармацевтичну композицію готують на основі дексаметазону у концентрації 0,09-0,20 % та ципрофлоксацину у концентрації 0,20-0,40 %, де на першій стадії натрію хлорид розчиняють у воді для ін'єкцій з одержанням 0,45-0,9 % розчину, додають розчин тілоксаполу та мікронізовану субстанцію дексаметазону, одержану суспензію стерилізують при постійному перемішуванні; на другій стадії гідроксіетилцелюлозу розчиняють у воді для ін'єкцій, при нагріванні до 55-98 °С, фільтрують, одержаний розчин стерилізують; на третій стадії у воді для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, борну кислоту (до рН 3,8-4,8) та ципрофлоксацину гідрохлорид, додають окремо приготований у воді для ін'єкцій розчин бензалконію хлориду та едетату динатрію, одержаний розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм; асептично змішують розчини, одержані на стадіях 2 та 3, додають суспензійну суміш, отриману на стадії 1; одержану суспензію перемішують та гомогенізують протягом 20-25 хвилин.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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

---

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