



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96753** (13) **C2**  
(51) **МПК (2011.01)**  
**A61K 9/00**  
**A61K 47/18 (2006.01)**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

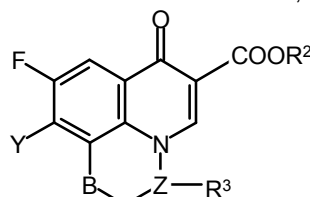
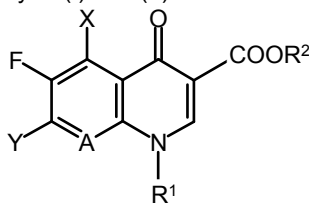
(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЩО МІСТИТЬ ФТОРХІНОЛОНИ

1

(21) a200811959  
(22) 23.02.2007  
(24) 12.12.2011  
(86) PCT/EP2007/001569, 23.02.2007  
(31) 10 2006 010 643.1  
(32) 08.03.2006  
(33) DE  
(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.  
(72) ХЕЕП ІРІС, DE, ФРААТЦ КРІСТІНЕ, DE, ХА-  
МАНН ХАНС-ЮРГЕН, DE, ЕДІНГЛО МАРКУС, DE  
(73) БАЄР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ, DE  
(56) WO 99/02130 A2  
WO 00/64429 A1  
Компендиум 2007 - лекарственные препараты, в 2-  
х томах, под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова  
"Handbook of Pharmaceutical Manufacturing  
Formulations Sterile Products" Sarfaraz K. Niazi,  
2004 by CRC Press LLC, vol.6.  
Gongwu Song, Yu He and Zhaoxia Cai. A  
Fluorescence Spectroscopic Study of the Interaction  
Between Norfloxacin and DNA // Canadian Journal of  
Analytical Sciences and Spectroscopy 2004, Volume  
49, No. 4, p. 203-209.  
Zhen-Feng Chen, Ren-Gen Xiong, Jing-Lin Zuo,  
Zijian Guo, Xiao-Zeng You and Hoong-Kun Fun // X-  
Ray crystal structures of Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> dimers of  
the antibacterial drug norfloxacin J. Chem. Soc.,  
Dalton Trans., 2000, p. 4013-4014.  
N. R. C. CAMPBELL, M. KARA, B. B. HASINOFF, W.  
M. HADDARA & D. W. McKAY Norfloxacin interaction  
with antacids and minerals // Br. J. clin. Pharmac.  
(1992), 33, p.115-116.  
S.C. Wallis, B.G. Charles, L.R. Gahan, L.J. Filippich,  
M.G. Bredhauer, P.A. Dackworth Interaction of  
norfloxacin with divalent and trivalent pharmaceutical  
cations. In vitro complexation and in vivo  
pharmacokinetic studies in the dog // Journal of  
Pharmaceutical Sciences, 1996, Volume 85, Issue 8,  
p. 803-809.  
WO 2004/082658 A1  
WO 2005/018641 A2  
WO 99/29322 A1  
(57) 1. Застосування четвертинної амонієвої спо-  
луки загальної формули (III):  
[R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, (III)  
де

2

R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> є однаковими або різними та означають C<sub>1</sub>-  
C<sub>18</sub>-алкіл, який може бути один або кілька разів  
перерваний киснем та заміщений гідроксилом або  
арильним залишком, який, в свою чергу, може бу-  
ти заміщеним одним або кількома атомами гало-  
гену або C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкільними залишками, або  
R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> шляхом циклізації трьох залишків утворюють  
5- або 6-членні гетероциклічні залишки, такі як,  
наприклад, піридин або тіазолін, які можуть бути  
один або кілька разів заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом або  
C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенілом, що можуть містити арильний за-  
лишок, який, в свою чергу, може бути заміщений  
галогеном, зокрема хлором, аміно або диметила-  
міно,  
X означає сульфат, галогенід, зокрема хлорид,  
бромід або йодид,  
для запобігання осадженню фторхінолонів фор-  
мули (I) або (II)



(I) , (II)

в яких

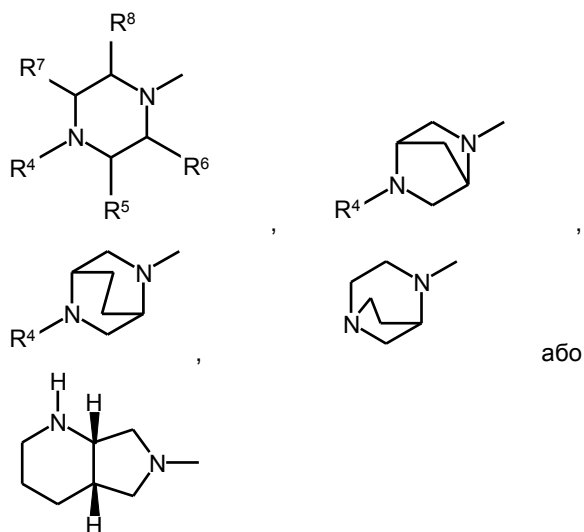
X означає водень, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
алкокси, NH<sub>2</sub>,

Y означає залишки структур

(13) **C2**

(11) **96753**

(19) **UA**



в яких

$R^4$  означає нерозгалужений або розгалужений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, циклопропіл,  $C_1$ - $C_3$ -ацил, що можуть бути заміщені гідрокси- або метоксигрупою,  $R^5$  означає водень, метил, феніл, тієніл або піридил,  $R^6$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $R^7$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $R^8$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $R^1$  означає алкільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, циклопропіл, 2-фторетил, метокси, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл або метиламіно,  $R^2$  означає водень, алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, який може бути заміщений метокси- або 2-метоксіетоксигрупою, а також циклогексил, бензил, 2-оксопропіл, фенацил, етоксикарбонілметил, півалоїлосиметил,  $R^3$  означає водень, метил або етил, А означає азот,  $=CH-$ ,  $=C(\text{галоген})-$ ,  $=C(OCH_3)-$ ,  $=C(CH_3)-$  або  $=C(CN)-$ , В означає кисень,  $=NH$  або  $=CH_2$ , що можуть бути заміщені метилом або фенілом, Z означає  $=CH-$  або  $=N-$ , або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату з їх розчинів, в яких фторхінолони знаходяться у концентрації від 1 до 30% (мас./об.).

2. Застосування за п. 1, де четвертинна амонієва сполука формули (III), вибрана з групи, що складається з хлоридів алкілдиметилбензиламонію, зокрема хлориду бензалконію (хлориду  $(C_8-C_{18})$ -алкілдиметилбензиламонію) або хлориду  $n$ -( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-алкілбензилдиметиламонію із середньою молекулярною масою приблизно 380, хлориду бензетонію (хлориду діізобутилфеноксіетоксіетилдиметилбензиламонію), хлориду дихлорбензилдиметилалкіламонію, хлориду бензоксонію (хлориду бензилдодецил-біс-(2-гідроксіетил)амонію), броміду цетримонію (броміду  $N$ -гексадецил- $N,N$ -триметиламонію), хлориду ді-( $C_8$ - $C_{18}$ )-алкілдиметиламонію, наприклад хлориду

діоктилдиметиламонію або хлориду ди- $n$ -децилдиметиламонію, хлориду цетилпіридинію (хлориду 1-гексадецилпіридинію), тiazолінію (йодиду 3-гептил-2-(3-гептил-4-метил-4-тіазолін-2-іліденметил)-4-метилтіазолінію).

3. Застосування за пп. 1 або 2, де фторхінолон вибирають з: ципрофлоксацину, енрофлоксацину, прадофлоксацину та марбофлоксацину.

4. Застосування за п. 3, де фторхінолоном є прадофлоксацин.

5. Застосування за п. 3, де фторхінолоном є енрофлоксацин.

6. Лікарський засіб, що у розчиненій формі містить:

(а) прадофлоксацин та

(б) четвертинну амонієву сполуку формули (III)

$[R^1R^2R^3R^4N]^+X^-$ , (III)

де

$R^1$ - $R^4$  є однаковими або різними та означають  $C_1$ - $C_{18}$ -алкіл, який може бути один або кілька разів перерваний киснем та заміщений гідроксильною або арильним залишком, який може бути незаміщеним або заміщеним одним або кількома атомами галогену або  $C_1$ - $C_8$ -алкільними залишками, або  $R^1$ - $R^4$  шляхом циклізації трьох залишків утворюють 5- або 6-членні гетероциклічні залишки, такі як, наприклад, піридин або тіазолін, які можуть бути один або кілька разів заміщені  $C_1$ - $C_4$ -алкілом або  $C_1$ - $C_4$ -алкенілом, що можуть містити арильний залишок, який, зі свого боку, може бути заміщений галогеном, зокрема хлором, аміно або диметиламіно,

X означає сульфат, галогенід, зокрема хлорид, бромід або йодид,

або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат.

7. Лікарський засіб за п. 6, що містить дво- або тризарядні катіони металу.

8. Лікарський засіб за п. 7, що містить  $Mg^{2+}$ .

9. Лікарський засіб за будь-яким із пп. 6-8, який як четвертинну амонієву сполуку формули (III) містить сполуку, вибрану із групи, що включає хлориди алкілдиметилбензиламонію, зокрема хлорид бензалконію [хлорид  $(C_8-C_{18})$ -алкілдиметилбензиламонію] або хлорид  $n$ -( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-алкілбензилдиметиламонію із середньою молекулярною масою приблизно 380, хлорид бензетонію (хлорид діізобутилфеноксіетоксіетилдиметилбензиламонію), хлорид дихлорбензилдиметилалкіламонію, хлорид бензоксонію (хлорид бензилдодецил-біс-(2-гідроксіетил)амонію), бромід цетримонію (бромід  $N$ -гексадецил- $N,N$ -триметиламонію), хлорид ді-( $C_8$ - $C_{18}$ )-алкілдиметиламонію, наприклад хлорид діоктилдиметиламонію або хлорид ди- $n$ -децилдиметиламонію, хлорид цетилпіридинію (хлорид 1-гексадецилпіридинію), тiazолінію (йодид 3-гептил-2-(3-гептил-4-метил-4-тіазолін-2-іліденметил)-4-метилтіазолінію).

10. Лікарський засіб за будь-яким із пп. 6-9, який додатково містить анальгетичний засіб, зокрема нестероїдний протизапальний засіб.

Винахід стосується застосування четвертинних амонієвих сполук для запобігання осадженню фторхінолонів з їх розчинів, а також стабільних сумісних лікарських засобів, зокрема придатних для парентерального застосування, що у розчинній формі містять фторхінолон та четвертинну амонієву сполуку.

Було проведено широке дослідження в області солюбілізації фторхінолонів, що проявляють активність антибіотиків. Так, наприклад, в DE-OS-3831514 описані розчини, що містять хінолони, завдяки застосуванню іонів металу, зокрема іонів кальцію. Спосіб покращення розчинності хінолонів описаний також в JP 02-264724 та публікації під редакцією M. Nakano, M. Yamamoto, T. Arita в Chem. Pharm. Bull., Interactions of Aluminium, Magnesium and Calcium ions with Nalidixic acid, 26 (5) 1505-1510 (1978) шляхом застосування іонів металу, зокрема іонів магнію. В EP-A507851 описані комплекси хінолонів з іонами металу, а також солями; у цих комплексах розчинність хінолонів повинна бути покращеною. Покращення розчинності фторхінолону відповідно до US 5811130 обумовлюється застосуванням іонів металу, а також співрозчинників. Сумісність цих комплексів досліджується на телятах. Комплекси хінолонів з іонами металу та зокрема з іонами магнію описані також в WO 99/29322, що дозволяє досягати покращення розчинності хінолонів. Описані тут комплекси характеризуються високою сумісністю та стабільністю при зберіганні, причому сумісність досліджують на телятах та пацюках.

Розчини для фармацевтичних цілей не повинні містити осаджень. У випадку розчинів, призначених для парентерального застосування, це є особливо важливою умовою, і навіть осадження у незначних масштабах, що позначають як утворення частинок, є неприйнятними. Це відноситься до всього терміну придатності використовуваного для фармацевтичних цілей продукту. Тому існують численні публікації на тему уникнення процесу утворення частинок або відповідно осадження лікарських речовин із розчинів. Так, наприклад, в WO 98/18492 описаний спосіб уникнення процесу утворення частинок у розчинах цефалоспоринів шляхом використання фосфоліпідів.

В EP-A287926 детально описаний процес очищення спеціально для синтезу фторхінолонів, щоб в процесі одержання розчинів (для ін'єкцій) уникати утворення частинок.

Крім того в WO 01/10408 описано, що для одержання розчинів для ін'єкцій фторхінолону за допомогою іонів металу необхідно використовувати компоненти із особливо низьким вмістом домішок, щоб забезпечити одержання розчинів, що не містять частинок.

Розповсюдженням вирішення проблеми утворення частинок є, наприклад, сублімаційна сушка розчинів.

Крім того загалом відомо, що поверхнево-активні речовини при парентеральному застосуванні проявляють не дуже високу сумісність. Це зокрема пояснюється спорідненістю поверхнево-активних речовин з компонентами оболонки кліти-

ни. Тому поверхнево-активні речовини з особливо вираженою спорідненістю з оболонками клітин використовують також як дезінфікуючі засоби або як консерванти. Це відноситься також до консервантів з групи четвертинних амонієвих сполук, таких як, наприклад, хлорид бензалконію.

Крім того загалом відомо, що група четвертинних амонієвих сполук подразнює шкіру та слизову оболонку. Так, наприклад, K.H. Wallhauser (у Praxis der Sterilisation, Desinfektion-Konservierung, Thieme Verlag, 1995, 5 видання, стор. 586-598) описує подразнювальну дію бензалконію хлориду на прикладі здорової шкіри кроликів; крім того описаний також процес утворення дерматитів на мишах (J. Amer. Vet. Med. Ass., 1972, 161 (6), 652-655. Dermatitis and death in mice accidentally exposed to quaternary ammonium disinfectants). В J. Gen. Microbiol., 1967, 48 (3), 391-400 ("Effects of organic cations on the gram-negative cell wall and their bactericidal activity with EDTA and surface active agents") представлений механізм дії четвертинних амонієвих сполук, причому чітко описана взаємодія з клітинними мембранами та пов'язане з цим підвищення здатності до проникнення для інших речовин.

Спосіб покращення розчинності фторхінолонів шляхом додавання іонів металу, таких як, наприклад, іони магнію або іони кальцію, загалом описаний в літературних джерелах. Однак в деяких випадках у розчинах фторхінолонів при зберіганні спостерігаються осадження у формі утворення частинок. Це відбувається також при використанні звичайних речовин для уникнення процесів осадження або кристалізації. Так, наприклад, шляхом застосування описаних в US 5811130 співрозчинників або препаративних форм, що містять кислоту, як описано в EP-A507851, не вдається запобігти процесу утворення частинок у розчинах прадофлорсацину.

До того ж композиції фторхінолонів не однаково добре переносяться різними видами тварин, так що сумісність, визначену на телятах, не можна порівнювати із сумісністю, визначеною, наприклад, на свинях або собаках або навіть котах, і навпаки; розчині для ін'єкцій, які переносяться собаками, не обов'язково переносяться котями або телятами.

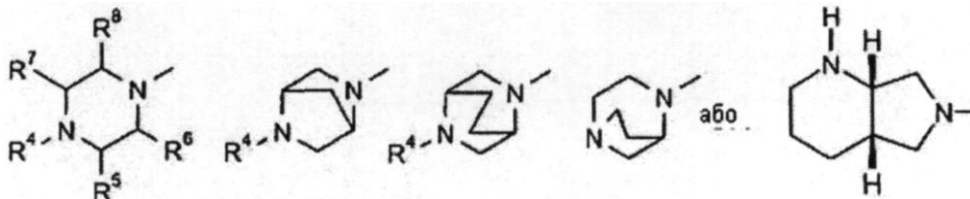
На відміну від галузі сільськогосподарських тварин (наприклад, крупної рогатої худоби) поряд із об'єктивними локальними причинами оцінка локальної толерантності хатніх тварин (наприклад, собак або котів) по відношенню до розчинів для ін'єкцій є більш критичною. Так, наприклад, рівень стійкості власників тварин по відношенню до незначних локальних подразнень (наприклад, набряків, хворобливостей) у галузі домашніх тварин є значно нижчим, ніж в галузі сільськогосподарських тварин. Крім того хатні тварини часто є більш чутливими до підшкірних ін'єкцій на відміну від сільськогосподарських тварин. При цьому особливо чутливим видом є коти. Тому не дивно, що більшість розчинів для ін'єкцій, що містять фторхінолони, через недостатню сумісність не можуть бути використані для собак або котів.

Для якомога більшого покращення сумісності рекомендують тримати значення рН розчину якомога більш нейтральним (приблизно 7,4), що однак погіршує розчинність фторхінолонів, оскільки вони при нейтральному значенні рН, як правило, характеризуються дуже незначною розчинністю. Це стосується зокрема переважно використовуваних у випадку хінолонів водних систем, причому через погану розчинність хінолонів при значеннях рН, близьких до нейтрального, доводиться додавати співрозчинники. У нейтральному діапазоні значень рН часто спостерігається утворення частинок бетаїнової форми фторхінолонів, через що розчини, які повинні бути сумісними, дуже часто довго не зберігаються та спостерігається утворення частинок. На практиці це обходять, використовуючи сублімовані продукти. Сублімовані продукти на практиці дуже важко обробляти, а відновлений розчин, як правило, після відновлення зберігається протягом короткого періоду часу (наприклад, 4 тижні), або через можливе утворення частинок його необхідно відразу ж викинути. Отже, такі продукти мають вагомні недоліки у порівнянні з готовим безпосередньо застосовуваним розчином для ін'єкцій.

Таким чином як розчину для ін'єкцій перевагу надають готовому до застосування розчину, який позначають також як "ready to use - композиція". Крім того необхідно, щоб після введення, як описано в ВО 99/29322, фторхінолон у відповідній кількості переходив у сироватку. Однак і цей критерій у випадку композицій фторхінолонів для ін'єкцій не є само собою зрозумілим і тому він може залежати від відповідного виду тварин.

Була знайдена можливість надійно утримувати фторхінолони разом з фармацевтично прийнятними добавками у розчині. Таким чином можуть бути одержані готові до застосування (ready to use) композиції фторхінолонів, що містять фторхінолон у достатній концентрації та які після парентерального введення проявляють високу локальну сумісність з різними видами тварин, є стабільними у фармацевтичних умовах зберігання, а також не характеризуються утворенням частинок та мають вигідні кінетичні характеристики.

Винахід стосується:



в яких

$R^4$  означає, в разі потреби, заміщений гідрокси або метокси нерозгалужений або розгалужений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, циклопропіл, ацил, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю,

$R^5$  означає водень, метил, феніл, тієніл або піридил,

$R^6$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,

$R^7$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,

$R^8$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,

застосування четвертинних амонієвих сполук для запобігання осадженню фторхінолонів із їх розчинів.

Крім того винахід стосується:

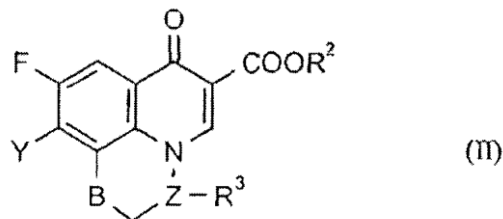
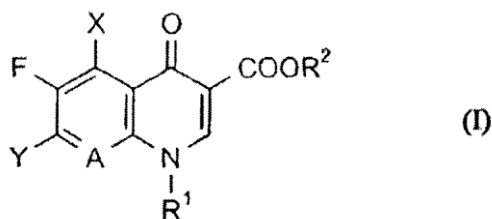
лікарського засобу, що у розчиненій формі містить:

(а) фторхінолон, в разі потреби, у формі фармацевтично прийнятної солі, та

(b) четвертинну амонієву сполуку.

Фторхінолонами є сполуки, описані зокрема в таких документах: US 4670444 (фірми Bayer AG), US 4472405 (фірми Riker Labs), US 4730000 (фірми Abbott), US 4861779 (фірми Pfizer), US 4 382 892 (фірми Daiichi), US 4704459 (фірми Toyama), як конкретні приклади слід назвати: бенофлораксин, бінфлораксин, циноксаксин, ципрофлораксин, данофлораксин, дифлораксин, еноксаксин, енрофлораксин, флероксаксин, ібафлораксин, левофлораксин, ломефлораксин, марбофлораксин, моксифлораксин, норфлораксин, офлораксин, орбіфлораксин, пеофлораксин, темафлораксин, тозуфлораксин, сарафлораксин, спарфлораксин.

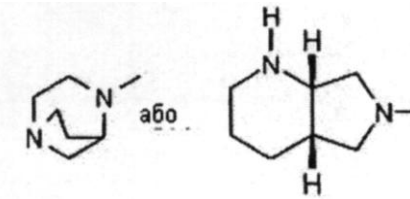
Переважною групою фторхінолонів є сполуки формули (I) або (II):



в яких

X означає водень, галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,  $NH_2$ ,

Y означає залишки структур

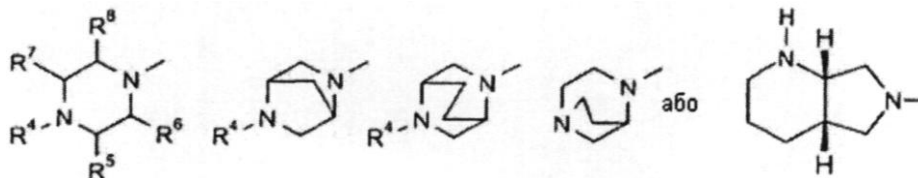


а також

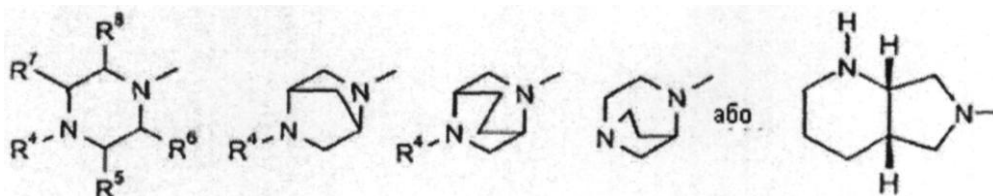
$R^1$  означає алкільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, циклопропіл, 2-фторетил, метокси, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл або метиламіно,

$R^2$  означає водень або, в разі потреби, заміщений метокси або 2-метоксиетокси алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а також циклогексил, бензил, 2-оксипропіл, фенацил, етоксикарбонілметил, півалоїлоксиметил,

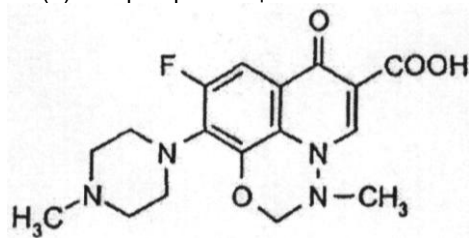
$R^3$  означає водень, метил або етил та  
 А означає азот,  $=CH-$ ,  $=C(\text{галоген})-$ ,  $=C(OCH_3)-$ ,  
 $=C(CH_3)-$  або  $=C(CN)$ ,  
 В означає кисень, в разі потреби, заміщений  
 метилом або фенілом  $=NH$  або  $=CH_2$ ,  
 Z означає  $=CH-$  або  $=N-$ ,  
 та їх фармацевтично прийнятні солі і гідрати.



в яких  
 $R^4$  означає, в разі потреби, заміщений гідрокси  
 нерозгалужений або розгалужений  $C_1-C_3$ -алкіл,  
 оксалкіл, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю,  
 $R^5$  означає водень, метил або феніл,  
 $R^6$  означає водень або метил,  
 $R^7$  означає водень або метил,  
 $R^8$  означає водень або метил,



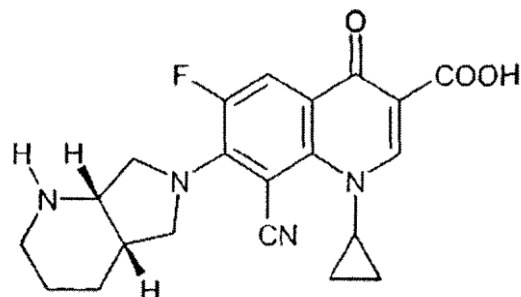
в яких  
 $R^4$  означає метил, в разі потреби, заміщений  
 гідрокси етил,  
 $R^5$  означає водень або метил,  
 $R^6$  означає водень,  
 $R^7$  означає водень або метил,  
 $R^8$  означає водень,  
 та їх фармацевтично прийнятним солям і гід-  
 ратам.  
 Переважним прикладом фторхінолону форму-  
 ли (II) є марбофлоксацин:



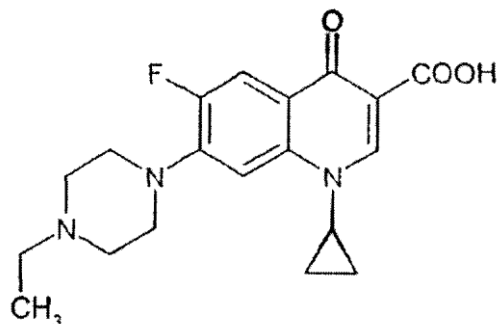
Особливо переважними фторхінолонами є  
 описані в WO 97/31001 сполуки, зокрема 8-ціано-1-  
 циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-  
 діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-  
 4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (прадофлокса-  
 цин) формули

Перевагу надають сполука формули (I),  
 в якій  
 А означає  $=CH-$  або  $=C-CN$ ,  
 $R^1$  означає, в разі потреби, заміщений галоген-  
 ном  $C_1-C_3$ -алкіл або циклопропіл,  
 $R^2$  означає водень або  $C_1-C_4$ -алкіл,  
 Y означає залишки структур

та їх фармацевтично прийнятним гідратам і  
 солям.  
 Особливу перевагу надають сполукам форму-  
 ли (I), в якій  
 А означає  $=CH-$  або  $=C-CN$ ,  
 $R^1$  означає циклопропіл,  
 $R^2$  означає водень, метил або етил,  
 Y означає залишки структур



Крім того особливо переважно використовув-  
 ють енрофлоксацин:  
 1-циклопропіл-7-(4-етил-1-піперазиніл)-6-  
 фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кисло-  
 та



Крім того можливим є застосування зазвичай  
 використовуваної у медицині активної речовини  
 ципрофлоксацин.

Фторхінолони можуть існувати у формі їх рацематів або у енантимерній формі. Згідно з винаходом можуть бути використані як чисті енантиомери, так і їх суміші.

Як солі використовують фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі та основні солі.

Як фармацевтично прийнятні солі використовують, наприклад, солі соляної, сірчаної, оцтової, гліколевої, молочної, бурштинової, лимонної, винної, метансульфонової, 4-толуолсульфонової, галактуронової, глюконової, ембонової, глютамінової або аспарагінової кислоти. Крім того сполуки згідно з винаходом можуть зв'язуватися з кислотними або основними іонообмінниками. Як фармацевтично прийнятні основні солі слід назвати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі магнію або кальцію; солі цинку, срібла та гуанідинію.

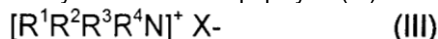
Під гідратами розуміють як гідрати самих фторхінолонів, так і гідрати їх солей. Як приклади слід назвати прадофлораксин, що утворює стабільний тригідрат (див. WO 2005/097789).

Фторхінолони як тверда речовина в певних умовах можуть мати різні модифікації кристалів. Переважним для лікарських засобів згідно з винаходом є такі модифікації, що мають відповідні властивості розчинності.

У лікарських засобах згідно з винаходом фторхінолон для тварин вагою до приблизно 80 кг зазвичай використовують у кількості від 0,1 до 15 %, переважно від 0,5 до 15 % та особливо переважно від 1 до 15 %. У випадку тварин, вага тіла яких становить від приблизно 80 кг, фторхінолон зазвичай використовують у кількості від 1 до 30 %, переважно від 3 до 25 % та особливо переважно від 4 до 20 %. Тут та надалі - якщо не зазначено нічого іншого - під показниками в % розуміють % (м/об.), що означає масу відповідної речовини у грамах на 100 мл готового розчину.

Лікарські засоби згідно з винаходом можуть містити і інші придатні активні речовини, такі як, наприклад, анальгетичні засоби, зокрема NSAID (нестероїдні протизапальні речовини). Такими NSAID можуть бути, наприклад: мелоксикам, флуніксин, кетопрофен, карпрофен, метамізол або (ацетил-)саліцилова кислота.

Четвертинними амонієвими сполуками в рамках цього винаходу є зазвичай органічні амонієві сполуки, що містять неполярні замісники та можуть мати різні протиіони, такі як, наприклад, хлорид, бромід, йодид або фторид. Перевагу надають сполукам загальної формули (III):



причому

$R^1$ - $R^4$  є однаковими або різними та означають  $C_1$ - $C_{18}$ -алкіл, який, в разі потреби, може бути один або кілька разів перерваний киснем та заміщений гідроксилом або арильним залишком, який, в разі потреби, заміщений одним або кількома атомами галогену або  $C_1$ - $C_8$ -алкільними залишками, або

$R^1$ - $R^4$  шляхом циклізації трьох залишків утворюють 5- або 6-членні гетероциклічні залишки, такі як, наприклад, піридин або тіазолін, які, зі свого боку, в разі потреби, один або кілька разів заміщені

ні  $C_1$ - $C_4$ -алкілом або  $C_1$ - $C_4$ -алкенілом, що, в разі потреби, містять ацильний залишок, який, зі свого боку, може бути заміщений галогеном, зокрема хлором, аміно або диметиламіно, та

X означає сульфат, галогенід, зокрема хлорид, бромід або йодид, або подібний протиіон.

Щонайменше один із залишків  $R^1$ - $R^4$  має переважно довжину ланцюга від 8 до 18, особливо переважно від 12 до 16 атомів вуглецю.

Арил означає переважно фенільний залишок, який, в разі потреби, заміщений 1 або 2 залишками, вибраними із групи, що включає галоген, зокрема хлор, та  $C_1$ - $C_8$ -алкіл.

Прикладами є хлориди алкілдиметилбензиламонію, зокрема хлорид бензалконію [хлорид ( $C_8$ - $C_{18}$ )-алкілдиметилбензиламонію] або хлорид н-( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-алкілбензил-диметиламонію із середньою молекулярною вагою приблизно 380, хлорид бензетонію (хлорид діізобутилфеноксietоксietилдиметилбензиламонію), хлорид дихлорбензилдиметилалкіламонію, хлорид бензоксонію (хлорид бензилдодецил-біс-(2-гідроксietил)-амонію), бромід цетримонію (бромід N-гексадецил-N,N-триметиламонію), хлорид ді-( $C_8$ - $C_{18}$ )-алкілдиметиламонію, наприклад, хлорид діоктилдиметиламонію або хлорид ди-н-децилдиметиламонію, хлорид цетилпіридинію (хлорид 1-гексадецилпіридинію), а також тіазолін-йодид (йодид 3-гептил-2-(3-гептил-4-метил-4-тіазолін-2-іліденметил)-4-метил-тіазолінію). Особливу перевагу при цьому надають хлориду бензетонію та хлориду бензалконію.

Четвертинні амонієві сполуки зазвичай використовують у концентрації від 0,001 до 10 %, переважно від 0,005 до 6 % та особливо переважно від 0,005 до 3 %. Відсоткові показники означають % (м/об.).

Лікарські засоби згідно з винаходом додатково до четвертинних амонієвих сполук можуть містити також інші речовини, які сприяють уникненню утворення частинок, наприклад, полуксамери, лецитини, полівінілпіролідони, співрозчинники, антиоксиданти або комплексоутворювальні сполуки. Ці компоненти зазвичай використовують у концентрації від 0,001 до 20 %, переважно від 0,01 до 10 % та особливо переважно від 0,05 до 3 %. Відсоткові показники означають % (м/об.).

Рідкі композиції можуть містити речовини, які покращують локальну сумісність при застосуванні. Як приклади слід назвати такі речовини: уловлювачі радикалів або антиоксиданти, такі як, наприклад, вітамін Е, розчинні у воді естери вітаміну Е або вітамін С, бутилгідроксianізол, бутилгідрокситолуол, цистеамін, цистеїн, глютаїон, тіогліколь, тіомолочна кислота, дисульфід натрію а також ацетил цистеїн; комплексоутворювальні сполуки, такі як, наприклад, циклодекстрини (наприклад, гідроксипропілциклодекстрин), натрій-EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота), полівінілпіролідон, декспантенон, солі жирних кислот, такі як, наприклад, каприлат натрію, солі багатозарядних катіонів металу (наприклад,  $Me^{2+}$  або відповідно  $Me^{3+}$ ), зокрема лужноземельних металів, переважно магнію у формі солі, амінокислоти та особливо аргінін або лізин, полуксамери, полуксаміни, співрозчин-

ники, такі як, наприклад, н-бутанол, гліцерин, поліетиленгліколь, пропіленгліколь або диметилацетамід, декстрини, креатин, креатинін, кислоти, такі як, наприклад, глюконолактонова, молочна, ембонова, лимонна, винна, слизова або гіалуронова кислота, лецитини, вміст фосфатидилхоліну в яких становить від 70 до 100 % із сої або яєчного білка. Із переліку зазначених вище речовин переважно використовують солі багатозарядних катіонів металу, зокрема солі лужноземельних металів, переважно солі магнію.

Речовини, що покращують сумісність, зазвичай використовують у концентрації від 0,05 до 10 %, переважно від 0,1 до 8 % та особливо переважно від 0,5 до 5 %. Відсоткові показники означають % (м/об.).

Як розчинник рідка композиція може містити воду або змішувани з водою речовини. Як приклади слід назвати гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколі, сумісні спирти, такі як етанол, бензиловий спирт або н-бутанол, етиллактат, етилацетат, триацетин, N-метилпіролідон, пропіленкарбонат, глікофуrol, диметилацетамід, 2-піролідон, ізопропіліденгліцерол або гліцеринформаль. Можливими є також комбінації розчинників. Перевагу надають композиції на основі води, які можуть містити і інші розчинники та співрозчинники.

Як розчинник рідка композиція окрім води або змішуваних з водою речовин може містити також масла у формі емульсії. При цьому розуміють олії рослинного і тваринного походження та синтетичні масла, такі як, наприклад, бавовняна олія, сезамова олія, соєва олія, середньоланцюгові тригліцериди, довжина ланцюга яких становить C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, пропіленгліколюктаноат-деканат, а також парафін.

Розчинник зазвичай міститься у концентрації до 98,5 %, переважно до 97 %, особливо переважно до 96,5 %. Як правило, концентрація розчинника становить понад 50 %, переважно понад 60 %, особливо переважно понад 70 %. Відсоткові показники означають % (м/об.).

Композиції згідно з винаходом можуть містити також співрозчинники, зокрема переважно у випадку, коли композиції містять воду; співрозчинники можуть покращувати розчинність певних компонентів композиції. Співрозчинники зазвичай використовують у кількості від 1 до 10 %, переважно від 3 до 8 % (відсоткові показники означають відповідно м/об.). Як приклади співрозчинників слід назвати: фармацевтично прийнятні спирти, диметилсульфоксид, етиллактат, етилацетат, триацетин, N-метилпіролідон, пропіленкарбонат, пропіленгліколь, глікофуrol, диметилацетамід, 2-піролідон, ізопропіліденгліцерол, гліцеринформаль, гліцерин та поліетиленгліколі. Як співрозчинники придатними є зокрема фармацевтично прийнятні спирти, такі як, наприклад, етанол, бензиловий спирт або н-бутанол. Як співрозчинники можуть бути використані також суміші зазначених вище розчинників.

Консерванти можуть входити до складу рідкої композиції. Зазначені вище четвертинні амонієві сполуки, як правило, проявляють активність консервантів, наприклад, хлорид бензалконію або

хлорид цетилпіридинію. Прикладами інших застосовуваних консервантів є: аліфатичні спирти, такі як бензиловий спирт, етанол, н-бутанол, фенол крезоли, хлорбутанол, естер парагідроксибензойної кислоти (зокрема метиловий та пропіловий естер), солі або вільні кислоти карбонових кислот, такі як сорбінова, бензойна, молочна або пропіонова кислота.

Залежно від виду композиції та форми застосування лікарські засоби згідно з винаходом можуть містити інші звичайні фармацевтично прийнятні добавки та допоміжні речовини. Як приклади слід назвати:

- антиоксиданти, наприклад, сульфіти (Na-сульфіт, Na-метабісульфіт), органічні сульфіді (цистин, цистеїн, цистеамін, метіонін, тіогліцерол, тіогліколева кислота, тіомолочна кислота), феноли (токоферолі, а також вітаміни E та вітаміни -E-TPGS (d-альфа-токоферилполіетиленгліколь-1000-сукцинат)), бутілгідроксианізол, бутілгідрокситолуол, октил- та додецилгалат), органічні кислоти (аскорбінова, лимонна, винна, молочна кислота) та їх солі і естери;

- змочувальні агенти, такі як, наприклад, солі жирних кислот, жирні алкілсульфати, жирні алкілсульфонати, лінійні алкілбензолсульфонати, сульфати жирних алкілполіетиленгліколевих етерів, жирні алкілполіетиленгліколеві етери, алкілфенолполіетиленгліколеві етери, алкілполіглікозиди, N-метилглюкаміді жирних кислот, полісорбати, естер жирної кислоти і сорбіту та полоксамери;

- речовини для ізотонування, такі як, наприклад, хлорид натрію, глюкоза або гліцерин;

- фармацевтично прийнятні барвники, такі як, наприклад, оксиди заліза, каротиноїди і т.д.

Значення рН рідких композицій становить від 2 до 11, переважно від 3 до 8 та особливо переважно від 4 до 7,6.

Лікарські засоби згідно з винаходом можуть бути одержані шляхом диспергування фторхінолону в розчиннику, при цьому додають речовини для покращення сумісності та, в разі потреби, для уникнення утворення частинок. Співрозчинники, а також інші компоненти, такі як, наприклад, консерванти, можна додавати безпосередньо у розчинник або примішувати пізніше.

Альтернативно співрозчинники, консервати та речовини, що впливають на сумісність та утворення частинок, спочатку розчиняють у розчиннику, а потім додають до фторхінолону.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом загалом можуть бути застосовані для людей та тварин. Переважно їх застосовують при утримуванні та розведенні тварин, наприклад, сільськогосподарської худоби, племінних тварин, тварин у зоопарку, лабораторних, піддослідних та хатніх тварин.

До сільськогосподарської худоби та племінних тварин належать ссавці, такі як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, індійські буйволи, віслюки, кролики, лані, північні олені, хутрові тварини, такі як норка, шиншила, єнот, а також птахи, такі як, наприклад, перепелиця, кури, гуси, індики, качки, голуби та види птахів для дому та зоопарку.

До лабораторних та піддослідних тварин належать миші, пацюки, морські свинки, хом'яки, кролики, мавпи, собаки та коти.

До хатніх тварин належать кролики, хом'яки, пацюки, морські свинки, миші, коні, рептилії, відповідні види птахів, собаки та коти.

Крім того слід назвати також рибу, а саме промислову рибу, акваріумні та декоративні рибки будь-якого віку, що живуть у прісній та солоній воді.

Переважаю композиції згідно з винаходом застосовують у випадку хатніх тварин, таких як коні, кролики, коти та собаки. Зокрема вони є придатними для застосування на котах та собаках.

Прикладами переважної сільськогосподарських тварин є велика рогата худоба, вівці, свині, кози, індички та кури. Особливо переважними сільськогосподарськими тваринами є велика рогата худоба та свині.

Застосування може бути як з метою профілактики, вторинної профілактики, так і з метою лікування.

Переважаю рідкі композиції згідно з винаходом застосовують як розчини або емульсії, особливо переважно як однорідні розчини.

Описані тут композиції можуть бути різними способами введені у цільовий організм (людини або тварини). Вони можуть бути введені, наприклад, парентерально, зокрема за допомогою ін'єкцій (наприклад, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньобрюшинно), трансдермально, перорально, ректально, вагінально або назально, причому перевагу надають парентеральному введенню - зокрема за допомогою ін'єкції.

Використання зазначених вище речовин дозволяє одержувати лікарські засоби з покращеною розчинністю активної речовини та підвищеною стабільністю композиції, зокрема по відношенню до осадження. Крім того лікарський засіб згідно з винаходом відрізняється високою сумісністю та придатною сироватковою кінетикою у випадку різних зазначених вище видів тварин, зокрема при парентеральному введенні.

#### Приклади

Композиції наведених нижче прикладів одержують змішуванням або розчиненням зазначених компонентів у воді на ін'єкцію. Значення pH розчинів можна встановлювати шляхом додавання кислот або основ. Розчини для ін'єкцій фільтрують у стерильних умовах та поміщають у придатні містича. Прадофлораксин може бути використаний як ангидрат або тригідрат; числові показники підраховані відповідно для ангидрату.

(показники у мас. % відносяться до загального об'єму готового препарату [м/об.]).

#### Приклад 1

1 % енрофлораксину,  
3,0 % гексагідрату хлориду магнію,  
0,02 % хлориду бензалконію,  
дост. кільк. гідроксиду калію,  
до 100 % води на ін'єкцію

0,5 г енрофлораксину, 1,5 г гексагідрату хлориду магнію та 0,01 г хлориду бензалконію розчиняють у воді до 50 мл на ін'єкцію та, в разі потре-

би, за допомогою гідроксиду калію встановлюють значення pH=6,0.

#### Приклад 2

3,0 % прадофлораксину (тригідрату),  
3,0 % гексагідрату хлориду магнію,  
0,02 % хлориду бензалконію,  
дост. кільк. гідроксиду натрію,  
до 100 % води на ін'єкцію

1,5 г прадофлораксину (позначеного як чистий прадофлораксин, використовуюваного як тригідрат), 1,5 г гексагідрату хлориду магнію та 0,01 г хлориду бензалконію розчиняють у воді до 50 мл на ін'єкцію та, в разі потреби, за допомогою гідроксиду натрію встановлюють значення pH=6,0.

#### Приклад 3

1,5 % прадофлораксину,  
3 % гексагідрату хлориду магнію,  
0,01 % хлориду бензетонію,  
до 100 % води на ін'єкцію

0,75 г прадофлораксину, 1,5 г гексагідрату хлориду магнію та 0,005 г хлориду бензетонію розчиняють у воді до 50 мл на ін'єкцію та, в разі потреби, за допомогою гідроксиду натрію встановлюють значення pH=6,0.

#### Приклад 4

1,5 % прадофлораксину (тригідрату),  
3 % гексагідрату хлориду магнію,  
0,02 % хлориду бензалконію,  
до 100 % води на ін'єкцію

0,75 г прадофлораксину (позначеного як чистий прадофлораксин, використовуюваного як тригідрат), 1,5 г гексагідрату хлориду магнію та 0,01 г хлориду бензалконію розчиняють у воді до 50 мл на ін'єкцію та, в разі потреби, за допомогою гідроксиду натрію встановлюють значення pH=6,0.

#### Приклад 5

5 % прадофлораксину (тригідрату),  
0,02 % хлориду бензалконію,  
3 % гексагідрату хлориду магнію,  
до 100 % води на ін'єкцію

80 г води на ін'єкцію змішують з 0,02 г хлориду бензалконію та 3 г гексагідрату хлориду магнію. Потім тут розчиняють 5 г прадофлораксину (позначеного як чистий прадофлораксин, використовуюваного як тригідрат). Залишковою кількістю води на ін'єкцію доводять до кінцевої ваги до 100 мл та перед цим, в разі потреби, за допомогою гідроксиду натрію встановлюють значення pH=6,0.

#### Приклад 6

1,5 % прадофлораксину (тригідрату),  
0,015 % хлориду бензалконію,  
3 % гексагідрату хлориду магнію,  
до 100 % води на ін'єкцію

80 г води на ін'єкцію змішують з 0,015 г хлориду бензалконію та 3 г гексагідрату хлориду магнію. Потім тут розчиняють 1,5 г прадофлораксину (позначеного як чистий прадофлораксин, використовуюваного як тригідрат). Залишковою кількістю води на ін'єкцію доводять до кінцевої ваги до 100 мл та перед цим, в разі потреби, за допомогою гідроксиду натрію встановлюють значення pH=6,0.

#### Приклад 7

1,5 % прадофлораксину (тригідрату),  
0,01 % хлориду бензалконію,  
3 % гексагідрату хлориду магнію,



до 100 % води на ін'єкцію  
80 г води на ін'єкцію змішують з 0,01 г хлориду бензалконію та 3 г гексагідрату хлориду магнію. Потім тут розчиняють 1,5 г прадофлораксину (позначеного як чистий прадофлораксин, використуваного як тригідрат). Залишковою кількістю води на ін'єкцію доводять до кінцевої ваги до 100 мл та перед цим, в разі потреби, за допомогою гідроксиду натрію встановлюють значення рН=6,0.

#### Сумісність in vivo

Описані тут композиції у клінічному дослідженні характеризуються покращеною локальною сумісністю порівняно з іншими композиціями. Ступінь вираження залежних від активних речовин подразнень тканин та набряків у місці ін'єкції залежить від використовуваної композиції. Нижче в

таблиці наведені окремі приклади результатів цих досліджень.

Використовувана система аналізу складається із комбінованого дослідження вихідної локальної сумісності і локальної сумісності через 36 днів та сироваткової фармакокінетики через 0-72 години. Кожну композицію досліджують відповідно на 6 тваринах обох видів собаки та коти після одноразової підшкірної ін'єкції. За допомогою ВЕРХ досліджують концентрацію речовин у зразках сироватки (n=1 л/тварина) та таким чином визначають фармакокінетичні параметри. Локальну сумісність на основі таких параметрів, як набряки, біль, почервоніння та подразнення/зміна шкіри, оцінюють візуально та пальпацією.

Таблиця 1

Окремі результати клінічного дослідження локальної сумісності різних композицій

Композиція	(n)	Локальна(i) реакція(ii)						
		Відразу	День 1	День 7	День 14	День 21	День 28	День 36
Кіт: Приклад 4	6	0	0	0	0	0	0	0
Собака: Приклад 2	9	0	0	0	0	0	0	0

(n): кількість тварин

#### Сироватковий фармакокінетичний профіль

Поряд із різною сумісністю композиція також впливає на сироватковий фармакокінетичний (ФК) профіль. Різні композиції мають значні розбіжності, відображені на кривій сироваткова концентрація/час. Переважно для хінолонів одержу-

ють криві зі швидкою абсорбцією, високими піками концентрацій та тривалими фазами виділення. Нижче у таблиці вказаний ФК-профіль композиції згідно з винаходом. Використовувана система аналізу описана у розділі "локальна сумісність".

Таблиця 2

Результати визначення сироваткової фармакокінетики

Композиція	n	ФК параметр (9 мг/кг, SC, собака)				
		C <sub>макс</sub> (мкг/мл)	T <sub>макс</sub> (год.)	T <sub>1/2</sub> (год.)	AUC <sub>вих</sub> (год.*мкг/мл)	AUC <sub>кінц</sub> (год.*мкг/мл)
Приклад 2	6	3,8	1,5	4,6	31,0	30,7