



(51) МПК
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 33/20 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010129908/15, 20.07.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.07.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **20.07.2010**

(45) Опубликовано: **10.12.2011** Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **US 2005085446 A1, 21.04.2005. МХ**
РА05011115 А, 19.05.2006. RU 2372933 С1,
20.11.2009.

Адрес для переписки:

105425, Москва, Сиреневый б-р, 12, к.1, кв.50,
Т.Г. Горячкиной

(72) Автор(ы):

Чепур Сергей Викторович (RU),
Быков Владимир Николаевич (RU),
Тюнин Михаил Александрович (RU),
Никифоров Александр Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Быков Владимир Николаевич (RU),
Тюнин Михаил Александрович (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской фармакологии. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью включает фторхинолон, циклодекстрин и хлористоводородную кислоту, причем молярное соотношение фторхинолона с циклодекстрином составляет 1:0,5-2,0,

композиция дополнительно содержит буферный компонент при следующем соотношении компонентов, мас. %: фторхинолон 0,5-10,0; циклодекстрин 3,0-45,0; хлористоводородная кислота 0,0005-1,0; буферный компонент 0,1-2,0; вода до 100,0. Изобретение обеспечивает высокую стабильность композиции. 5 з.п. ф-лы, 4 ил.

RU 2 435 583 C1

RU 2 435 583 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)*A61K 31/724* (2006.01)*A61K 33/20* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010129908/15, 20.07.2010**(24) Effective date for property rights:
20.07.2010

Priority:

(22) Date of filing: **20.07.2010**(45) Date of publication: **10.12.2011 Bull. 34**

Mail address:

**105425, Moskva, Sirenevyy b-r, 12, k.1, kv.50,
T.G. Gorjachkinoy**

(72) Inventor(s):

**Chepur Sergej Viktorovich (RU),
Bykov Vladimir Nikolaevich (RU),
Tjunin Mikhail Aleksandrovich (RU),
Nikiforov Aleksandr Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Bykov Vladimir Nikolaevich (RU),
Tjunin Mikhail Aleksandrovich (RU)****(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to medical pharmacology. Pharmaceutical composition with antibacterial activity includes fluoroquinolone, cyclodextrin and hydrochloric acid, and molar ratio of fluoroquinolone to cyclodextrin consists 1:0.5-2.0, composition additionally contains buffer

component with the following component ratio, wt %: fluoroquinolone 0.5-10.0; cyclodextrin 3.0-45.0; hydrochloric acid 0.0005-1.0; buffer component 0.1-2.0; water to 100.0.

EFFECT: invention insures high composition stability.

6 cl, 4 dwg, 4 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии, и предназначено для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей (острый синусит, острый и хронический бронхит, пневмония), органов слуха (отиты), желудочно-кишечного тракта (сальмонеллез, шигеллез), почек и мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит), половых органов (хронический простатит, цервицит, эндометрит, хламидиоз, гонорея), профилактики инфекций при хирургических вмешательствах, профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы, септицемии, туберкулеза легких, инфекций на фоне иммунодефицита, возникающего при лечении иммунодепрессивными препаратами или у больных с нейтропенией, инфекционных осложнений у больных с муковисцидозом легких.

Для лечения указанных инфекционных заболеваний наиболее широко применяют фармакологически активные вещества из группы фторхинолонов, которые характеризуются широким спектром антибактериальной активности, включающим грамположительные: *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам, и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам); *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis* (штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину), грамотрицательные: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazaki*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Bacillus anthracis*, а также анаэробные и атипичные формы.

Фармакологическая группа фторхинолонов насчитывает десятки производных, из которых в клинической практике широкое распространение получили норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, грепафлоксацин. Для перечисленных препаратов известны зарегистрированные к обращению лекарственные формы в виде ушных и глазных капель, таблеток, растворов для внутривенных инфузий объемом от 50 до 200 мл с концентрацией фторхинолона от 1,6 до 5,0 мг/мл, концентратов для приготовления раствора для внутривенной инфузий объемом от 5,0 до 10,0 мл с концентрацией антибиотика от 10 до 80 мг/мл [Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский. - М.: Издательство «Новая Волна», 2008. - 1243 с.]. В состав растворов и концентратов для закапывания и проведения внутривенных инфузий в качестве вспомогательных веществ входят аскорбиновая кислота, натрия метабисульфит, динатрия эдетат, бензиловый спирт, натрия гидрокарбонат, декстроза, натрий хлорид, хлористоводородная кислота, кислота молочная, уксусная кислота, глицерин, вода для инъекции. Указанные лекарственные формы фторхинолонов предназначены только для местного, перорального и внутривенного пути введения,

что является их серьезным недостатком. Таблетированные формы фторхинолонов отличаются низкой биодоступностью (для некоторых препаратов она составляет лишь 40-60%), что определяет необходимость увеличения дозы препарата и, как следствие, увеличение вероятности развития побочных эффектов, особенно со стороны органов желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастральной области, нарушение собственной микрофлоры кишечника, дизбактериоз, нарушение всасывания питательных веществ, диарея). Применение растворов и концентратов для внутривенного введения ограничено необходимостью проведения длительных инфузий (до 60 мин) из-за низкой концентрации антибиотика в растворе. Кроме того, внутривенное введение фторхинолонов нередко вызывает побочные реакции в виде флебита, тромбфлебита, головокружения, тремора, судорог, ототоксичности, сонливости, бессонницы, головной боли, нарушения зрения, парестезии, повышение внутричерепного давления, а при тяжелых инфекциях - инфекционно-токсического шока. В связи с отмеченными недостатками более предпочтительно внутримышечное введение фторхинолонов, при котором концентрация антибиотика в растворе должна достигать 50-100 мг/мл. Однако низкое содержание антибиотика в растворе в существующих лекарственных формах (1,6-5,0 мг/мл) не позволяет вводить эти препараты внутримышечно.

Фторхинолоны отличаются плохой растворимостью в воде. В состав лекарственных форм фторхинолонов, предназначенных для парентерального введения и закапывания, включены их кислые или основные соли, либо неизмененное вещество, которое растворяют в результате добавления в раствор кислоты и щелочи. Как правило, во втором случае используют соляную кислоту и гидроксид натрия. Полученные растворы, особенно с концентрацией антибиотика более 10 мг/мл, не стабильны, склонны к преципитации и кристаллизации. Для предупреждения этих явлений применяют стабилизаторы из группы поверхностно-активных веществ, фармацевтически приемлемые органические растворители, ионы металлов, органические кислоты.

Известны фармацевтические композиции фторхинолонов [Fluoroquinolone carboxylic acid salt compositions. - US 2007/0203097, A61K 31/724, 2007 г.], включающие фторхинолон в свободной форме с солью двухвалентного металла карбоксикислоты или фторхинолон в виде соли карбоксикислоты, циклодекстрин и фармацевтически приемлимый растворитель. В качестве карбоксикислоты предлагается органическая кислота с общей формулой R-COOH, где R-насыщенные и ненасыщенные с прямой и непрямой цепочкой радикалы C₁-C₆, содержащие без ограничения группы -N(R₁)₂, SR₁, COOR₂, -Cl, -Br, -I, -F, -OR₁, где R₁- и R₂- насыщенные и ненасыщенные с прямой и непрямой цепочкой радикалы C₁-C₆. В качестве двухвалентных металлов композиции содержат Be²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Ba²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺. В качестве растворителей композиции содержат пропиленгликоль, глицерин, глицерол формаль. Такие фармацевтические композиции отличаются более высокой биодоступностью фторхинолона и предназначены для перорального и инъекционного введения подкожно и внутримышечно. К основным недостаткам композиций следует отнести наличие в них значительного количества пропиленгликоля, бензилового спирта, глицерина, глицерол формаль и других органических растворителей (более 65 мас.%), обладающих высокой осмолярностью и местным раздражающим действием, что, помимо болевого эффекта и формирования инфильтратов при внутримышечном введении, делает невозможным их внутривенное введение.

Известна фармацевтическая композиция [Fluoroquinolone formulations and method of

making and using the same. - Patent Application US 20050085446, A61K 31/724; A61K 31/573, 2005 г.], которая является наиболее близким аналогом по технической сущности к заявленному изобретению. Данная водная композиция включает:

5 фторхинолон от 5 до 100 мг/мл;
 стероидный и нестероидный противовоспалительный агент от 0 до 100 мг/мл;
 циклодекстрин от 1 до 40 мас.%;
 оксикислоту от 0,1 до 25 мольэквивалентов;
 вода остальное.

10 рН данной композиции составляет 4,5-7,0. В качестве циклодекстрина композиция содержит α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин и их сульфоалкилэфирные и гидроксильные производные. В качестве оксикислоты композиция содержит кислоту из группы, включающей лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту. Композиция
 15 дополнительно содержит консервант в количестве 0,001-2,0% и растворимый полимер в количестве 0,05-5,0%. Фармацевтическая композиция предназначена для местного (глазные капли) и инъекционного введения фторхинолонов. Согласно формуле и описанию изобретения в водном растворе композиции объемом до 5 мл растворяется
 20 достаточное для однократного внутримышечного и внутривенного введения количество фторхинолонов (до 100 мг/мл). Состав композиции предупреждает преципитацию фторхинолона в растворе и в месте его введения. Однако примеры реализации изобретения свидетельствуют о невозможности получения стабильных водных растворов фторхинолона с концентрацией 50-100 мг/мл. Использование
 25 состава композиции при приготовлении растворов с такой концентрацией позволяет растворить фторхинолон, но такие растворы не стабильны и в течение нескольких часов или дней после приготовления мутнеют и образуют осадок. Кроме того, введение комбинированного лекарственного препарата, содержащего фторхинолон и
 30 нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), может сопровождаться развитием выраженных побочных эффектов, среди которых одним из наиболее опасных является судорожный синдром [Hori, S. Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs / S.Hori, J.Kizu, M.Kawamura // J. Infect. Chemother. - 2003. - Vol.9, N4. - P.314-320], развитие которого связывают с блокадой ГАМКа-рецептора, [Johnstone, T.B. Modifying quinolone antibiotics yields new anxiolytics / T.B.Johnstone, D.J.Hogenkamp, L.Coyne [et al.] // Nat. Med. - 2004. - Vol.10, N1. - P.31-32].

40 Технической задачей заявляемого изобретения является создание фармацевтической композиции на основе фторхинолонов, предназначенной для их парентерального (внутримышечного, внутривенного, подкожного) введения, содержащей фторхинолон в количестве от 10 до 100 мг/мл и отличающейся высокой стабильностью.

45 Технический результат достигается тем, что фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью включает фторхинолон, циклодекстрин и хлористоводородную кислоту, отличающаяся тем, что молярное соотношение фторхинолона с циклодекстрином составляет 1:0,5-2,0 и дополнительно содержит буферный компонент при следующем соотношении компонентов, мас. %:

фторхинолон	0,5-10,0;
циклодекстрин	3,0-45,0;
хлористоводородную кислоту	0,0005-1,0;
буферный компонент	0,1-2,0;
вода	до 100,0.

Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью содержит фторхинолон в неизмененном виде или в виде кислой соли кислоты из группы, включающей винную кислоту, лимонную кислоту, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, молочную кислоту. Фармацевтическая композиция в качестве фторхинолона содержит одно вещество из группы, включающей ломефлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, тосуфлоксацин, пазуфлоксацин, руфлоксацин, флероксацин, балофлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, эноксацин, норфлоксацин, клинафлоксацин, грепафлоксацин, ситафлоксацин, темафлоксацин, марбофлоксацин, орбифлоксацин, сарафлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, энрофлоксацин, гареноксацин, рулифлоксацин, оламуфлоксацин.

Фармацевтическая композиция в качестве циклодекстрина содержит, по крайней мере, одно соединение из группы: 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, 2,6-ди-О-метил- β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксиэтил- β -циклодекстрин, бутил- β -циклодекстрин, ацетил- β -циклодекстрин, полиметилованный β -ЦД, сульфоалкил-эфирное производное β -ЦД, сульфоалкил-эфирное производное γ -ЦД, мальтозил- β -ЦД.

Фармацевтическая композиция в качестве буферного компонента содержит, по крайней мере, два вещества, необходимых для приготовления фармацевтически приемлемого фосфатного, ацетатного или цитратного буфера и выбранных из группы, включающей уксусную кислоту, гидроксид натрия, лимонную кислоту, цитрат натрия, ацетат натрия.

Фармацевтическая композиция дополнительно содержит динатрия эдетат в качестве консерванта.

Циклодекстрины - циклические олигосахариды, производные крахмала, содержащие шесть (α -ЦД), семь (β -ЦД), восемь (γ -ЦД), или более альфа-D-глюкопиранозных остатков. Молекулы ЦД являются комплексообразователями и способны в водных растворах образовывать нековалентные комплексы с липофильными веществами. Циклодекстрины применяют для растворения водонерастворимых веществ при разработке на их основе жидких лекарственных форм для парентерального введения. Включение в состав фармацевтической композиции циклодекстрина в указанном количестве обеспечивает стабилизацию раствора, предупреждает преципитацию фторхинолона и образование осадка, способствует снижению местного раздражающего действия.

Включение в состав композиции хлористоводородной кислоты обеспечивает образование водорастворимой кислой соли фторхинолона - гидрохлорида. Хлористоводородная кислота относится к неорганическим сильным кислотам, способна образовывать соль с фторхинолонами непосредственно в процессе приготовления раствора.

Включение в состав фармацевтической композиции буферного компонента, а именно веществ для образования в растворе фармацевтически приемлемого буфера (ацетатного, цитратного, фосфатного) обеспечивает дополнительную стабилизацию высококонцентрированного (50-100 мг/мл) раствора за счет поддержания равновесного состояния, сохранения pH раствора на постоянном уровне, нейтрализации постоянно образующихся в растворе ионов водорода и других противоионов, которые в отсутствие буфера приводят к постепенному осаждению

фторхинолона в растворе.

Фармацевтическую композицию получают в результате выполнения следующего алгоритма: 1) готовят 1 н. раствор хлористоводородной кислоты, раствор ацетатного или цитратного, или фосфатного буфера с рН от 5,5 до 7,0; 2) взвешивают навески фторхинолона из расчета 50-100 мг/мл и циклодекстрина из расчета соотношения фторхинолон/циклодекстрин 1:0,5-2,0 в одной таре; 3) к навескам фторхинолона и циклодекстрина добавляют буферный раствор, полученную суспензию помещают в ультразвуковую баню на 15 мин при температуре 40°C; 4) к суспензии фторхинолона с циклодекстрином по каплям добавляют 1 н. раствор хлористоводородной кислоты до полного растворения фторхинолона. Полученный раствор композиции помещают в темные флаконы или темные ампулы для хранения и стерилизуют. Для приготовления лиофилизированного порошка для инъекций полученную композицию подвергают заморозке и лиофилизации. Для введения композиции в случае ее лиофилизации перед инъекцией необходимо получить раствор путем добавления к лиофилизированному порошку соответствующего объема воды для инъекций, чтобы концентрация фторхинолона составила 10-100 мг/мл.

Композицию вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно.

Возможность достижения цели изобретения доказывается следующими примерами.

Пример 1.

Проводили изучение стабильности заявляемой фармацевтической композиции при хранении методом «ускоренного старения» [Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. И-42-2-82. Введена в действие Приказом Министерства здравоохранения СССР и Министерства медицинской промышленности 18 апреля 1983 года №430/224. - М., 1983. - 10 с.]. В частном конкретном случае композиция (образец 1) содержала в качестве фторхинолона ципрофлоксацин в количестве 4,5 мас.%, в качестве циклодекстрина - 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин в количестве 29,8 мас.%, хлористоводородную кислоту в количестве 0,5 мас.%, в качестве буферного компонента - уксусную кислоту и гидроксид натрия в количестве 0,4 мас.% и 0,3 мас.% соответственно и воду до 100,0 мас.%. рН композиции составила 5,5, содержание ципрофлоксацина 70 мг/мл.

В качестве композиции сравнения (образец 2) была приготовлена композиция, включающая ципрофлоксацин в количестве 4,5 мас.%, 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин в количестве 30,0 мас.%, хлористоводородную кислоту в количестве 0,5 мас.% и воду до 100,0 мас.%. рН композиции сравнения составила 5,2, содержание ципрофлоксацина 70 мг/мл.

Каждый исследуемый образец помещали в шесть запаянных ампул и хранили при повышенной температуре до помутнения или до появления осадка. Рассчитывали средний срок экспериментального хранения образца и по формуле (1) вычисляли экспериментальный срок годности.

$$C = C_{\text{эк}} * A^{\frac{t_{\text{эк}} - t_{\text{xp}}}{10}}, \quad (1)$$

где C - срок годности, $C_{\text{эк}}$ - экспериментальный срок хранения, A - коэффициент, принятый равным 2, t_{xp} - температура хранения, $t_{\text{эк}}$ - температура экспериментального хранения (70°C).

Проводили количественный анализ проб через 10, 20 и 40 суток после начала наблюдения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с диодно-матричным детектором. При анализе

использовали следующие условия хроматографирования: колонка: Agilent Hypersil BDS-C18 4,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: элюент А - водный раствор, содержащий натрия дигидрофосфата (Fluka) (0,600 г в 500 мл воды для хроматографии), триэтиламин (100 мкл), раствор доведен до pH=3,5 ортофосфорной кислотой; элюент В - ацетонитрил (Merck); скорость потока элюента - 1,0 мл/мин, температура колонки - 40°C, длина волны детектирования - 290,0±10,0 нм, объем вводимой пробы - 20 мкл.

Предварительно раствор из ампул извлекали и фильтровали через фильтры с диаметром пор 0,45 и 0,2 мкм. Результаты представлены на Фиг.1.

Заявляемая фармацевтическая композиция (образец 1), согласно экспериментальным и расчетным показателям, отличалась более высокой стабильностью. Установлено, что в течение срока наблюдения количество растворенного ципрофлоксацина в образце сравнения (образец 2) постепенно снижалось, в то время как в «образце 1» концентрация фторхинолона до 60 сут оставалась стабильной.

Пример 2.

Проводили изучение стабильности заявляемой фармацевтической композиции при хранении методом «ускоренного старения» [Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. И-42-2-82. Введена в действие Приказом Министерства здравоохранения СССР и Министерства медицинской промышленности 18 апреля 1983 года №430/224. - М., 1983. - 10 с.]. В частном конкретном случае композиция (образец 3) содержала в качестве фторхинолона норфлоксацин в количестве 4,25 мас.%, в качестве циклодекстрина 2-гидроксипропил-γ-циклодекстрин в количестве 41,75 мас.%, хлористоводородную кислоту в количестве 0,5 мас.%, в качестве буферного компонента уксусную кислоту и гидрооксид натрия в количестве 0,33 мас.% и 0,21 мас.% соответственно и воду до 100,0 мас.%. Приготовленная композиция содержала 80 мг/мл норфлоксацина, ее pH составила 5,5.

В качестве композиции сравнения (образец 4) готовили композицию, включающую норфлоксацин в количестве 4,5 мас.%, 2-гидроксипропил-γ-циклодекстрин в количестве 41,0 мас.%, хлористоводородную кислоту в количестве 0,5 мас.% и воду до 100,0 мас.%. pH композиции сравнения составила 5,4, содержание норфлоксацина 80 мг/мл.

Каждый исследуемый образец помещали в шесть запаянных ампул и хранили при повышенной температуре до помутнения или до появления осадка. Рассчитывали средний срок экспериментального хранения и по формуле (1) вычисляли экспериментальный срок годности. Проводили количественный анализ проб через 10, 20 и 40 суток после начала наблюдения методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с диодно-матричным детектором. При анализе использовали следующие условия: колонка Agilent Hypersil BDS-C18 4,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: элюент А - водный раствор, содержащий натрия дигидрофосфата (Fluka) (0,600 г в 500 мл воды для хроматографии), триэтиламин (100 мкл), раствор доведен до pH=3,5 ортофосфорной кислотой; элюент В - ацетонитрил (Merck); скорость потока элюента - 1,0 мл/мин, температура колонки - 40°C, длина волны детектирования - 290,0±10,0 нм, объем вводимой пробы - 20 мкл. Перед проведением анализа раствор из ампул извлекали и фильтровали через фильтры с диаметром пор 0,45 и 0,2 мкм. Результаты представлены на Фиг.2.

Заявляемая фармацевтическая композиция (образец 3), согласно экспериментальным и расчетным показателям, отличалась более высокой стабильностью. Установлено, что в течение срока наблюдения количество растворенного норфлоксацина в образце сравнения (образец 4) постепенно снижалось, в то время как в «образце 3» концентрация фторхинолона до 60 сут оставалась стабильной.

Пример 3.

Проводили изучение стабильности заявляемой фармацевтической композиции при хранении методом «ускоренного старения» [Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. И-42-2-82. Введена в действие Приказом Министерства здравоохранения СССР и Министерства медицинской промышленности 18 апреля 1983 года №430/224. - М., 1983. - 10 с.]. В частном конкретном случае композиция (образец 5) содержала в качестве фторхинолона левофлоксацин (4,9 мас.%), в качестве циклодекстрина сульфоалкил-эфирное производное β -ЦД в количестве 37,0 мас.%, хлористоводородную кислоту в количестве 0,5 мас.%, в качестве буферного компонента гидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия в количестве 0,012 мас.% и 0,5 мас.% соответственно и воду до 100,0 мас.%. Приготовленная композиция содержала 80 мг/мл левофлоксацина, ее рН составила 6,0.

В качестве образца сравнения (образец 6) готовили композицию, содержащую левофлоксацин (5,0 мас.%), сульфоалкил-эфирное производное β -ЦД в количестве 40,0 мас.%, хлористоводородную кислоту в количестве 0,5 мас.% и воду до 100 мас.%. рН композиции сравнения составила 5,6, содержание левофлоксацина 80 мг/мл.

Каждый образец помещали в шесть запаянных ампул и хранили при повышенной температуре до помутнения или до появления осадка. Рассчитывали средний срок экспериментального хранения образца и по формуле (1) вычисляли экспериментальный срок годности. Проводили количественный анализ проб через 10, 20 и 40 суток после начала наблюдения методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с диодно-матричным детектором. При анализе использовали следующие условия: колонка Agilent Hypersil BDS-C18 4,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: элюент А - водный раствор, содержащий натрия дигидрофосфата (Fluka) (0,600 г в 500 мл воды для хроматографии), триэтиламин (100 мкл), раствор доведен до рН=3,5 ортофосфорной кислотой; элюент В - ацетонитрил (Merck); скорость потока элюента - 1,0 мл/мин, температура колонки - 40°C, длина волны детектирования - 290,0±10,0 нм, объем вводимой пробы - 20 мкл. Перед проведением анализа раствор из ампул извлекали и фильтровали через фильтры с диаметром пор 0,45 и 0,2 мкм. Результаты представлены на Фиг.3.

Заявляемая фармацевтическая композиция (образец 5), согласно экспериментальным и расчетным показателям, отличается более высокой стабильностью. Установлено, что в течение срока наблюдения количество растворенного левофлоксацина в образце сравнения (образец 6) постепенно снижалось, в то время как в «образце 5» концентрация фторхинолона до 60 сут оставалась стабильной.

Пример 4.

Исследовали эффективность заявляемой фармацевтической композиции в качестве средства экстренного лечения инфекций бактериальной и риккетсиозной этиологии. В частном конкретном случае фармацевтическая композиция содержала компоненты

согласно примерам 1 и 3 («Образец 1», «Образец 5»). В качестве препаратов сравнения использовали:

- ципрофлоксацин - раствор для инфузий 2 мг/мл 100 мл во флаконах, производство ОАО «Синтез» (г.Курган);

- левофлоксацин - раствор для инфузий 5 мг/мл 100 мл во флаконах, производство ООО «Аболмед» (г.Новосибирск).

Эксперименты были проведены на мышах линии Balb/c массой 16-18 г. Для моделирования инфекции использовали вакцинный штамм возбудителя сибирской язвы. Готовили споровую форму. Полученную суспензию спор использовали для заражения животных, ее вводили 0,5 мл подкожно в заражающей дозе 10 ЛД₅₀.

Карантин перед началом эксперимента составил 1 неделю. Животные были разделены на 5 групп: одна контрольная и 4 опытные. Критерием эффективности исследуемых препаратов считали выживаемость. Процент выживших животных определяли по таблицам В.С.Генеса. Наблюдение за животными продолжали 21 день, ежедневно регистрируя число выживших и погибших животных. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор. В опытных группах проводили внутримышечное введение исследуемых препаратов в объеме 0,5 мл в дозе 2,5 мг на животное по следующей схеме: через 1 час после заражения и в последующие трое суток 1 раз в сутки. Результаты представлены на Фиг.4.

Заявляемая фармацевтическая композиция обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к возбудителям инфекционных заболеваний. Ее введение обеспечивает формирование у инфицированных животных невосприимчивости к патогену, как и в случае применения фармакопейных препаратов.

Таким образом, фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью характеризуется высокой стабильностью при хранении, обеспечивает парентеральное (внутримышечное, внутривенное, подкожное) введение раствора фторхинолона с концентрацией 10-100 мг/мл и характеризуется антибактериальной активностью, не уступающей по выраженности зарегистрированным лекарственным формам фторхинолонов.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью, содержащая фторхинолон, циклодекстрин и хлористоводородную кислоту, отличающаяся тем, что молярное соотношение фторхинолона с циклодекстрином составляет 1:0,5-2,0 и композиция дополнительно включает буферный компонент при следующем соотношении компонентов, мас. %:

фторхинолон	0,5-10,0
циклодекстрин	3,0-45,0
хлористоводородная кислота	0,0005-1,0
буферный компонент	0,1-2,0
вода	до 100,0

2. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью по п.1, отличающаяся тем, что содержит фторхинолон в неизменном виде или в виде кислой соли кислоты из группы, включающей винную кислоту, лимонную кислоту, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, молочную кислоту.

3. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью по п.1, отличающаяся тем, что в качестве фторхинолона содержит одно вещество из группы,

включающей ломефлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, тосуфлоксацин, пазуфлоксацин, руфлоксацин, флероксацин, балофлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, эноксацин, норфлоксацин, клинафлоксацин, грепафлоксацин, ситафлоксацин, темафлоксацин, марбофлоксацин, орбифлоксацин, сарафлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, энрофлоксацин, гареноксацин, рулифлоксацин, оламуфлоксацин.

4. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью по п.1, отличающаяся тем, что в качестве циклодекстрина содержит по крайней мере одно соединение из группы 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, 2,6-ди-О-метил- β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, 2-гидроксиэтил- β -циклодекстрин, бутил- β -циклодекстрин, ацетил- β -циклодекстрин, полиметилованный β -ЦД, сульфоалкил-эфирное производное β -ЦД, сульфоалкил-эфирное производное γ -ЦД, мальтозил- β -ЦД.

5. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью по п.1, отличающаяся тем, что в качестве буферного компонента содержит, по крайней мере, два вещества из группы, включающей уксусную кислоту, гидроксид натрия, лимонную кислоту, цитрат натрия, ацетат натрия, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия.

6. Фармацевтическая композиция с антибактериальной активностью по п.1 дополнительно содержит динатрия эдетат при следующем соотношении компонентов, мас. %:

фторхинолон	0,5-10,0
циклодекстрин	3,0-45,0
хлористоводородная кислота	0,0005-1,0
буферный компонент	0,1-2,0
динатрия эдетат	0,1-2,0
вода	до 100,0

Образец	Срок экспериментального хранения, сут	Экспериментальный срок годности, лет	Содержание ципрофлоксацина в пробах от исходного количества, %		
			10 сут	20 сут	40 сут
Образец 1	59,8±1,35	5,2±0,12	99,7±0,11	98,7±0,28	98,8±0,21
Образец 2	46,2±2,86*	4,0±0,25*	96,8±0,42*	95,5±0,68*	93,5±0,56*

Примечание - * - отличия от «образца 1» достоверны при $p < 0,05$

Фиг. 1

Образец	Срок экспериментального хранения, сут	Экспериментальный срок годности, лет	Содержание норфлоксацина в пробах от исходного количества, %		
			10 сут	20 сут	40 сут
Образец 3	61,7±1,45	5,4±0,13	99,6±0,11	98,6±0,29	98,5±0,29
Образец 4	40,3±2,51*	3,5±0,22*	93,1±1,26*	89,5±1,08*	-

Примечание - * - отличия от «образца 3» достоверны при $p < 0,05$

Фиг. 2

Образец	Срок экспериментального хранения, сут	Экспериментальный срок годности, лет	Содержание левофлоксацина в пробах от исходного количества, %		
			10 сут	20 сут	40 сут
Образец 5	64,7±1,28	5,7±0,11	99,6±0,14	99,4±0,09	98,8±0,17
Образец 6	55,3±1,76*	4,9±0,15*	98,4±0,19*	98,3±0,11*	96,8±0,43*

Примечание - * - отличия от «образца 5» достоверны при $p < 0,05$

Фиг. 3

Группы	Выживаемость, %
Контроль (n=10)	0 (0-31)
Ципрофлоксацин р-р для инфузий 2 мг/мл 100 мл, производство ОАО «Синтез» (г. Курган) (n=10)	80 (44-98)
Фармацевтическая композиция, содержащая ципрофлоксацин («Образец 1») (n=15)	87 (60-98)
Левофлоксацин – р-р для инфузий 5 мг/мл 100 мл, производство ООО «Аболмед» (г. Новосибирск) (n=10)	80 (44-98)
Фармацевтическая композиция, содержащая левофлоксацин («Образец 3») (n=15)	87 (44-98)

Фиг. 4