РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 314 103** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006109394/15, 27.03.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2006

(45) Опубликовано: **10.01.2008 Бюл. № 1**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2260429 C2 (Байер ХельсКер АТ), 27.03.2006. US 6916484 A (BAYER AG), 12.07.2005. US 2004052841 A (HERAEUS KULZER GMBH & CO KG), 18.03.2004. RU 2264230 C2 (ХЕРАЕУС КУЛЬЦЕР ГМБХ УНД КО.КГ), 20.11.2005. RU 2230555 C2 (БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ), 27.02.2006. EP 0350733 A (BAYER AG), 17.01.1990.**

Адрес для переписки:
119530, Москва, ул. Ген. Дорохова, 18, стр.2, Московский офис ОАО "Щелковский витаминный завод", С.В. Фотченковой

(72) Автор(ы):
Нестерук Владимир Викторович (RU),
Сыров Кирилл Константинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Открытое акционерное общество "Красфарма" (RU)

(54) РАСТВОР МОКСИФЛОКСАЦИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Изобретение касается раствора моксифлоксацина для инъекций, содержащего полисахарид и вспомогательное вещество, а также способа его получения. При этом раствор содержит в качестве вспомогательного вещества гомополимер молочной кислоты или сополимер молочной и гликолевой кислот низкомолекулярный и в качестве полисахарида - маннит при следующем соотношении компонентов, вес.%

Моксифлоксацин	2-3
Гомополимер молочной кислоты	23-26
или сополимер молочной и гликолевой кислот	
Маннит	4,0-5,5
Поливиниловый спирт	0,8-1,3
Вода для инъекции	остальное до 100%

Заявленный способ заключается в растворении в воде терапевтически разрешенных количеств моксифлоксацина с последующим добавлением раствора вспомогательных веществ. В качестве раствора вспомогательных веществ используют раствор гомополимера молочной кислоты или сополимера молочной и гликолевой кислот в хлористом метилене, в который добавляют водную фазу моксифлоксацина, в полученную эмульсию добавляют поливиниловый спирт до получения концентрации 0,8-1,3% и маннит до получения концентрации 4,0-5,5%. Заявленный состав, а также способ его получения позволяют получить средство, удобное в применении, обеспечивающее высокую терапевтическую эффективность, а также позволяют избежать кристаллизации активного вещества в течение длительного времени. 1 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2314103 C1

RU 2314103 C1

RUSSIAN FEDERATION

(19) **RU** (11) **2 314 103** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006109394/15, 27.03.2006**

(24) Effective date for property rights: **27.03.2006**

(45) Date of publication: **10.01.2008 Bull. 1**

Mail address:
119530, Moskva, ul. Gen. Dorokhova, 18, str.2, Moskovskij ofis OAO "Shchelkovskij vitaminnyj zavod", S.V. Fotchenkovoj

(72) Inventor(s):
Nesteruk Vladimir Viktorovich (RU),
Syrov Kirill Konstantinovich (RU)

(73) Proprietor(s):
Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo "Krasfarma" (RU)

(54) INJECTION MOXIFLOXACIN SOLUTION AND METHOD FOR ITS PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutical technology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to injection moxifloxacin solution containing polysaccharide and accessory substance, and to a method for its preparing. The solution contains lactic or glycolic acid copolymer as accessory substance, and mannitol as polysaccharide in the following ratio of components, weight %: moxifloxacin, 2-3; lactic acid homopolymer or copolymer of lactic and glycolic acids, 23-26; mannitol, 4.0-5.5; polyvinyl alcohol, 0.8-1.3, and water, the balance, to 100%. The claimed method involves dissolving the therapeutically permitted amounts of moxifloxacin in water followed by addition of accessory substances solution. Lactic acid homopolymer solution or copolymer of lactic and glycolic acids in methylene chloride is used as accessory substances solution wherein moxifloxacin aqueous phase is added, and polyvinyl alcohol is added to the prepared emulsion to the concentration 0.8-1.3% and mannitol is added to the concentration 4.0-5.5%. The claimed composition and a method for its preparing provides preparing agent convenient in using and providing high therapeutic effectiveness and allow avoiding crystallization of active substance for prolonged time.

EFFECT: improved preparing method.

3 cl, 2 tbl, 1 ex

RU 2314103 C1

RU 2314103 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к препарату из группы фторированных хинолонов моксифлоксацину для инъекций и способу его получения.

Моксифлоксацин-1-циклопропил-7-(/S.S/-2,8-диазабицикло/4,3,0/нон-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолон карбоновая кислота.

Это высокоэффективное противоинфекционное средство, которое впервые описано в европейской заявке на патент EP-A-0350733. В указанном патенте описывается состав моксифлоксацина в виде таблетки, включающей кроме активного вещества, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, поли-1-винил-2-пирролидон нерастворимый, диоксид кремния и стеарат магния.

Известна лекарственная форма моксифлоксацина в виде таблеток (пат. РФ №2230555), содержащая сухое связующее (микрокристаллическая целлюлоза), вспомогательное средство (натрия кроскармелоза), смазывающее средство (стеарат магния), до 25% лактозу. Данную лекарственную форму можно получать путем мокрой грануляции моксифлоксацина, его соли и/или гидрата, минимум одного сухого связующего и лактозы, затем полученный гранулят смешивают минимум с одним вспомогательным средством, способствующим распаду, и минимум с одним смазывающим средством, и при необходимости, таблетируют и лакируют. Грануляцию можно осуществлять с водой без добавления склеивающего средства.

Отмечено, что многие препараты из группы фторированных хинолонов обладают низкой растворимостью в обычных фармацевтических носителях или растворителях, поэтому предпринимаются попытки повысить их растворимость для введения в организм, например введением в их молекулы модифицирующих растворимость групп или улучшением свойств носителей и подбором растворителей.

Наиболее близким аналогом данного изобретения является раствор моксифлоксацина для инъекций, содержащий поваренную соль, полисахарид (пат. РФ №2260429). При необходимости растворы для разбавления могут содержать и другие вещества (полисахариды, карбонаты, лактаты, манлаты). Известный состав будет удовлетворять требованиям фармакопеи, если придерживаться определенных узких областей концентраций для активного вещества (0,04-0,4%) и хлорида натрия (0,4-0,9%). В этом же патенте описан способ приготовления состава моксифлоксацина для инъекций, заключающийся в растворении моксифлоксацина в воде и последующем добавлении к нему водного раствора вспомогательных веществ хлорида натрия (пат. РФ 2260429). При этом необходимо выдерживать строго температуру при приготовлении раствора моксифлоксацина. Приготовление растворов моксифлоксацина с хлоридом натрия требует значительного времени для доведения процесса до полного растворения. При этом требуется перемешивание в течение нескольких часов для того, чтобы раствор стал прозрачным для избежания впоследствии потерь активного вещества при отделении его на стадии фильтрации.

Известно, что добавление моксифлоксацина к 5% раствор глюкозы приводит к нестабильности растворов. Эта нестабильность проявляется в появлении в растворе субвизуальных частиц, число которых лежит выше пределов, допускаемых фармакопеей. При этом в процессе хранения образуются окрашенные коричневые аморфные частицы, которые часто появляются лишь после 4-8 недель хранения при 40°С, и далее в процессе хранения их количество увеличивается.

Объектом изобретения является состав моксифлоксацина для инъекций, а также способ его получения.

Задача данного изобретения - создание состава моксифлоксацина для инъекций, удобного в применении, обеспечивающего высокую терапевтическую эффективность, и способа его получения, позволяющего избежать кристаллизацию активного вещества в течение длительного времени.

Поставленная цель достигается за счет использования раствора моксифлоксацина для инъекций, содержащего полисахарид и вспомогательное вещество. При этом раствор содержит в качестве вспомогательного вещества гомополимер молочной кислоты или

сополимер молочной и гликолевой кислот низкомолекулярный, и в качестве полисахарида маннит при следующем соотношении компонентов, вес.%

Моксифлоксацин	2-3
Гомополимер молочной кислоты	23-26
или сополимер молочной и гликолевой кислот	
Маннит	4,0-5,5
Поливиниловый спирт	1,2-1,3
Вода для инъекции	остальное до 100%

Кроме того, для достижения поставленной цели используется способ получения раствора моксифлоксацина указанного выше состава, заключающийся в растворении в воде терапевтически разрешенных количеств моксифлоксацина с последующим добавлением раствора вспомогательных веществ. В качестве раствора вспомогательных веществ используют раствор гомополимера молочной кислоты или сополимера молочной и гликолевой кислот в хлористом метилене, в который добавляют водную фазу моксифлоксацина, в полученную эмульсию добавляют поливиниловый спирт до получения концентрации 0,8-1,2%, удаляют хлористый метилен и добавляют маннит до получения концентрации 4,0-5,5%.

Полученная форма водного состава моксифлоксацина обладает эффектом пролонгации и позволяет повысить терапевтический эффект. В процессе исследования было обнаружено, что сочетание моксифлоксацина с гомополимером молочной кислотой или сополимером молочной и гликолевой кислот в определенных соотношениях препятствует кристаллизации активного соединения и повышает растворимость моксифлоксацина в воде.

Гомополимер молочной кислоты (полилактид, PLA) и сополимер молочной и гликолевой кислот (poly[lactide-co-glycolide], PLGA) нетоксичны и биосовместимы. В организме PLA и PLGA подвергаются постепенной деградации путем гидролиза, в результате которого образуются молочная и гликолевая кислоты, которые затем вступают в цикл Кребса и выводятся из организма в виде двуокиси углерода и воды.

Используют сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA) с содержанием гликолевой кислоты 0÷50%. Полимеры такой структуры растворимы в органических растворителях, применение которых допустимо в фармацевтической промышленности.

В таблице 1 приведены примеры испытаний инъекционных форм на основе гомополимера молочной кислоты (полилактид, PLA) или сополимера молочной и гликолевой кислот (poly[lactide-co-glycolide], PLGA) и моксифлоксацина.

Однократное введение водного состава моксифлоксацина обеспечивает поддержание терапевтического уровня активного ингредиента в крови в течение длительного времени до 72 часов, максимальная концентрация в крови достигается в течение 30-60 минут. Полученная форма обладает эффектом пролонгации.

Были проведены исследования эффективности применения состава "моксифлоксацин/PLA" и "моксифлоксацин/PLGA" в пилотных экспериментах на лабораторных животных (белые мыши),

Экспериментальные животные: линейные мыши BALB/c, самки, возраст 7-8 недель, вес 22-25 г. В каждой экспериментальной группе 8 животных. Одно значение КОЕ в таблице получено из 2-х животных.

Образцы: легкие (Л) и селезенка (С) мышей.

Заражение: в/в, дозой 5×10^{6}-10^{7} КОЕ Mycobacterium tuberculosis H37Rv.

Лечение антибиотиками: 0,2 мл в/в по 200 мкг/мышь или 10 мг/кг.

Для изучения действия антибиотиков допускается 6 мышей в группе. Моксифлоксацин вводился в дозе 10 мг/кг. Доза для человека составляет обычно 400 мг исходя из среднего веса тела 70 кг. Это означает, что доза на килограмм веса равна приблизительно 6 мг. Учитывая различия в скорости метаболизма человека и мышей, можно рассчитать адекватную терапевтическую дозу для мышей. Для этого необходимо 6 мг умножить на коэффициент разницы метаболизмов, принятый в доклинической практике,

т.е. на 11,8. Получаем дозу около 70 мг/кг. Таким образом, мы использовали моксифлоксацин в дозе, которая в 7 раз меньше эффективной терапевтической дозы. Из таблицы видно, что по совокупности наиболее эффективен "моксифлоксацин/ PLA" и "моксифлоксацин/PLGA", хотя существует парадоксальный эффект в селезенке, где значения КОЕ выше, чем у остальных препаративных форм моксифлоксацина. Возможно, это связано с меньшей доступностью антибиотика в селезенке, где МТ к началу терапии в основном имеют внутриклеточную локализацию.

Проведенные исследования дают основание для использования моксифлоксацина для инъекции с меньшей терапевтической дозой, чем у исходного моксифлоксацина, что дает снижение курсовой терапевтической дозы и уменьшение побочных эффектов Моксифлоксацина для инъекций по сравнению с моксифлоксацином в форме таблеток.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Навеску моксифлоксацина 50 мг внесли в 2 мл дистиллированной воды. Стеклянный стаканчик поместили на магнитную мешалку и перемешивали до полного растворения. Стаканчик необходимо закрыть для исключения улетучивания препарата.

Навеску полимера (гомополимер молочной кислоты или сополимер молочной и гликолевой кислот) 500 мг внесли в 3 мл органического растворителя хлористого метилена. Стеклянный стаканчик поместили на магнитную мешалку и перемешивали до полного растворения в течение 1 ч. Стаканчик также необходимо плотно закрыть для исключения улетучивания раствора.

Приготовили 25 мл 1% раствора поливинилового спирта, в течение 1 часа перемешивали на магнитной мешалке. Затем отфильтровали через стеклянный фильтр.

В органическую фазу полимера внесли водную фазу моксифлоксацина, перемешали на гомогенизаторе (20000 об/мин) в течение 2 мин.

Внесли полученную эмульсию моксифлоксацина и полимера в 25 мл 1% раствора поливинилового спирта. Перемешали на гомогенизаторе (20000 об/мин) в течение 2-6 мин.

После гомогенизации эмульсию перелили в открытый стаканчик (50 мл) и перемешали на магнитной мешалке в течение 3 часов до полного удаления растворителя.

Измерили объем полученного раствора и отфильтровали на стеклянном фильтре. Добавили в раствор маннит из расчета, чтобы получился 5% раствор маннита и перемешали до полного растворения. Разлили полученный раствор по пенициллиновым флаконам по 1...3 мл. Закрыли парафином.

Аналогично были проведены способы получения раствора моксифлоксацина во всех заявляемых в способе интервалах.

В таблице 2 приведены заявляемые составы моксифлоксацина, полученные заявляемым способом. Были приготовлены растворы с использованием гомополимера молочной кислоты и сополимера молочной и гликолевой кислот. Качество полученных растворов удовлетворяет всем требованиям в соответствии с поставленной целью.

Полученный инъекционный раствор моксифлоксацина быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (биодоступность свыше 97%). Максимальная концентрация в крови достигается в течение 30-60 минут. Период полувыведения 6-7 часов. Практически не метаболизируется. 75-90% выводится с мочой.

Были проведены клинические испытания препарата для инъекции моксифлоксацин в сравнении с препаратом Моксифлоксацин в форме таблеток, покрытых оболочкой по 200 мг фирмы "Хехст Мэрион Руссель Лтд", Индия, серия-020020, дата выпуска 11.00, срок годности до 10.03, регистрационный номер 008163.

Исследования проведены на 10 здоровых испытуемых: 6 мужчин и 4 женщин в возрасте 18-45 лет. Прием препаратов осуществлялся в 9 часов утра в дозе 200 мг (1 таблетка препарата сравнения либо 1 укол в вену заявляемого препарата). Забор крови осуществлялся из кубитальной вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки до приема препарата и спустя 0,5; 1; 1,5; 6; 12 и 24 часа после приема препарата.

К 1 мл плазмы добавляли 500 мкл фосфатного буфера и 5 мл хлороформа, встряхивали

в течение 15 минут. Затем пробы центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Органический слой количественно переносили в чистые пробирки и добавляли 200 мкл 0,1 М раствора гидроксида натрия. Пробы перемешивали на "vortex" 1 минуту, центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин и 100 мкл водной фазы вводили в колонку хроматографа. Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе "Shimadzi" с флюориметрическим детектором "Krato8".

Полученные данные свидетельствуют о том, что после приема как препарата сравнения в форме таблеток, так и испытуемого препарата в виде инъекционного раствора моксифлоксацин быстро всасывался в системный кровоток, достигая максимального уровня к 1,5 часам (2,04 и 2,14 мкг/мл соответственно). Среднее значение максимальной степени всасывания препарата в виде таблетки по отношению к заявляемому препарату составляет 0,96.

Таблица 1

№ группы	№ образца	Содержание микобактерий в органе/высев	Средняя по органу
1. Контроль (физ. р-р)	Л1	$1,33\times10^4$	$1,39\times10^4\pm0,46\times10^4$
	Л2	$1,37\times10^4$	
	Л3	2×10^4	
	Л4	$8,7\times10^3$	
	С1	$2,05\times10^5$	$21,7\times10^4\pm1,44\times10^4$
	С3	$2,33\times10^5$	
	С4	$2,13\times10^5$	
2. Моксифлоксацин	Л1	$1,07\times10^4$	$1,12\times10^4\pm0,18\times10^4$
	Л2	$9,3\times10^3$	
	Л3	$1,1\times10^4$	
	Л4	$1,36\times10^4$	
	С1	$1,03\times10^5$	$9,55\times10^4\pm3,28\times10^4$
	С2	$7,8\times10^4$	
	С3	$6,3\times10^4$	
	С4	$1,38\times10^5$	
3. "моксифлоксацин/PLA" и "моксифлоксацин/PLG"	Л1	$6,95\times10^3$	$0,94\times10^4\pm0,21\times10^4$
	Л2	$1,05\times10^4$	
	Л4	$1,08\times10^4$	
	С1	$7,7\times10^4$	$8,8\times10^4\pm2,55\times10^4$
	С2	$1,2\times10^5$	
	С3	$6,27\times10^4$	
	С4	$9,3\times10^4$	

Таблица 2

№№	Моксифлоксацин, вес.%	Полимер, вес.%	Поливиниловый спирт, вес.%	Маннит, вес.%	Характеристика раствора
1	2	23	1,2	4,0	Кристаллизация не наблюдается, раствор стабилен
2	2,5	24	1,25	4,5	-<<- -<<- -<<-
3	3,0	26	1,3	5,5	-<<- -<<- -<<-

Формула изобретения

1. Состав моксифлоксацина для инъекций, содержащий полисахарид и вспомогательное вещество, отличающийся тем, что состав содержит дополнительно поливиниловый спирт, а в качестве вспомогательного вещества гомополимер молочной кислоты или сополимер молочной и гликолевой кислот низкомолекулярный, в качестве полисахарида маннит при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Моксифлоксацин	2-3
Гомополимер молочной кислоты	
или сополимер молочной и гликолевой кислот	23-26
Маннит	4,0-5,5

Поливиниловый спирт	1,2-1,3
Вода для инъекции	остальное до 100%

2. Способ получения состава моксифлоксацина по п.1, заключающийся в растворении в воде моксифлоксацина с последующим добавлением раствора гомополимера молочной кислоты или сополимера молочной и гликолевой кислот в хлористом метилене, в который добавляют водную фазу моксифлоксацина, в полученную эмульсию добавляют поливиниловый спирт до получения концентрации 0,8-1,2%, удаляют хлористый метилен и добавляют маннит до получения концентрации 4,0-5,5%.