

УДК 615.33:577.181.7] : 615. 456

РОЗРОБКА СКЛАДУ ІНФУЗІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ МОКСИФЛОКСАЦИНУ

Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В., Науменок Л.Г.,
Доля В.Г., Алмакаєв М.С.

Національний фармацевтичний університет, м.
Харків, naumenok@ukr.net

Застосування фторхінолонів охоплює досвід лікування більш як 800 млн. пацієнтів, і нині вони є одним з основних класів у антимікробному арсеналі практичної медицини. Такі досягнення стали можливими після чіткого розуміння взаємозв'язку структури й активності молекул цього класу антибіотиків. Ці знання стали підставою для синтезу нових похідних з ширшим спектром, потужнішою активністю та поліпшеним фармакокінетичним профілем для забезпечення найліпшого клінічного результату. Вважають, що приблизно 10 000 нових молекул цього класу антибіотиків узагалі було синтезовано. Але “коефіцієнт корисної дії” цих молекул надзвичайно низький — відпадало приблизно 999 з кожної тисячі молекул. Проте ці зусилля здебільшого були перекреслені появою резистентності, а також тим, і це важливіше, що в деяких таких фторхінолонах виявлено неприйнятні побічні ефекти. Тому розробка вітчизняного препарату фторхінолонового ряду більш нового покоління на основі моксифлоксацина є актуальною [1, 2, 3].

Моксифлоксацин є 8-метоксифторхінолоном широкого спектра, який взаємодіє переважно з ДНК-гіразою грамнегативних і з топоізомеразою IV типу грампозитивних бактерій. Він має розширену активність проти грампозитивних коків, проте зберігає активність проти грамнегативних бактерій. Моксифлоксацин також має добру активність проти атипичних респіраторних патогенів (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*). Ще однією його особливістю є висока протианаеробна активність. Він проявляє хороший або відмінний антимікробний ефект відносно більшості анаеробних бактерій (більше 97% всіх видів анаеробів). В порівнянні з “старими” фторхінолонами він набагато активніше відносно анаеробів. Навіть в порівнянні з фторхінолонами свого покоління моксифлоксацин ефективніший проти анаеробів. При застосуванні моксифлоксацину ймовірність розвитку резистентності у грампозитивних мікроорганізмів нижче, ніж при застосуванні інших фторхінолонів, що пов'язано з його високою спорідненістю як до топоізомерази IV, так і до ДНК-гірази [4, 5, 6].

Лікарський засіб «Моксифлоксацин 400 мг, розчин для інфузій у пляшках по 250 мл» є аналогом препарату Avelox IV[®] виробництва фармацевтичної фірми «Байер Шерінг Фарма АГ», Німеччина. Якісний і кількісний склад даного лікарського засобу розроблений в результаті вивчення літературних даних і експериментальної роботи. Враховуючи перспективність розробки складу вітчизняного інфу-

зійного препарату на основі моксифлоксацину метою даного дослідження було обґрунтування та експериментальне підтвердження раціонального складу вітчизняного інфузійного препарату на основі моксифлоксацину, вибір допоміжних речовин, які забезпечують стабільність діючої речовини, а також обґрунтування меж вмісту допоміжних речовин.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження була субстанція моксифлоксацину гідрохлориду виробництва фірми «Sansh Biotech Pvt. Ltd.» (Індія), лікарська форма на основі моксифлоксацину - розчин для інфузій. В ході НДР проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату за показниками, що характеризують стабільність: рН, вміст діючої речовини, прозорість, кольоровість, сторонні домішки, механічні включення за методами, які описані в ДФУ [7] та нормативній документації (НД) на лікарський засіб.

Результати та їх обговорення

Пропонований препарат є антибіотиком широкого спектру дії фторхінолонового ряду. Найбільш важливими групами в молекулі фторхінолонів, які відповідають за їх антимікробні властивості, є групи, що займають позиції 1, 7 і 8. Циклопропілова група в положенні 1 забезпечує активність проти грамнегативних мікроорганізмів. Приєднання додаткового кільця у позиції 7 додає високу активність по відношенню до грампозитивної мікрофлори, включаючи пневмококи. Додавання в структуру молекули метоксигрупи в положенні 8 призвело до підвищення активності відносно анаеробів без збільшення ризику потенційної фототоксичності. Фторхінолон, що має метоксигрупу в положенні 8 і кільцевий захисник біциклоамін в положенні 7, відомий як моксифлоксацин. До складу лікарського засобу, що розробляється, входить як діюча речовина саме моксифлоксацин у вигляді гідрохлориду [8]. Структурна формула моксифлоксацину представлена на рис. 1.

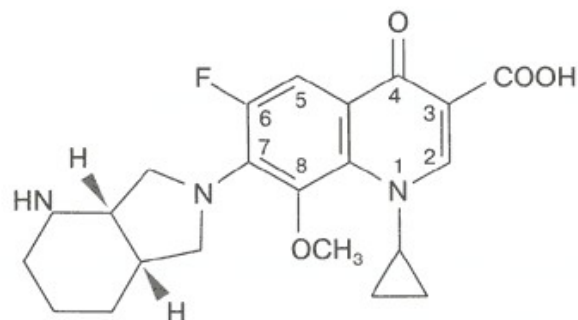


Рис. 1. Структурна формула моксифлоксацину.

Моксифлоксацину гідрохлорид є порошок блідо-жовтого кольору із злегка гігроскопічною природою. Він помірно розчиняється у воді і метанолі, слабо розчиняється в кислоті хлористоводневій і етанолі, і практично не розчиняється в ацетоні й толуолі. рН 0,2 % розчину знаходиться в діапазоні 3,9 – 4,6 [8].

У препарат порівняння активна субстанція входить в концентрації 1,74 мг/мл або 0,174 %. Таким

чином, розчинність її достатня для отримання водного розчину потрібної концентрації без ризику випадання осаду або появи суспензії або опалесценції з-за недостатньої розчинності. Також не є необхідним додавання допоміжних речовин - солубілізаторів для збільшення розчинності. Оскільки розчин моксифлоксацину гідрохлориду призначений для парентерального, а саме для внутрішньовенного використання, необхідно щоб він мав осмотичний тиск, наближений до осмотичного тиску крові, тобто був ізотонічним. Осмотичний тиск крові в нормі тримається на рівні $72,52 * 10^4$ Н/м² или 7,4 атм. Важливим критерієм придатності розчину для інфузійної терапії є також осмолярність. Осмолярність плазми крові складає близько 300 мосмоль/л. Осмолярність інфузійного розчину повинна наближатися до цієї величини. Осмотичний тиск P_1 , що створюється в інфузійному розчині моксифлоксацина гідрохлориду, обчислювали, використовуючи закон Вант-Гоффа [9], таким чином:

$$P_1 = \frac{m RT i}{V * M} = (m/M) * 25,42 * i, =$$

$$= (1,74/437,9) * 25,42 * 1,86 = 0,19 \text{ атм,}$$

де m – кількість речовини в грамах на 1 л, а M – його молекулярна маса, V – 1 л, T - 310 °К, що відповідає 37 °С, R – 0,082 (газова постійна), i – ізотонічний коефіцієнт.

Таким чином, оскільки 0,19 атм < 7,4 атм, розчин є гіпотонічним і вимагає введення допоміжної речовини для досягнення ізотонічності.

Для розрахунку теоретичної осмолярності нами була використана формула:

$$O = \frac{m * n * 1000}{M}$$

где m – кількість речовини у літрі розчину, г;
 n – кількість часток або іонів, що утворюються при дисоціації молекули речовини;
 M – молекулярна маса речовини.

Тоді, $O = 1,74/437,9 * 2 * 1000 = 7,94$ мосмоль/л, что < 300 мосмоль/л, тобто розчин гіпоосмолярний і необхідне введення допоміжної речовини для досягнення необхідного рівня осмолярності.

Для досягнення ізотонічності та ізоосмолярності до складу препарату був введений натрію хлорид, який класично використовується для цих цілей. Концентрація натрію хлориду, як і в препараті Avelox IV[®], складає 8 мг/мл.

З літературних джерел відомо, що оптимальні межі рН для препарату на основі моксифлоксацину гідрохлориду знаходяться в межах 4,1-4,6. Діапазон значень цього показника для субстанції - від 3,9 до 4,6. Для досягнення встановлених для препарату оптимальних меж рН середовища в розчин додаються допоміжні речовини – коректори рН. В цій якості в препарат порівняння вводять 1 М розчин кислоти хлористоводневої для зсуву реакції середовища з області з рН вище 4,6 в більш кислу, або 2 М розчин натрію гідроксиду, якщо показник рН менше 4,1.

Для підтвердження оптимальних меж рН розчину моксифлоксацину були напрацьовані дослідні серії препарату з критичними значеннями рН розчину. З метою уточнення цього інтервалу нами проведені дослідження розчинів встановленого складу з різними значеннями рН, які досягалися додаванням різних кількостей 1 М розчину кислоти хлористоводневої або 2 М розчину натрію гідроксиду. Результати досліджень представлені в таблиці 1.

Таблиця 1 . Визначення оптимальних меж рН для препарату «Моксифлоксацин 400 мг, розчин для інфузій у пляшках по 250 мл»

Найменування показників	Результати контролю			
	серія 4	серія 5	серія 6	серія 7
рН приготованого розчину	4,02	4,26	4,46	4,70
рН розчину у пляшках (готова продукція)	4,06	4,32	4,50	4,75
Опис (Прозора рідина жовтого або жовтого із зеленуватим відтінком кольору)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Прозорість (прозорий в порівнянні з водою)	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше за еталони Y_3 або GY_3)	< Y_3	< Y_3	< Y_3	< Y_3
Механічні включення (відсутність)	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Сторонні домішки Одинична невідома домішка - не більше 0,5 %, суми невідомих домішок - не більше 2,0 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Не відповідає
Кількісний вміст моксифлоксацина ($C_{21}H_{24}FN_3O_4$) в 1 мл от 1,520 мг до 1,680 мг	1,636	1,618	1,621	1,599

На основі вивчення літературних даних і отриманих експериментальних результатів встановлено, що показники якості серій 4-6 відповідали вимо-

гам проекту МКЯ. Але слід врахувати, що рН серії 4 (< 4,1) є небажаним для розчину, який вводиться в кровоносне русло. Серія 7 виявилася нестабільна,

зразки не відповідали вимогам проекту МКЯ за показником «Сторонні домішки».

Таким чином, нами був підтверджений оптимальний інтервал рН для розчину препарату «Моксифлоксацин 400 мг, розчин для інфузій у пляшках по 250 мл» в межах 4,1-4,6. При приготуванні розчину рекомендовано коректувати його рН додаванням лужних та кислотних агентів, вказаних в складі, -

1М розчину кислоти хлористоводневої або 2 М розчину натрію гідроксиду.

Таким чином, при розробці складу лікарського засобу на основі моксифлоксацину особлива увага була приділена вибору допоміжних речовин.

Теоретично обґрунтований і практично підтверджений склад допоміжних речовин наведено в таблиці 2.

Таблиця 2 - Перелік допоміжних речовин та їх призначення в складі препарату «Моксифлоксацин 400 мг, розчин для інфузій у пляшках по 250 мл»

<i>Найменування допоміжної речовини</i>	<i>Функціональне призначення у лікарській формі</i>	<i>Вплив на технологічні показники розчину і характеристики готової лікарської форми</i>
Натрію хлорид	Ізотонуючий агент	Створює та підтримує необхідну ізотонічність та необхідний рівень осмолярності розчину
2 М розчин натрію гідроксиду	Коректор рН	Створює та підтримує необхідний рівень рН розчину
1 М розчин кислоти хлористоводневої	Коректор рН	Створює та підтримує необхідний рівень рН розчину

Висновки

На підставі вивчення літературних даних та фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції моксифлоксацину гідрохлориду теоретично обґрунтований та експериментально підтверджений раціональний склад інфузійного лікарського засобу на основі моксифлоксацину. Визначено оптимальні межі рН розчину для отримання стабільної лікарської форми розчину для інфузій на основі моксифлоксацину. Результати даної розробки використані при комплектації реєстраційного досяє на препарат, створенні аналітичної і технологічної нормативної документації на його виробництво і контроль якості проміжних продуктів і готової продукції.

References

1. Wirtz M., Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues [Text] / Wirtz M., Kleeff J. et al. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. - № 53. – P. 875–877.
2. F. Van Bambeke Quinolones in 2005: an update [Text] / F. Van Bambeke, J.-M. Michot, J. Van Eldere, P. M. Tulkens // Clin. Microbiol. and Infect. – 2005. – Vol. 11., Iss. 4. - P. 256–280.
3. Torres A. Effectiveness of oral moxifloxacin in standart first-line therapy in community-acquired pneumonia [Text] / Torres A., Muir J-F., Corris P. et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – № 21. – P. 135 – 143.
4. Moxifloxacin moves in on standart therapy for complicated infections [Text] /Infarma weekly. Rapid Alerts to News on Drugs and Drugs Therapy. 1472: 13-14 (29 Jan 2005)
5. Appelbaum P. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives [Text] / Appelbaum P., Hunter P. // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2000. - № 16. – P. 515 -516.
6. Schedletzky H. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from Escherichia coli and Staphylococcus aureus [Text] / Schedletzky H., Wiedemann B., Heisig

P. // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. - № 43. – P. 317-318.

7. State Pharmacopoeia of Ukraine [Text] / State Enterprise "Scientific Pharmacopoeian Center of Quality of Drugs". - 1th Ed. – Kharkiv: RIREG, 2001.- 556 p. (Suppl. 1. – 2004. – 520 p.; Suppl. 2. – 2008. – 620 p.; Suppl. 3. – 2009. – 280 p.; Suppl. 4. – 2011. – 540 p.).

8. Compendium 2014 – Medications [Text] / Ed. by V.N. Kovalenko. - K :Morion, 2014. – 2320 p.

9. Technology and standardization of drugs [Text] / Ed. by V.P. Georgiyevsky, F.A. Konev. – Kharkov: IG «RIREG», 2000. - Vol. 2. – P. 334 – 387.

УДК 615.33:577.181.7] : 615. 456

РОЗРОБКА СКЛАДУ ІНФУЗІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ МОКСИФЛОКСАЦИНУ
Алмакаєва Л.Г., Бегунова Н.В., Науменок Л.Г., Доля В.Г., Алмакаєв М.С.
naumenok@ukr.net

На підставі вивчення літературних даних та фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції моксифлоксацина гідрохлориду теоретично обґрунтований та експериментально підтверджений раціональний склад інфузійного лікарського засобу на основі моксифлоксацину. Підтверджений оптимальний інтервал рН для розчину препарату «Моксифлоксацин 400 мг, розчин для інфузій у пляшках по 250 мл» в межах 4,1-4,6. При приготуванні розчину рекомендовано коректувати його рН додаванням лужних та кислотних агентів, вказаних в складі, - 1М розчин кислоти хлористоводневою і 2 М розчин натрію гідроксиду. Результати даної розробки використані при комплектації реєстраційного досяє на препарат, аналітичної і технологічної нормативної документації на його виробництво і контролю якості проміжних продуктів і готової продукції.

Ключові слова: моксифлоксацин, фармацевтична розробка, інтервал рН

UDC 615.33:577.181.7] : 615. 456
DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF
INFUSION MEDICATION ON BASIS OF MOXI-
FLOXACIN

L.G. Almakaeva L.G., Begunova N.V., Nau-
menok L.G. , Dolya V.G , Almakaev M.S.
naumenok@ukr.net

Application of fluoroquinolones covers by experience of treatment more than 800 million patients, and presently they are one of basic classes in the antimicrobial arsenal of practical medicine. Such achievements became possible after the clear understanding of intercommunication of structure and activity of molecules of this class of antibiotics. This knowledge became the basis for the synthesis of new derivatives with a wide range, powerful activity and improved pharmacokinetic profile for the best clinical outcome. Moxifloxacin is 8-methoxyfluoroquinolon of wide spectrum which interacts mainly with DNA gyrase of gram-negative and with topoisomerase of IV type of gram-positive bacteria. He has the extended activity against gram-positive cocci, however keeps activity against gram-negative bacteria. Moxifloxacin also has good activity against atypical respiratory pathogens (*Legionella of pneumophila*, *Chlamydia of pneumoniae* and *Mycoplasma of pneumoniae*). Another his feature is high anti-anaerobic activity. Therefore development of domestic medication with Moxifloxacin - a fluoroquinolone 4 generations - is actual.

Materials and methods

Research material was a substance of Moxifloxacin hydrochloride, produced by firm «Sansh Biotech Pvt. Ltd.», India, a dosage form on the basis of Moxifloxacin - solution for infusion. Qualitative and quantitative control of samples of the drug were conducted on parameters which characterize stability: pH, content of active substance, transparency, colour, related impurities, mechanical inclusions on methods, which are described in SPbU.

Results and Discussion

Proposed the drug is antibiotic of wide spectrum of action of fluoroquinolone. Moxifloxacin hydrochloride is powder pale yellow with slightly hygroscopic nature. He moderately dissolve in water and methanol, poorly will dissolve in hydrochloric acid and ethanol, and practically will not dissolve in an acetone and toluene. pH 0,2 % solution is in a range 3,9 – 4,6 . Active substance enters in comparison drug in the concentration of 1,74 mg/ml or 0,174 %. Thus, solubility of it suffices for the receipt of water solution of necessary concentration without fallouts of precipitation or appearance of suspension and opalescence from insufficient solubility. Also, is not the necessity of addition of auxiliary substances - solubilizers for the increase of solubility. For achievement of necessary level of osmolarity and isotonicity in the complement of preparation was entered sodium chloride which is classic used for these aims. Concentration of sodium of chloride as well as in medication analogue Avelox IV[®] is determined 8 mg/ml. By us the optimum pH range was confirmed for solution of preparation «Moxifloxacin 400 mg, solution for infusion in-bottle 250 ml» within the limits of 4,1-4,6. At preparation of solution it is recommended to correct him pH addition of alkaline and acid

agents, indicated in composition, is 1M solution of hydrochloric acid and 2 M sodium hydroxide

Conclusions

Rational composition of infusion medication on the basis of Moxifloxacin was theoretically grounded on the basis of study of literary information and physical and chemical and technological properties of substance of Moxifloxacin hydrochloride and experimentally confirmed . The optimum the limit of pH solution was defined for the receipt of stable dosage form of solution for infusion on the basis of Moxifloxacin. Results of this development are used during compile of registration dossier of preparation, analytical and technological normative documents on his production and control of quality of intermediate products and prepared products.

Keywords: Moxifloxacin, pharmaceutical development, pH range.