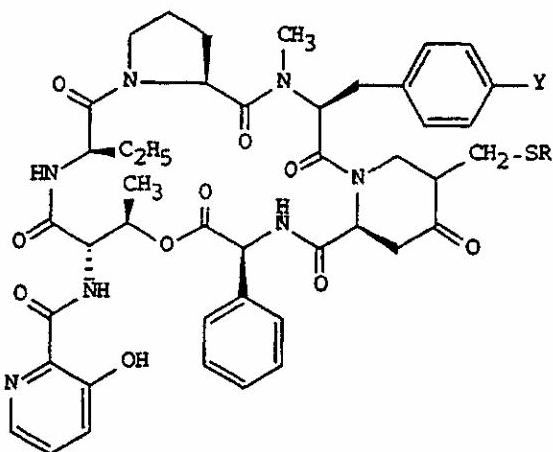
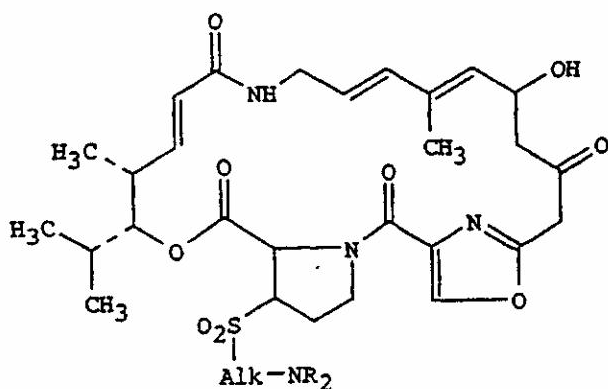


Цей винахід стосується стабілізованих фармацевтичних композицій, призначених для парентерального введення хінупристину і дальфопристину, які є компонентами Синерсида®.

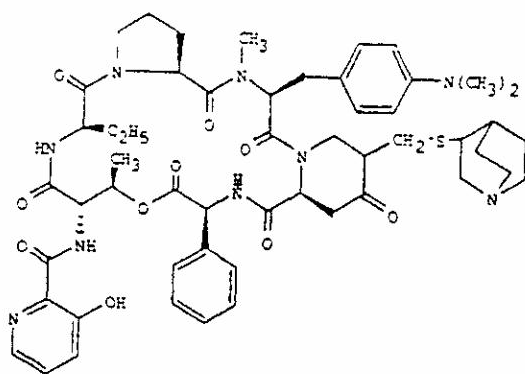
У заявці на патент EP 248703 описані похідні пристинаміцина I, який має загальну формулу:



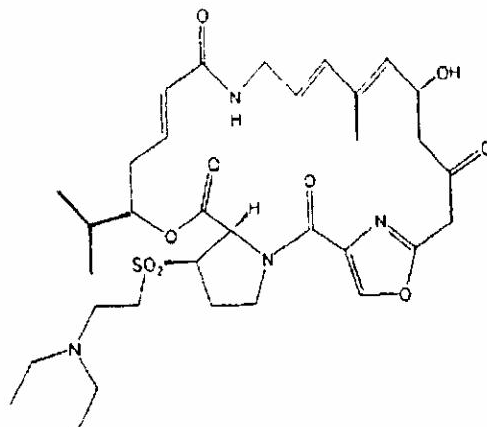
а також їх асоціації з похідними пристинаміцина II, який має структуру:



Хінупристин — похідне пристинаміцина I і дальфопристин — похідне пристинаміцина II є складниками Синерсида®:



хінупристин



дальфопристин

Синерсид® (хінупристин/дальфопристин) є комбінацією компонентів (30/70), придатною для ін'єкцій, антибактерійна активність якої, зокрема, відносно бактерій, не чутливих до ванкоміцину, згадується в численних публікаціях [The Annals of Pharmacotherapy, 29, 1022-1026 (1995); Microbial Drug resistance, 1, 223-234 (1995)].

Надання розчинності окремим складникам — хінупристину і дальфопристину, може бути досягнуто переводом їх у стан солей.

Але необхідність надання розчинності комбінації цих сполук ставить численні проблеми. Зокрема, проблему підбору солеутворюючого агента, здатного підходити кожному складнику. Крім того, необхідно бути впевненим у тому, що фармацевтична композиція має достатню стабільність для того, щоб початковий вміст активного начала в ній зберігалось постійним на протязі всього терміну придатності ліків. Склад стабілізованих фармацевтичних композицій, які містять комбінацію хінупристину/дальфопристину, стабільність розчинів і/або ліофілізатів, виготовлених із цих розчинів, висули серйозні практичні проблеми, які ставлять

під сумнів можливість одержання з них придатних до зберігання і комерціалізації ліків. Зокрема, із-за появи в ньому значної кількості продуктів розкладу.

У цьому винаході виявлено, що фармацевтичні композиції, які містять комбінацію хінупристин/дальфопристин, можна стабілізувати, використовуючи принаймні стехіометричні кількості метансульфо кислоти або хлористоводневої кислоти, при значенні рН у межах від 3,5 до 5. Таким чином, розчини на основі метансульфо кислоти або хлористоводневої кислоти, які мають значення рН в межах від 3,5 до 5, є достатньо стабільними і придатні для виготовлення промислових препаратів і, в залежності від процесу, дають можливість одержати ліофілізати, стабільні відновлені після ліофілізації розчини і/або заморожені розчини, і, отже, придатні для зберігання, що необхідно для їх комерціалізації і/або терапевтичного застосування.

Стабілізовані фармацевтичні композиції згідно з винаходом являють собою, зокрема, водні розчини, які містять: дальфопристин і хінупристин;

— метансульфо кислоту або хлористоводневу кислоту в принаймні стехіометричній кількості по відношенню до сумарної кількості введених дальфопристину і хінупристину;

— у разі необхідності надлишок метансульфо кислоти або хлористоводневої кислоти для доведення рН розчину до інтервалу значень від 3,5 до 5;

— за бажанням, ізотонічний агент і/або інші фармацевтичне прийнятні добавки;

— відповідну воду у кількості, необхідній для забезпечення потрібної концентрації розчину. Одержані таким чином розчини мають перевагу, обумовлену їх стабільністю.

У відповідності з іншим аспектом винаходу, розчини можуть бути ліофілізовані з залученням звичайних методів після зниження температури і видалення води. Під час ін'єкції ліофілізати можуть бути розбавлені водою.

У відповідності із ще одним аспектом винаходу розчини можуть бути заморожені.

У тому випадку, коли одержана композиція ліофілізована, вона може бути знову переведена у розчин в момент її використання у будь-якому придатному для ін'єкцій і фармацевтичне прийнятному середовищі. Переважно ліофілізат розбавляють, наприклад, водою для одержання препарату, який вводять ін'єкцією, або перфузійними розчинами (наприклад, хлоридом натрію або розчином глюкози). У випадку, коли розчин заморожено (наприклад, в заморожених контейнерах), його можна легко розморозити в момент застосування. У другому альтернативному варіанті ліофілізат також може бути переведений у розбавлений розчин (який переважно містить менше, ніж 20 мг/мл активного начала) і зберігатися до моменту застосування.

Зрозуміло, що цей винахід може також застосовуватись і щодо інших розчинних похідних пристинаміцина. Наприклад, він може застосовуватись до таких похідних, які описані в Європейських патентах EP 133097, EP 191662 і EP 248703.

Концентрація активного начала хінупристин/дальфопристин в стабілізованих фармацевтичних композиціях цього винаходу складає переважно від 5 до 250 мг/мл, або, у випадку ліофілізата, в пропорціях від 5 до 95%, переважно від 20 до 90%. Однак зрозуміло, що можуть бути виготовлені і використані у клініці і менш концентровані стабілізовані фармацевтичні композиції. Останні також входять до обсягів цього винаходу.

Кількість кислоти знаходиться у залежності від кількості дальфопристину і хінупристину. Вона визначається необхідністю наявності кислоти принаймні у стехіометричних співвідношеннях і одержання розчину з величиною рН у межах від 3,5 до 5. У відповідності з переважним аспектом цього винаходу рН початкового розчину знаходиться у межах від 3,5 до 4,5, переважно 3,5.

У відповідності з іншим аспектом винаходу, якому слід віддати перевагу, у випадку ліофілізованої композиції рН розчину, який ліофілізують, знаходиться у межах від 4,5 до 5.

У тому випадку, коли стабілізовані фармацевтичні композиції цього винаходу містять фармацевтичне прийнятну добавку, остання може, зокрема, відноситись до числа співрозчинників, стабілізаторів, кріопротекторів, вологопоглинаючих агентів, наповнювачів та ізотонічних агентів.

Як не обмежуючі приклади співрозчинників і сольобілізуючих агентів можна назвати поліетиленгліколі (ПЕГ 300 і 400), пропіленгліколь, етанол і такі поверхнево-активні речовини, як, наприклад, полісорбат 80 або поліоксетиленовані похідні (кремофори); як наповнювачі і кріопротектори можна назвати сполуки, вибрані, зокрема, із простих сахарів, (наприклад, глюкоза, манніт, фруктоза, сорбіт), дисахаридів (наприклад, сахароза, лактоза, трегалоза, мальтоза), або водорозчинні полімери (наприклад, декстрини, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпірролідон або желатин); стабілізуючі агенти можна вибрати, зокрема, із антиоксидантів і т.д.; ізотонічні агенти можуть бути вибрані, зокрема, із глюкози, хлориду натрію, гліцерину, сорбіту, манніту, фруктози або декстранів 40 і 70. Якщо рН розчину підвищений (рН=5 або близько до 5) або коли хочуть приготувати концентрований розчин, перевагу віддають використанню ізотонічного агента, який не є хлоридом натрію.

Стабілізовані фармацевтичні композиції згідно з винаходом більш конкретно призначені для парентерального введення. Вони можуть також вводитись перорально, шляхом закапування в очі, через суглоби або шляхом місцевого нанесення на шкіру і слизисті поверхні.

Стабілізовані фармацевтичні композиції згідно з винаходом готують шляхом одночасного або послідовного розчинення у воді хінупристину, дальфопристину, метансульфо кислоти або хлористоводневої кислоти з наступним доведенням рН до величини від 3,5 до 5 і/або додавання ізотонічного агента і/або додавання інших фармацевтично прийнятних добавок, або, у разі необхідності, шляхом ліофілізації і/або заморожування.

У відповідності з переважним варіантом композиції згідно з винаходом готують шляхом розчинення хінупристинової компоненти, а потім дальфопристинової компоненти у воді, підкисленій метансульфо кислотою або хлористоводневою кислотою, після чого, у разі необхідності, доводять рН до величини у межах від 3,5 до 5 і/або додають ізотонічний агент і/або інші фармацевтично прийнятні добавки. У разі необхідності приготовані розчини ліофілізують або заморожують.

Приготування розчину і його розливання проводять звичайно при температурі від 0°C до кімнатної температури, працюючи переважно при низькій температурі в залежності від тривалості приготування і рН розчину. Зокрема, операції проводяться при температурі нижче 10°C.

Стабілізовані фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути при бажанні стерилізовані. Для цього переважно використовують стерилізуючу фільтрацію.

Стабілізовані фармацевтичні композиції згідно з винаходом у рідкому, ліофілізованому або замороженому стані мають оптимальну фізико-хімічну стабільність, яка забезпечує їх зберігання на протязі часу, достатнього для виготовлення з них придатних для зберігання і комерціалізації ліків.

У відповідності з переважаючим аспектом цього винаходу під стабілізованими фармацевтичними композиціями розуміють композиції, які не дають більше, ніж

— 2,0% збільшення вмісту кожної з основних домішок, які є продуктами розкладу (А і В) після зберігання впродовж 24 місяців при 4°C або 12 місяців при 20°C у тому випадку, коли композиція являє собою ліофілізат;

— 2,0% збільшення вмісту кожної з основних домішок, які є продуктами розкладу (А і В) після зберігання впродовж 18 місяців при температурі 0 до 6°C у тому випадку, коли композиція являє собою концентровані розчини до або після ліофілізації;

— 2,0% збільшення вмісту кожної з цих основних домішок (А і В) після зберігання впродовж 3 місяців при -20°C у тому випадку, коли композиція знаходиться у замороженому стані;

— 5,0% збільшення вмісту кожної з цих основних домішок (А і В) після зберігання впродовж 6 годин при кімнатній температурі або 72 години при 4°C у тому випадку, коли композиція являє собою приготовлені для перфузії розбавлені розчини.

Наступні приклади ілюструють цей винахід, не обмежуючи його обсягу.

Приклад 1.

Готують 1л розчину хінупристин/дальфопристина (30/70) в концентрації 125мг/мл, переведених в сіль введенням метансульфокислоти (приблизно 16,7мг/мл) при рН 4,75 шляхом введення 810г води, для препарату, що вводиться ін'єкцією, у стакані для розчинення, обладнаному охолоджуючим пристроєм. Розчин охолоджують до температури від 0 до 6°C в процесі його приготування. Добавляють 16,4г метансульфокислоти, а потім послідовно 37,5г хінупристина, який розчиняють при механічному перемішуванні, і 87,5г дальфопристина, який також розчиняють при механічному перемішуванні. Значення рН розчину доводять до 4,75 за допомогою 1н розчину метансульфокислоти. Розчин доповнюють 1 літром (1030г) води для одержання препарату, який вводиться ін'єкцією.

Приготовлений розчин стерилізують шляхом стерилізуючої фільтрації (розмір пор фільтра 0,22 мкм) і розливають по флаконах (500мг суміші хінупристин/дальфопристин (30/70) на флакон), після чого ліофілізують [заморожування: температура від -30 до -50°C; швидкість заморожування приблизно 0,5°/хв; сублімація: тиск 0,5бар; вторинне обезводнення: тиск приблизно 30мкбар, температура 40°C].

Якість і стабільність при зберіганні ліофілізатів або відновленого розчину визначається за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії із зворотною фазою (ВЕЖХ), яка дає можливість визначити вміст дальфопристина і хінупристина, а також вміст домішкових продуктів розкладу.

Результати хроматографічного аналізу ВЕЖХ:

Стационарна фаза	Силікагель з привитим октадецилсиланом, Lichrospher -100 RP-18,5мкм
Детектування	УФ зона, 254нм
Розміри колонки	125 x 4мм
Температура колонки	40°C
Рухома фаза А	Фосфатний буфер, рН 2,9,..... 80v
Рухома фаза В	Фосфатний буфер, рН 2,9..... 35v Ацетонітрил 65v
Гradient	Від 0% рухомої фази В до 66% рухомої фази В за 42,5хв., після чого повернення до 0% рухомої фази В за 1,5хв. і повторне урівноважування впродовж 5хв.
Швидкість рухомої фази	1,1мл/хв

Використаний метод хроматографічного аналізу (ВЕЖХ) дає можливість визначити вміст хінупристина і дальфопристина з точністю до 2%, в той час як продукти розкладу визначаються з точністю приблизно 0,1%.

За допомогою описаного вище способу приготування два зразки ліофілізованої композиції хінупристин/дальфопристина (30/70), які містять по 500мг активного начала (партія 1а і 1в) і вивчена їх стабільність при 4°C у процесі зберігання впродовж 2 років. Результати дослідження на стабільність кожного із цих двох зразків демонструють хорошу здатність до збереження концентрації активних начал і незначний розклад, (див. таблиці I і II).

Розчини хінупристин/дальфопристина (30/70) приготують із ліофілізатів, використовуючи для цього по 5,0мл 5%-ного розчину глюкози. За цих умов стабільність одержаного таким чином концентрованого розчину (премікса), вивчена впродовж 60 хв., розцінюється як задовільна в широкому діапазоні відносно наступного розбавлення в перфузійній посудині (див.таблицю III).

За умов розбавлення, призначеного для використання у клініці (500мг хінупристин/дальфопристина (30/70) в посудині з 250мл 5%-ного розчину глюкози), склад гарантує задовільну стабільність впродовж принаймні 72 годин при 4°C або 6 годин при 25°C (див. таблиці IV і V).

Результати вивчення стабільності впродовж 2 років:

Вивчення стабільності зразка 1а впродовж 24 міс. при 4°C

Зразок 1а	0 міс.	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
Титр, мг/флакон							
Дальфопристин	350	347	343	343	345	358	342
Хінупристин	149	146	147	149	145	153	144
% домішок							
A	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	0,8
B	0,5	0,6	0,7	0,4	0,6	0,6	0,5
C	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
D	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,3
E	0,3	0,2	-	0,1	0,2	0,1	0,1

Таблиця II

Вивчення стабільності зразка 1b впродовж 24 міс. при 4°C

Зразок 1 b	0 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.
Титр, мг/флакон						
Дальфопристин	349	340	343	343	340	340
Хінупристин	148	144	146	142	143	142
% домішок						
A	1,0	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8
B	0,5	0,6	0,4	0,6	0,4	0,5
C	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2
D	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3
E	0,1	-	0,2	0,2	0,2	0,1

Таблиця III

Результати вивчення стабільності концентрованого розчину, приготованого із ліофілізатів (премікс)

Премікс	0хв.	15хв.	30хв.	45хв.	60хв.
Титр, (% до 0 хв.)					
Дальфопристин	100,0	99,7	100,2	99,0	99,0
Хінупристин	100,0	100,2	100,7	99,6	101,1
% домішок					
A	0,74	0,89	1,02	1,12	1,28
B	0,51	0,62	0,69	0,72	0,78
D	0,47	0,49	0,46	0,53	0,61
Сума інших домішок	0,28	0,30	0,32	0,33	0,38

Результати вивчення стабільності розчинів для перфузії.

Три зразки ліофілізатів, приготовані описаним вище способом (зразки 1с, 1d, 1е), використовують для вивчення стабільності розчинів, які розбавляють в умовах клініки (500мг ліофілізованої композиції хінупристин/дальфопристин (30/70), розбавленої 250мл 5%-ного розчину глюкози).

Таблиця IV

Стабільність розбавлених для перфузії розчинів впродовж 72 год. при 4°C

Випробувані зразки	Зразок 1с		Зразок 1d		Зразок 1е	
	0 год.	72г. при 4°C	0 год.	72г. при 4°C	0 год.	72г. при 4°C
(мг/250 мл)						
Дальфопристин	313	297	314	301	318	306
Хінупристин	135	127	134	129	136	131
% домішок						
A	1,5	4,2	1,1	4,1	1,6	4,5
B	0,7	0,9	0,6	0,8	0,8	1,0
C	0,2	0,3	0,1	0,3	0,2	0,3
D	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
E	0,3	0,3	0,2	0,2	0,6	0,3

Таблиця V

Стабільність розбавлених для перфузії розчинів впродовж 6 год. при кімнатній температурі

Випробувані зразки	Зразок 1с		Зразок 1d		Зразок 1е	
	0 год.	6г. при кім. тем-рі	0 год.	6г. при кім. тем-рі	0 год.	6г. при кім. тем-рі

(мг/250 мл) Дальфопристин Хінупристин	314 134	304 132	321 137	311 136	319 137	313 136
% домішок						
A	1,3	4,5	1,1	4,2	1,7	4,7
B	0,7	0,8	0,6	0,7	0,6	0,7
C	0,2	0,5	0,2	0,4	0,2	0,5
D	0,2	0,3	0,3	0,4	0,2	0,3
E	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3

Приклад 2.

Готують розчини хінупристин/дальфопристин (30/70) в концентрації 125мг/мл з рН 4,50, переведених в сіль хлористоводневою кислотою або метансульфою кислотою згідно з такою методикою.

350г води для одержання препарату для ін'єкції вводять в стакан для розчинення. При кімнатній температурі і механічному перемішуванні диспергують у воді 30г хінупристину. Додають 1н. розчин метансульфою кислоти або хлористоводневою кислоти до розчинення і досягнення рН 4,50. Після цього при механічному перемішуванні диспергують у воді 70,0г дальфопристину. Додають 1н. Розчин метансульфою кислоти або хлористоводневою кислоти до розчинення і встановлення рН 4,50. Після цього суміш гомогенізують впродовж 10хв.

До розчину додають ще 0,8л (824г) води, призначеної для препарату, що вводять ін'єкцією.

Ліофілізація одержаного розчину згідно з методикою, наведеною у прикладі 1, дає можливість одержати ліофілізати з задовільною при зберіганні стабільністю. Вивчення стабільності в процесі зберігання при 4°C і при кімнатній температурі (к.т.) підтверджує хорошу стабільність одержаних композицій (див. таблиці VI і VII).

Таблиця VI

Стабільність ліофілізатів на основі метансульфою кислоти впродовж 1 року при 4°C і при кімнатній температурі

Метансульфо- Кислота	0 міс.	6 міс.		9 міс.		12 міс.	
		4°C	к.т.	4°C	к.т.	4°C	к.т.
титр, мг/флакон	332	322	299	328	319	324	310
Дальфопристин							
Хінупристин	143	150	135	149	145	146	143
% домішок							
A	3,7	4,0	3,9	3,4	3,3	4,3	4,4
B	1,9	1,7	1,7	1,6	2,2	1,9	2,8
C	0,3	0,5	0,9	0,3	0,3	0,3	0,3
D	1,4	1,4	1,5	1,2	1,2	1,4	1,4

Таблиця VII

Стабільність ліофілізатів на основі хлористоводневою кислоти впродовж 6 місяців при 4°C і при кімнатній температурі

Хлористоводнева кислота	0 міс.	6 міс.	
		4°C	к.т.
Титр, мг/флакон			
Дальфопристин	327	333	313
Хінупристин	156	150	145
% домішок A	1,7	1,6	1,4
B	1,6	1,6	2,4
C	0,3	0,2	0,2
D	0,9	0,4	0,4

Приклад 3.

Готують, як в прикладах 1 і 2, розчини, призначені відповідно для ліофілізації або заморожування, з концентрацією 125мг/мл хінупристин/дальфопристин (30/70) при різних рН шляхом додавання змінних кількостей 1н. метансульфою кислоти. Величину рН розчинів для ліофілізації встановлюють в діапазоні від 4,5 до 4,8, а для заморожування — в діапазоні від 3,5 до 4,5.

Вивчення стабільності зразків ліофілізатів (приготованих в умовах розчинення активних начал, як описано у прикладі 1, але в об'ємі 600мл, шляхом введення 150мл води і 35-50мл 1н розчину метансульфою кислоти перед диспергуванням активних начал) демонструє оптимальну стабільність впродовж 4 років (див. таблицю VIII).

Таблиця VIII

Стабільність ліофілізатів в інтервалі рН 4,3-4,8 впродовж 4 років при 4°C

	Зразок 3a pH=4,3		Зразок 3b pH=4,5		Зразок 3c* pH=4,7		Зразок 3d pH=4,8	
	To	4 роки 4°C	To	4 роки 4°C	To	4 роки 4°C	To	4 роки 4°C
Титр, мг/флакон	175	148	159	154	152	153	159	149
Хінупристин	384	291	343	313	331	321	351	328
Дальфопристин								
% домішок								
A	0,6	0,5	0,6	0,8	0,8	0,9	1,1	1,1
B	1,0	3,3	0,8	2,1	0,9	1,2	1,0	1,1
C	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,5
D	0,8	0,7	0,9	0,6	0,7	0,6	0,8	0,5

* зразок приготований з доведенням рН шляхом додавання 6,5мл 0,5н. NaOH (в умовах, описаних у прикладі 5).

Таблиця IX

Стабільність призначених для заморожування розчинів у процесі приготування в умовах прикладу 2 (аналіз здійснено після розчинення активних начал, після фільтрації і перед заморожуванням)

	Розчин pH 3,5 зразок 3e			Розчин pH 4,0 зразок 3f			Розчин pH 4,5 зразок 3g		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
Титр, мг/4мм	147	148	152	147	153	148	144	136	144
Хінупристин	339	328	335	320	336	331	334	313	334
Дальфопристин									
% домішок									
A	2,0	1,9	2,0	1,8	1,8	2,0	2,6	3,3	3,6
B	0,9	1,1	1,3	1,0	1,0	1,6	1,0	1,5	1,7
C	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,2	0,4	0,2
D	0,9	1,0	1,1	1,1	1,0	1,0	1,4	1,4	1,4

(1) після розчинення; (2) після фільтрації; (3) перед заморожуванням.

Приклад 4.

Готують, як у прикладі 1, розчини хінупристин/дальфопристина (30/70) з pH 4,75 у різних концентраціях від 125 до 250мг/мл. Ці розчини використовують для одержання ліофілізатів масою 500мг. Найбільш концентровані розчини (200 і 250мг/мл) потребують найбільше часу для приготування із-за часу розчинення дальфопристина і тривалості доведення рН. Дослідження показують, що профілі розкладу в процесі приготування не змінюються, за винятком часу розчинення ліофілізатів, який збільшується із збільшенням концентрації розчину (див. таблицю X).

Таблиця X

Профіль розкладу розчинів у процесі приготування (після фільтрації і ліофілізації)

	Зраз. 4a 125мг/мл		Зраз. 4b 143мг/мл		Зраз. 4c 167мг/мл		Зраз. 4d 200мг/мл		Зраз. 4e 250мг/мл	
	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
% домішок										
A	1,10	0,99	0,66	1,13	0,58	0,74	0,54	0,58	0,38	0,56
B	0,78	0,83	0,61	0,92	0,58	0,72	0,65	0,76	0,52	0,80
C	0,26	0,25	0,24	0,28	0,24	0,29	0,25	0,26	0,24	0,24
D	0,52	0,55	0,58	0,60	0,58	0,62	0,54	0,62	0,49	0,51
Сума відомих домішок	2,66	2,62	2,09	2,93	1,98	2,37	1,98	2,22	1,63	2,11
Сума невідомих домішок	2,38	2,37	2,18	2,22	2,27	2,44	2,29	2,13	2,24	2,09
Загальна кількість домішок	5,04	4,99	4,27	5,15	4,25	4,81	4,27	4,35	3,87	4,20
Розчинення										
Тривалість розчинення в 4мл 5%-ної глюкози		40с.		50с.		50с.		2 хв. 30с.		3хв.
pH відновленого розчину в 4мл 5%-ної глюкози		4,54		4,56		4,56		4,55		4,44

(1) розчин після фільтрації; (2) ліофілізат (12 год.)

Приклад 5.

Готують, як у прикладі 1, розчини хінупристин/дальфопристина (30/70) в концентрації 125мг/мл, в яких доведення рН до 4,5 проводилось різними кількостями 1н метансульфоїкислоти (від 1 до 9 мл/л і 0,5н. розчину гідроксиду натрію (від 0 до 15мл/л).

Таблиця XI

Умови доведення рН (на 1л розчину)

	Зраз. 5a	Зраз. 5b	Зраз. 5c	Зраз. 5d	Зраз. 5e	Зраз. 5f
Початкова кількість метансульфокислоти, г/л	16,36	16,36	16,36	16,36	16,36	16,36
Доведення рН: Додавання 1н. Метансульфокислоти, мл/л	1,0	2,0	4,0	4,4	8,0	9,0
Додавання 0,5н. NaOH, мл/л	0	0	7,0	6,2	15,0	14,0

Стабільність приготованих розчинів (вивчена при 3°C впродовж 20 год.) не виявляє залежності від умов доведення рН.

Таблиця XII. Стабільність одержаних ліофілізатів.

	Зраз. 5b				Зраз. 5a				Зраз. 5f			
	To	4 міс 4°C	1 міс 30°C	3 міс 30°C	To	4 міс 4°C	1 міс 30°C	3 міс 30°C	To	4 міс 4°C	1 міс 30°C	3 міс 30°C
Титр мг/бмл Хінуприс- тин	154,4	153,5	153,6	156,5	152,8	153,3	151,4	150,8	146,3	146,2	144,1	143,0
Дальфо- пристин	361,4	364,4	358,9	354,8	358,7	359,6	353,2	345,7	345,9	347,1	340,7	336,4
% домішок												
A	0,88	0,73	0,88	0,81	0,83	0,76	0,85	0,78	1,00	0,91	1,01	0,96
B	0,51	0,45	0,77	0,91	0,49	0,53	0,86	0,98	0,60	0,58	0,84	0,98
C	0,23	0,14	0,22	0,27	0,26	0,20	0,29	0,26	0,24	0,17	0,22	0,25
D	0,40	0,35	0,45	0,46	0,34	0,34	0,39	0,40	0,39	0,33	0,33	0,39
E	0,16	0,15	0,19	0,17	0,16	0,15	0,17	0,16	0,21	0,19	0,22	0,21

Приклад 6.

Готують заморожені розчини хінуприсин/дальфопристина (30/70), переведених в сіль метансульфокислотою або хлористоводневою кислотою, в діапазоні концентрацій від 5 до 20мг/мл і з рН від 3,5 до 5,0 і в присутності ізотонічних агентів, таких як NaCl і глюкоза. Стабільність розчинів при зберіганні у замороженому стані була визнана задовільною.

(а) 800г води, призначеної для препарату, що вводиться ін'єкцією, вводять у стакан для розчинення, обладнаний охолоджуючим пристроєм. Розчин охолоджують до температури від 0 до 6°C в процесі його приготування. Додають 98% кількості метансульфокислоти, необхідної для розчинення і встановлення рН. Вводять 1,5г хінуприсина, який розчиняють при механічному перемішуванні, потім вводять 3,5г дальфопристина, який також розчиняють при механічному перемішуванні. Розчин ізотонізують додаванням глюкози. Доводять рН розчину до 5,0 додаванням 0,1н. розчину метансульфокислоти. Розчин доповнюють літром води, призначеної для препарату, що вводиться ін'єкцією.

Таблиця XIII

Стабільність зразка, приготованого способом (а),
впродовж 3 місяців при -22°C

	To	3 міс.
Титр, мг/мл		
Дальфопристин	3,37	3,38
Хінуприсин	1,41	1,37
% домішок		
A	2,42	2,55
B	0,32	0,37
C	0,18	0,29
D	0,32	0,37
E	-	0,12

(б) Повторюють описані вище операції за винятком того, що вводять 6г хінуприсина і 14г дальфопристина. Значення рН розчину доводять до 3,5 за допомогою 0,1н. розчину метансульфокислоти. Після цього розчин доповнюють 1 літром води, призначеної для препарату, що вводиться ін'єкцією.

Таблиця XIV

Стабільність зразка, приготованого способом (б),
впродовж 3 місяців при -22°C

	To	3 міс.
Титр, мг/мл	14,0	16,8
Дальфопристин		
Хінупристин	5,5	6,6
% домішок		
A	0,29	0,74
B	0,26	0,30
C	0,27	0,28
D	0,31	0,40

(в) Повторюють описані в пункті (а) операції за винятком того, що розчин ізотонізують хлоридом натрію, доводячи рН до 3,5 за допомогою 0,1н. розчину метансульфокислоти. Після цього розчин доповнюють 1 літром води, призначеної для препарату, що вводиться ін'єкцією.

Таблиця XV

Стабільність зразка, приготованого способом (в),
впродовж 3 місяців при -22°C

	To	3 міс.
Титр, мг/мл		
Дальфопристин	3,57	3,90
Хінупристин	1,42	1,57
% домішок		
A	0,25	2,56
B	0,20	0,21
C	0,21	0,15
D	0,30	0,35

(г) Повторюють описані в пункті (в) операції за винятком того, що доводять рН до 5,0 за допомогою 0,1н. розчину хлористоводневої кислоти. Після цього розчин доповнюють 1 літром води, призначеної для препарату, що вводиться ін'єкцією.

Таблиця XVI

Стабільність зразка, приготованого способом (г),
впродовж 3 місяців при -22°C

	To	3 міс.
Титр, мг/мл		
Дальфопристин	3,41	3,89
Хінупристин	1,45	1,63
% домішок		
A	2,77	2,64
B	0,32	0,35
C	0,21	0,15
D	0,32	0,37