

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038471**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2021.09.02</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201991130</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2019.06.05</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/08</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/345</i> (2006.01)<br/><i>A61K 47/10</i> (2017.01)<br/><i>A61K 47/20</i> (2006.01)<br/><i>A61K 47/58</i> (2006.01)<br/><i>A61P 31/02</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

---

(54) **ЖИДКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

---

- |  |  |
|--|--|
| <p>(43) <b>2020.12.30</b></p> <p>(96) <b>2019000056 (RU) 2019.06.05</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА" (RU)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Прохода Евгений Федорович,<br/>Ксенофонтова Елена Юрьевна,<br/>Ластовой Антон Павлович (RU)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я., Стукалова В.В., Гавриков К.В. (RU)</b></p> | <p>(56) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фурацилин. Номер: ЛП-003549. Дата регистрации: 01.04.2016. [ГРЛС] [онлайн] найдено в <a href="http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22e52be3-f6fe-4ff0-aa15-ca4cbd3fb557&amp;t=RU-A-2017126818CN-A-102210651">http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22e52be3-f6fe-4ff0-aa15-ca4cbd3fb557&amp;t=RU-A-2017126818CN-A-102210651</a></p> |
|--|--|

- (57) Изобретение относится к области медицины, а именно к противомикробному лекарственному препарату в виде концентрированного раствора нитрофураля, который предназначен для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием. Композиция содержит действующее вещество нитрофураля, растворитель (ПЭГ-400), соразтворитель (ДМСО, этанол, пропиленгликоль, вода), неионогенное поверхностно-активное вещество и/или антикристаллизатор. Согласно способу получения проводят растворение действующего вещества в растворителе и/или смеси растворителя и соразтворителя, при необходимости добавляя неионогенное ПАВ или антикристаллизатор. Полученный таким способом противомикробный лекарственный препарат применяют при гнойных ранах, пролежнях, мелких повреждениях кожи, в том числе ссадинах, царапинах, трещинах, порезах; инфекционно-воспалительных заболеваниях ротовой полости и горла, в том числе ангине, стоматите, гингивите, тонзиллите. Концентрированный раствор нитрофураля стабилен при хранении в течение двух лет и растворяется в воде при комнатной температуре либо мгновенно, либо за время не более 5 мин в зависимости от композиции.

**038471**  
**B1**

**038471**  
**B1**

Изобретение относится к области медицины, а именно к противомикробному лекарственному препарату в виде концентрата для приготовления раствора для местного и наружного применения.

В настоящее время фармацевтическая промышленность РФ выпускает нитрофура́л (семикарбазон 5-нитрофу́рфу́рола, или 2-[(5-нитрофуран-2-ил)метил]ен]диазинкарбоксамид, или фурацилин) в следующих лекарственных формах: мазь для местного и наружного применения, губка, раствор (водный и спиртовой) для местного и наружного применения, таблетки (в том числе шипучие) для приготовления раствора для местного и наружного применения [Государственный реестр лекарственных средств, URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?ReqNumber=&MnnR=Нитрофура́л&orderType=desc&pageNum=1>].

Нитрофура́л активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: кишечная, дизентерийная палочки, возбудители паратифа, сальмонеллы, холерный вибрион, лямблии, трихомонады, стафилококки, крупные вирусы, возбудители газовой гангрены (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp. и др.); может применяться как фотосенсибилизатор для антимикробной фотодинамической терапии [патент РФ № 2497518, опубл. 10.11.2013]; эффективен при устойчивости микроорганизмов к другим антимикробным средствам и антибиотикам.

Нитрофура́л практически нерастворим в хлороформе (1:27000) и бензоле (1:43500); очень мало растворим в воде (1:4200 при pH 6,0-6,5 и температуре 20°C); мало растворим в этаноле (1:590), пропиленгликоле (1:350), ацетоне (1:415); умеренно растворим в полиэтиленгликоле (1:86); растворим в диметилформамиде (1:15), диметилсульфоксиде и щелочных растворах [International Agency for Research on Cancer "IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans". Vol. 50. Pharmaceutical Drugs, WHO-IARC, 1990, 415 p., ISBN 9283212509].

Низкая растворимость в воде при терапевтических концентрациях ограничивает удобство применения нитрофура́ла, в том числе в условиях стационара.

Из уровня техники [патент РФ № 2360673, опубл. 10.11.2013] известен способ приготовления растворов фурацилина для наружного, местного и внутрисполостного применения в качестве противомикробного средства, когда концентрированный раствор фурацилина на очищенной воде в соотношении 1:500-1:400 готовили путем кипячения при 100°C. Полученный концентрат разводили очищенной водой или изотоническим раствором натрия хлорида до нужной концентрации в пределах растворимости фурацилина 1:10000-1:1000. Также проводили осветляющую фильтрацию полученного раствора через фильтр с пределом разделения 1 мкм. Недостатком такого способа является невозможность хранения исходного концентрата (что могло бы обеспечить удобство хранения и транспортировки), так как при охлаждении до температуры 20-25°C растворимость нитрофура́ла в воде существенно снижается, что приводит к быстрой кристаллизации части нитрофура́ла из раствора.

Среди перспективных лекарственных форм, обеспечивающих высокую стабильность и приемлемую растворимость нитрофура́ла в воде при приготовлении готового к применению раствора [И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Л.А. Король. "Перспективы получения лекарственных форм на основе твердых дисперсий фурацилина" // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2015. - № 2. - С. 72-78], отсутствует лекарственный препарат в форме концентрата для приготовления раствора.

Из уровня техники известны также таблетки для приготовления раствора для местного и наружного применения, в том числе шипучие [патент РФ № 2533261] или полученные с использованием технологии экструзии расплава [О.И. Nikulina, et al. "Furacilin release from solid dispersions" // Pharmaceutical Chemistry Journal, 2013, Vol. 46, No. 12, p. 745-749]. Несмотря на значительное увеличение скорости растворения нитрофура́ла по сравнению препаратом в виде таблеток на основе хлорида натрия и нитрофура́ла, предлагаемые модификации не обеспечивают мгновенного растворения, а также не гарантируют отсутствие осадка нерастворившегося нитрофура́ла.

В качестве ближайшего аналога выбран "Фурацилин, таблетки для приготовления раствора для местного и наружного применения, 20 мг" (производства АО "ПФК Обновление", инструкция по применению ЛП004683-020218). Наличие осадка в растворе, полученном в соответствии с требованиями инструкции по применению ЛП004683-020218, свидетельствует о том, что концентрация активного вещества в готовом к применению растворе ниже номинальной, что наряду с фотодеструкцией может являться причиной снижения антимикробной активности препарата; кроме того, присутствие осадка делает данный раствор непригодным без проведения дополнительных процедур фильтрации для применения при лечении офтальмологических заболеваний, что может быть критичным при использовании препарата в офтальмологии.

Разработанная лекарственная форма лишена данных недостатков, а именно устойчива к кристаллизации, несмотря на высокую концентрацию (до 250 мг/мл) нитрофура́ла в смеси растворителей, что достигается не только применением фармацевтически приемлемых растворителей и соразтворителей (диметилсульфоксид, пропиленгликоль, этанол, полиэтиленгликоль и др.), но и путем введения структурообразующих полимеров (поливинилпирролидоны, блок-сополимеры полиэтилен- и пропиленоксида и др.), которые создают пространственную сетку, препятствующую образованию кристаллов в пересыщенном растворе нитрофура́ла, а также позволяет готовить раствор для непосредственного применения с

использованием воды с температурой от 20 до 40°C за время от 0 до 5 мин в зависимости от композиции.

Задачей настоящего изобретения является разработка состава и способа получения противомикробного лекарственного препарата в виде концентрата для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащего нитрофураал в качестве действующего вещества, растворяющегося в воде при температуре от 20 до 40°C за время от 0 до 5 мин в зависимости от композиции, стабильного при хранении в течение по меньшей мере двух лет.

Технические результаты:

повышение стабильности раствора нитрофураала;

повышение скорости приготовления раствора нитрофураала для местного и наружного применения для проведения необходимых медицинских манипуляций;

расширение арсенала противомикробных препаратов для местного и наружного применения.

Поставленная задача решается, а технический результат достигается созданием способа получения жидкой фармацевтической композиции, который включает следующие этапы:

этап (а) растворения необходимого количества нитрофураала в растворителе или смеси растворителя и соразтворителя,

необязательно, этап (б) добавления к раствору, полученному на этапе (а), неионогенного ПАВ и/или антикристаллизатора,

и заключительный этап (в) фильтрации полученного концентрированного раствора.

При этом этап (а) растворения проводят при интенсивном перемешивании в течение от 1 до 30 мин при температуре от 25 до 70°C. В качестве растворителя используют полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400), в качестве соразтворителя используют вещество, выбранное группы, включающей воду, диметилсульфоксид (ДМСО), этанол, пропиленгликоль, в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества (ПАВ) используют вещество, выбранное группы, включающей полисорбат-80, полиоксиэтиленовый эфир касторового масла и полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат, в качестве антикристаллизатора используют поливинилпирролидон (повидон) или блок-сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

полученный упомянутым способом концентрированный раствор нитрофураала предназначен для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием;

этапы способа проводятся в атмосфере инертного газа;

на этапе (в) фильтрации используют мембранные фильтры;

на всех этапах компоненты жидкой фармацевтической композиции защищены от действия света УФ и видимого диапазона спектра;

концентрация нитрофураала в полученной упомянутым способом композиции составляет от 1 до 250 мг/мл.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена упомянутым способом, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофураал	0,094-0,357
ПЭГ-400	42,561-78,746
повидон	0-3,565
вода	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофураал	0,094-0,357
ПЭГ-400	42,561-78,746
повидон	0-3,565
вода	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена упомянутым способом, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	0,096-0,358
ПЭГ-400	32,500-70,815
повидон	0-3,522
ДМСО	1,432-4,263
вода	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	0,096-0,358
ПЭГ-400	32,500-70,815
повидон	0-3,522
ДМСО	1,432-4,263
вода	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена упомянутым способом, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	0,179-0,623
этанол	0-7,622
пропиленгликоль	0-14,854
ПЭГ-400	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	0,179-0,623
этанол	0-7,622
пропиленгликоль	0-14,854
ПЭГ-400	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена упомянутым способом, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	0,265-2,182
ДМСО	7,073-27,923
ПЭГ-400	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	0,265-2,182
ДМСО	7,073-27,923
ПЭГ-400	до 100.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена упомянутым способом, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	4,464 - 17,841
неионогенный ПАВ	26,786 - 32,471
ДМСО	49,688 - 68,750.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что в качестве неионогенного ПАВ используют вещество, выбранное группы, включающей полисорбат-80, полиоксиэтиленовый эфир касторового масла и полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал	4,464 - 17,841
неионогенный ПАВ	26,786 - 32,471
ДМСО	49,688 - 68,750.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что в качестве неионогенного ПАВ используют вещество, выбранное из группы, включающей полисорбат-80, полиоксиэтиленовый эфир касторового масла и полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат.

Вышеуказанные композиции могут быть получены вышеуказанным способом.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, который приготовлен добавлением необходимого количества очищенной воды или изотонического раствора к одной из вышеупомянутых жидких фармацевтических композиций.

Состав жидкой фармацевтической композиции теоретически обоснован. Все компоненты, входящие в состав жидкой фармацевтической композиции, разрешены к применению в составе противомикробных средств для местного и наружного применения. Достижению технических результатов способствует сбалансированное сочетание ингредиентов и их взаимное влияние друг на друга.

Преимущества настоящего изобретения заключаются в том, что по сравнению с известными в данной области технологиями изобретениями:

предложена новая, ранее не известная для фармацевтической субстанции нитрофурала, лекарственная форма, позволяющая получить препарат для непосредственного использования в виде раствора для местного и наружного применения;

разработан оригинальный состав, представляющий собой раствор нитрофурала и вспомогательных веществ;

разработана технология получения жидкой фармацевтической композиции нитрофурала;

разработан новый способ приготовления, позволяющий получить раствор для местного и наружного применения без образования осадка путем растворения навески нитрофурала, необходимой для достижения концентрации до 250 мг/мл, в воде с температурой от 20 до 40°C за время от нескольких секунд до 5 мин (в зависимости от состава), позволяющий применять его непосредственно после приготовления; при этом нет необходимости растворять таблетку (в том числе шипучую) при постоянном перемешивании в 100 мл кипящей воды и последующего охлаждения раствора до температуры, позволяющей его применять;

разработан противомикробный лекарственный препарат в виде концентрата для приготовления раствора на основе безопасных для применения в фармацевтической технологии растворителей и соразтворителей (полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, этанол, диметилсульфоксид), неограниченно смешивающихся с водой и обеспечивающих высокую растворимость нитрофурала.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения растворение действующего вещества в растворителе или соразтворителе или в смеси растворителя и соразтворителя осуществляют при температуре от 20 до 70°C в условиях полной защиты от света ультрафиолетового (УФ) и видимого диапазона, добавлении неионогенного ПАВ или антикристаллизатора (при необходимости) и последующей фильтрации.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкую фармацевтическую композицию нитрофурала готовят следующим образом. На весах в стеклянный калиброванный стакан объемом 2 л взвешивают необходимую массу навески субстанции ПЭГ-400. Загружают навеску субстанции нитрофурала, помещают магнитный якорь и устанавливают на магнитную мешалку с нагревом, перемешивают раствор со скоростью 300 об/мин. С целью повышения скорости растворения допускается нагревание суспензии не выше 70°C до полного растворения, но не более 30 мин; после прекращения нагрева продолжают перемешивание в течение 10 мин. Визуально оценивают степень растворения. После перемешивания загружают предварительно растворенную в 100 мл воды навеску поливинилпирролидона. Доводят до метки 1 л водой, перемешивают в течение 30 мин (при необходимости в инертной атмосфере азота), охлаждают до 25°C и повторно доводят водой до метки.

Получают слегка вязкий раствор желтого цвета. Проводят отбор проб на определение показателей "Количественное содержание". Если проба не соответствует по показателю "Количественное содержание", то возможна корректировка с помощью дополнительного необходимого количества нитрофурала или воды. При соответствии пробы показателю "Количественное содержание" раствор передают на следующую стадию.

Фильтрацию технологического раствора проводят в ламинарном шкафу при помощи лабораторной фильтровальной установки и перистальтического насоса через нейлоновый или полиэфирсульфоновый мембранный фильтр либо через полипропиленовый мембранный фильтр в стерильный стеклянный стакан. Розлив готового продукта производят в ламинарном шкафу во флаконы темного стекла.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкую фармацевтическую композицию нитрофурала готовят следующим образом. Навеску ПЭГ-400 переносили в калиброванный стеклянный стакан, затем добавляли в стакан навеску нитрофурала и перемешивали на магнитной мешалке с подогревом на скорости примерно 300 об/мин. С целью повышения скорости растворения нагревали смесь, но не превышая 70°C. Перемешивание проводили до полного растворения (не более 30 мин, степень растворения оценивали визуально). Затем нагрев отключали и перемешивали еще в течение

5-15 мин. После перемешивания полученный раствор доводили до метки и перемешивали в течение 15-30 мин. Раствор охлаждали до комнатной температуры и повторно доводили ПЭГ-400 до метки. Фильтрацию технологического раствора проводили в ламинарном шкафу при помощи лабораторной фильтровальной установки и перистальтического насоса через нейлоновый или полиэфирсульфоновый мембранный фильтр либо через полипропиленовый мембранный фильтр в стерильный стеклянный стакан. Розлив готового продукта производили в ламинарном шкафу во флаконы темного стекла.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкую фармацевтическую композицию нитрофурала готовили следующим образом. Навеску нитрофурала помещали в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливали ДМСО и перемешивали до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревали раствор до температуры не выше 50°C, затем добавляли известное количество ПЭГ-400. Добавляли расчетное количество поливинилпирролидона, предварительно растворенного в трети расчетного объема воды. Доводили объем до номинального водой, охлаждали раствор и повторно доводили его до номинального водой. Фильтрацию полученного раствора проводили в ламинарном шкафу через полипропиленовый мембранный фильтр в стерильный стеклянный стакан. Розлив готового продукта производили в ламинарном шкафу во флаконы темного стекла.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкую фармацевтическую композицию нитрофурала готовили следующим образом. Навеску полиэтиленгликоля 400 (примерно 70% общего объема) помещали в калиброванную посуду, добавляли навеску нитрофурала (для ускорения растворения допускается нагревание не выше 70°C). К полученному раствору комнатной температуры добавляли навеску спирта этилового абсолютного или пропиленгликоля, перемешивали и доводили до номинального объема полиэтиленгликолем 400, затем перемешивали еще в течение 5 мин.

Далее проводили фильтрацию через полипропиленовый фильтр и разливали по флаконам темного стекла.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкую фармацевтическую композицию нитрофурала готовили следующим образом. Навеску нитрофурала помещали в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливали ДМСО и перемешивали до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревали раствор до температуры не выше 50°C. Добавлением ПЭГ-400 доводили объем до номинального. Фильтрацию проводили через полипропиленовый мембранный фильтр. Розлив готового продукта производили во флаконы темного стекла.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкую фармацевтическую композицию нитрофурала готовили следующим образом. Навеску нитрофурала помещали в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливали навеску 2/3 требуемого объема ДМСО и перемешивали до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревали раствор до температуры не выше 50°C. Добавляли расчетное количество неионогенного ПАВ: полисорбата-80 (Tween 80), или полиоксиэтиленового эфира касторового масла (Kolliphog EL), или полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарата (Kolliphog HS 15) и перемешивали до полного растворения. Доводили объем до номинального ДМСО, охлаждали раствор и повторно доводили его до номинального добавлением ДМСО. Полученный раствор разливали по флаконам-капельницам из полиэтилена низкого давления объемом 5-10 мл.

Далее приводятся примеры осуществления изобретения со ссылками на прилагаемые фигуры.

На фиг. 1 приведено изменение содержания примесей при хранении раствора, полученного в пункте 2 Примера 9 (ускоренное хранение 40°C, 6 месяцев хранения эквивалентны 2 годам при 25°C).

На фиг. 2 представлено изменение содержания примесей при хранении раствора, полученного в пункте 2 Примера 9 (стрессовые условия 60°C, 38 суток хранения эквивалентны 2,5 годам при 25°C).

На фиг. 3 представлено изменение содержания примесей раствора нитрофурала с концентрацией 0,2 мг/мл в 9% водном растворе хлорида натрия в ходе хранения в течение 7 месяцев при температуре 25°C (модель коммерческого лекарственного препарата "Фурацилин, раствор для местного и наружного применения, 0,02%").

### Примеры осуществления изобретения

Пример 1. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 1

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 5 мл раствора						
	Нитрофурал, г	0,020					
ПЭГ-400, г	4,520	3,955	3,955	3,6725	3,390	4,520	2,0
Повидон К-30, г	0,1	0,1	0,15	0,2	0,1	0	0
Вода, мл	до 5 мл						

Навеску ПЭГ-400 перенесли в калиброванный стеклянный стакан объемом 2 л, затем добавили в стакан навеску нитрофурала и перемешивали на магнитной мешалке с подогревом на скорости примерно 300 об/мин. С целью повышения скорости растворения нагревали смесь до температуры 45-70°C, но не превышая 70°C. Перемешивание проводили до полного растворения (не более 30 мин, степень растворе-

ния оценивали визуально). Затем нагрев отключали и перемешивали еще в течение 10 мин. После перемешивания к полученному раствору нитрофурала добавляли предварительно растворенную в 100 мл воды для инъекций навеску повидона марки К-30, затем доводили до метки "1000 мл" водой для инъекций и перемешивали в течение 30 мин, барботируя раствор азотом. Раствор охлаждали до 25°C и повторно доводили водой для инъекций до метки "1000 мл".

В результате получали слегка вязкий раствор желтого цвета.

Проводили отбор проб на определение показателей "Количественное содержание". В случае несоответствия полученного раствора показателю "Количественное содержание нитрофурала" раствор корректировали добавлением дополнительного необходимого количества нитрофурала или воды. При соответствии пробы показателю "Количественное содержание" раствор передавали на этап фильтрации.

Фильтрация раствора нитрофурала проводят в ламинарном шкафу при помощи лабораторной фильтровальной установки и перистальтического насоса через нейлоновый или полиэфирсульфоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм либо через полипропиленовый мембранный фильтр с размером пор 1,2 мкм в стерильный стеклянный стакан. Розлив готового продукта производят в ламинарном шкафу во флаконы темного стекла 3 гидрוליтического класса объемом 100-200 мл.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра.

Полученный раствор не имеет осадка и соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Таблица 2

## Спецификация для раствора для местного и наружного применения

Показатель	Метод	Норма
Описание жидкой фармацевтической композиции нитрофурала	Визуальный	Вязкая жидкость от желтого до коричнево-желтого цвета.
Описание раствора для местного и наружного применения	Визуальный	Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость светло-желтого цвета.
Подлинность	ВЭЖХ ГФ РФ, спектрофотометрия в УФ- и видимой областях	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика нитрофурала на хроматограмме раствора сравнения. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора сравнения нитрофурала, приготовленные для количественного определения, в области длин волн от 230 до 450 нм должны иметь максимумы и минимум при одних и тех же длинах волн.
pH	ГФ РФ, потенциометрический	От 4,0 до 6,0.
Вязкость	ГФ РФ	От 90,0 до 115,0 мПа·с.
Плотность	ГФ РФ, метод 1	От 1,07 до 1,17 г/см <sup>3</sup> .
Объем содержимого упаковки	ГФ РФ	В соответствии с требованиями.
Родственные примеси	ВЭЖХ	Любая единичная примесь - не более 1,0 %; сумма примесей – не более 6,0 %.
Микробиологическая чистота	ГФ РФ	Категория 2.
Количественное определение	Спектрофотометрия	Не менее 3,60 мг/мл и не более 4,40 мг/мл.

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография.

ГФ РФ - Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание.

Пример 2. Приготовление раствора для местного и наружного применения.

Таблица 3

## Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 5 мл раствора				
	0,010	0,020	0,025	0,030	0,035
Нитрофурал, г					
ПЭГ-400, мл	до 5 мл				

Навеску 1000 г ПЭГ-400 перенесли в калиброванный стеклянный стакан объемом 2 л, затем добавили в стакан навеску от 2,00 до 7,00 г нитрофурала и перемешивали на магнитной мешалке с подогревом на скорости примерно 300 об/мин. С целью повышения скорости растворения нагревали смесь до

температуры 45-70°C, но не превышая 70°C. Перемешивание проводили до полного растворения (не более 30 мин, степень растворения оценивали визуально). Затем нагрев отключали и перемешивали еще в течение 10 мин. После перемешивания полученный раствор доводили до метки "1000 мл" ПЭГ-400 и перемешивали в течение 10 мин. Раствор охлаждали до 25°C и повторно доводили ПЭГ-400 до метки "1000 мл".

Фильтрацию раствора нитрофурала проводят в ламинарном шкафу при помощи лабораторной фильтровальной установки и перистальтического насоса через нейлоновый или полиэфирсульфоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм либо через полипропиленовый мембранный фильтр с размером пор 1,2 мкм в стерильный стеклянный стакан. Розлив готового продукта производят в ламинарном шкафу во флаконы темного стекла 3 гидролитического класса объемом 100-200 мл.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра.

Полученный раствор не имеет осадка и соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 3. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 4

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 1 дозу (5 мл раствора)								
	0,02								
Нитрофурал, г	0,005								
ПЭГ-400, г	3,39	3,39	3,39	3,39	3,39	3,39	3,6725	3,955	1,5
Повидон К-30, г	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0
ДМСО, г	0,08	0,08	0,16	0,16	0,24	0,24	0,08	0,08	0,16
Вода, мл	до 5 мл								

Навеску нитрофурала помещают в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливают ДМСО и перемешивают до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревая раствор до температуры не выше 50°C, затем добавляют ПЭГ-400. Добавляют расчетное количество поливинилпирролидона К-30, предварительно растворенного в трети расчетного объема воды. Доводят объем до номинального водой, охлаждают раствор и повторно доводят его до номинала водой.

Фильтрацию полученного раствора проводят в ламинарном шкафу через полипропиленовый мембранный фильтр с размером пор 1,2 мкм в стерильный стеклянный стакан. Розлив готового продукта производят в ламинарном шкафу во флаконы темного стекла 3 гидролитического класса объемом 100-200 мл.

При приготовлении раствора для непосредственного применения одна доза (5 мл) концентрата растворяется в приблизительно 100 мл воды при температуре 20°C мгновенно без необходимости перемешивания. Полученный раствор не имеет осадка.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра. Полученный раствор соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 4. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 5

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 1 дозу (5 мл раствора)						
	0,02						
Нитрофурал, г	0,010						0,035
Этанол (абс.), г	0,375	0	0,30	0,15		0	
Пропиленгликоль, г	0	0,75	0,45	0,60	0,75	0,75	
ПЭГ-400, мл	до 5 мл						

Навеску ПЭГ-400 (70% общего объема) помещают в калиброванную посуду, добавляют навеску нитрофурала (для ускорения растворения допускается нагревание не выше 70°C). К полученному раствору комнатной температуры добавляют навеску спирта этилового абсолютного или пропиленгликоля, перемешивают и доводят до номинального объема полиэтиленгликолем 400, затем перемешивают еще в течение 5 мин. Далее проводят фильтрацию через полипропиленовый фильтр с размером пор 1,2 мкм и разливают по флаконам темного стекла 3 гидролитического класса объемом 100-200 мл.

При приготовлении раствора для непосредственного применения одна доза (5 мл) концентрата растворяется приблизительно в 100 мл воды при температуре 20°C мгновенно без необходимости перемешивания. Полученный раствор не имеет осадка.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра. Полученный раствор соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 5. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 6

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 1 дозу (1 мл раствора)				
Нитрофурал, г	0,020			0,003	0,025
ДМСО, г	0,08	0,16	0,24	0,08	0,32
ПЭГ-400, мл	до 1 мл				

Навеску нитрофурала помещают в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливают ДМСО и перемешивают до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревая раствор до температуры не выше 50°C. Добавлением ПЭГ-400 доводят объем до номинального (здесь и далее под номинальным объемом понимается объем калиброванной посуды, взятой для приготовления жидкой фармацевтической композиции).

Фильтрацию проводят через полипропиленовый мембранный фильтр с размером пор 1,2 мкм; розлив готового продукта производят во флаконы темного стекла 3 гидролитического класса объемом 50 мл.

При приготовлении раствора для непосредственного применения одна доза (1 мл) концентрата растворяется в 100 мл воды при температуре 30–40°C не более чем за 1 мин при периодическом перемешивании. Полученный раствор не имеет осадка.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра. Полученный раствор соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 6. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 7

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 1 дозу (0,112 г раствора или примерно 0,08 мл)			
Нитрофурал, г	0,0200	0,015	0,010	0,003
Полисорбат-80, г	0,0364	0,0385	0,024	0,020
ДМСО, г	0,0557	0,0586	0,0781	0,0891

Навеску нитрофурала помещают в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливают навеску 2/3 требуемого объема ДМСО и перемешивают до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревая раствор до температуры не выше 50°C. Добавляют расчетное количество полисорбата-80 (Tween 80) и перемешивают до полного растворения. Доводят объем до номинального добавлением ДМСО, охлаждают раствор и повторно доводят его до номинального добавлением ДМСО. Полученный раствор разливают по флаконам-капельницам из полиэтилена низкого давления объемом 5–10 мл.

При приготовлении раствора для непосредственного применения одна доза (4 капли, это примерно 0,08 мл, или 0,112 г композиции, которые содержат 5–20 мг нитрофурала) концентрата растворяется в 100 мл воды при температуре не ниже 40°C в течение 5 мин при периодическом перемешивании.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра. Полученный раствор соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 7. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 8

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 1 дозу (0,112 г раствора или примерно 0,08 мл)			
Нитрофурал, г	0,0200	0,015	0,010	0,005
Полиоксиэтиленовый эфир касторового масла, г	0,0364	0,0385	0,024	0,020
ДМСО, г	0,0557	0,0586	0,0781	0,0891

Навеску нитрофурала помещают в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливают навеску 2/3 требуемого объема ДМСО и перемешивают до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревая раствор до температуры не выше 50°C. Добавляют расчетное количество полиоксиэтиленового эфира касторового масла (Kolliphor EL) и перемешивают до полного растворения. Доводят объем до номинального ДМСО, охлаждают раствор и повторно доводят его до номинала ДМСО. Полученный раствор разливают по флаконам-капельницам из полиэтилена низкого давления объемом 5–10 мл.

При приготовлении раствора для непосредственного применения одна доза (4 капли) концентрата

растворяется в 100 мл воды при температуре не ниже 40°C в течение 5 мин при периодическом перемешивании.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра. Полученный раствор соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 8. Приготовление жидкой фармацевтической композиции нитрофурала.

Таблица 9

Описание состава жидкой фармацевтической композиции

Компонент	Количество компонента из расчета на 1 дозу (0,112 г раствора или примерно 0,08 мл)			
Нитрофурал, г	0,0200	0,015	0,010	0,005
Полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат, г	0,0364	0,0385	0,024	0,020
ДМСО, г	0,0557	0,0586	0,0781	0,0891

Навеску нитрофурала помещают в калиброванную по объему посуду с магнитной мешалкой, приливают навеску 2/3 требуемого объема ДМСО и перемешивают до полного растворения нитрофурала, при необходимости подогревая раствор до температуры не выше 50°C. Добавляют расчетное количество полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарата (Kolliphor HS 15) и перемешивают до полного растворения. Доводят объем до номинального ДМСО, охлаждают раствор и повторно доводят его до номинала ДМСО. Полученный раствор разливают по флаконам-капельницам из полиэтилена низкого давления объемом 5-10 мл.

При приготовлении раствора для непосредственного применения одна доза (4 капли) концентрата растворяется в 100 мл воды при температуре не ниже 40°C в течение 5 мин при периодическом перемешивании.

На всех этапах приготовления раствора компоненты защищали от действия света УФ и видимого диапазона спектра. Полученный раствор соответствует спецификации, приведенной в табл. 2.

Пример 9. Сравнительные эксперименты по приготовлению растворов нитрофурала для местного и наружного применения, обладающих противомикробным действием.

1. Таблетку препарата "Фурацилин, таблетки для приготовления раствора для местного и наружного применения, 20 мг" (производства АО "ПФК "Обновление") (ближайший аналог) растворяли в 100 мл воды очищенной.

В шести параллельных экспериментах при температуре 20°C и непрерывном перемешивании таблетка растворялась более 45 мин.

В шести параллельных экспериментах при температуре 50°C и непрерывном перемешивании таблетка растворялась более 25 мин.

В шести параллельных экспериментах при температуре 90°C и непрерывном перемешивании таблетка растворялась более 15 мин.

Во всех случаях полного растворения за указанное время не удалось достичь, наблюдался осадок не растворившегося препарата. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат "Фурацилин, таблетки для приготовления раствора для местного и наружного применения, 20 мг" применяется в том числе для лечения блефарита и конъюнктивита. Согласно требованиям ГФ РФ (XIV издание) препарат для применения в офтальмологии не должен содержать механических включений (осадка), таким образом, все полученные растворы из таблеток, выбранных в качестве ближайшего аналога, требуют фильтрации перед применением.

2. 5 мл жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 1 (0,355% нитрофурала, 80,142% ПЭГ-400, 1,773% повидона, 17,730% воды), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки водой очищенной. В шести параллельных экспериментах при температуре 20°C раствор получался мгновенно без необходимости непрерывного перемешивания. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка не растворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

3. 5 мл жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 2 (0,452% нитрофурала, 99,548% ПЭГ-400), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки водой очищенной. В шести параллельных экспериментах при температуре 20°C раствор получался мгновенно без необходимости непрерывного перемешивания. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка не растворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

4. 5 мл жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 3 (0,362% нитрофурала, 61,302% ПЭГ-400, 1,808% повидона, 4,340% ДМСО, 32,188% воды), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки изотоническим раствором хлорида натрия. В шести параллельных экспериментах при температуре 20°C раствор получался

мгновенно без необходимости непрерывного перемешивания. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка нерастворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

5. 5 мл жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 4 (0,357% нитрофурала, 13,381% пропиленгликоля, 86,262% ПЭГ-400), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки изотоническим раствором хлорида натрия. В шести параллельных экспериментах при температуре 20°C раствор получался мгновенно без необходимости непрерывного перемешивания. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка нерастворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

6. 1 мл жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (20 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 5 (1,743% нитрофурала, 7,668% ДМСО, 90,589% ПЭГ-400), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки водой очищенной. В шести параллельных экспериментах при температуре 30-40°C и не более чем за 1 мин при периодическом перемешивании. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка нерастворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

7. 0,08 мл (4 капли) жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (250 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 6 (17,841% нитрофурала, 32,471% Tween 80, 49,688% ДМСО), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки водой очищенной. Указанный объем жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 капли) растворяли в 100 мл воды при температуре примерно 40°C в течение 5 мин при периодическом перемешивании. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка нерастворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

8. 0,08 мл (4 капли) жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (250 мг/мл), приготовленного в соответствии с примером 7 (17,841% нитрофурала, 32,471% Kolliphor EL, 49,688% ДМСО), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки водой очищенной. Указанный объем жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 капли) растворяли в 100 мл воды при температуре примерно 40-45°C в течение 5 мин при периодическом перемешивании. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка нерастворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

9. 0,08 мл (4 капли) жидкой фармацевтической композиции нитрофурала 250 мг/мл, приготовленного в соответствии с примером 8 (17,841% нитрофурала, 32,471% Kolliphor HS 15, 49,688% ДМСО), помещали в мерную колбу объемом 100 мл, затем доводили объем до метки водой очищенной. Указанный объем жидкой фармацевтической композиции нитрофурала (4 капли) растворяли в 100 мл воды при температуре примерно 40°C в течение 5 мин при периодическом перемешивании. Полученный раствор не содержал механических включений в виде осадка нерастворившегося действующего вещества и не требовал проведения фильтрации.

Пример 10. Сравнительные эксперименты по исследованию стабильности растворов нитрофурала для местного и наружного применения, обладающий противомикробным действием.

Проводили исследование содержания посторонних примесей в растворе для местного и наружного применения, приготовленном согласно пункту 2 Примера 9 из жидкой фармацевтической композиции нитрофурала согласно Примеру 1 (4 мг/мл нитрофурала), подвергнутой ускоренному старению (40°C, 6 месяцев хранения, что эквивалентно двум годам при 25°C; фиг. 1) и воздействию стрессовых условий (60°C, 38 суток хранения, что эквивалентно 2,5 годам при 25°C; фиг. 2) [Государственная фармакопея РФ. XIII издание, 2015 г., ОФС.1.1.0009.15, с. 192-206].

Эксперименты показали, что жидкая фармацевтическая композиция нитрофурала для приготовления раствора для местного и наружного применения (4 мг/мл), полученная согласно Примеру 1:

при хранении при температуре 40°C в течение 6 месяцев (что эквивалентно 2 годам хранения при температуре 25°C) содержание единичной примеси не превышает 0,5%, а суммарное содержание примесей не превышает 3,0% (фиг. 1);

при хранении при температуре 60°C в течение 38 суток (что эквивалентно 2,5 годам хранения при температуре 25°C) содержание единичной примеси не превышает 1,0%, а суммарное содержание примесей не превышает 6,0% (фиг. 1).

Для сравнения проведен эксперимент с исследованием стабильности готового к применению раствора нитрофурала с концентрацией 0,02% в 0,9% растворе хлорида натрия (модель коммерческого лекарственного препарата "Фурацилин, раствор для местного и наружного применения, 0,2 мг/мл"), хранившегося при температуре 25°C в бутылке стеклянной (400 мл) для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов, закупоренной резиновой пробкой и обжатой колпачком алюминиевым, в пачке из картона. Для данного раствора после семи месяцев хранения при температуре 25°C в оригинальной упаковке содержание единичной примеси составило 1,61%, а суммарные примеси - 5,26% (фиг. 3). Полученные результаты позволяют прогнозировать увеличение содержания единичной примеси до уровня 5,5%, суммарных примесей до уровня 18,0% за 2 года хранения в тех же условиях.

Таким образом, сравнение эквивалентной скорости роста примесей в растворе нитрофурала для ме-

стного и наружного применения, приготовленного в соответствии с пунктом 2 Примера 9 из жидкой фармацевтической композиции нитрофурала, полученной в соответствии с Примером 1, и скорости роста примесей в растворе нитрофурала с концентрацией 0,02% в 9% растворе хлорида натрия (модель коммерческого лекарственного препарата "Фурацилин, раствор для местного и наружного применения, 0,2 мг/мл"), показало более высокую стабильность концентрата фурацилина, полученного в соответствии с Примером 1.

Полученные согласно Примеру 9 растворы для местного и наружного применения применяют как противомикробный лекарственный препарат при гнойных ранах, пролежнях, мелких повреждениях кожи, в том числе ссадинах, царапинах, трещинах, порезах; инфекционно-воспалительных заболеваниях ротовой полости и горла, в том числе ангине, стоматите, гингивите, тонзиллите. Установлено, что полученные согласно примеру 9 растворы для местного и наружного применения не уступают по своим противомикробным свойствам имеющимся на рынке РФ растворам нитрофурала (фурацилина).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения жидкой фармацевтической композиции для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, который включает:

этап (а) растворения нитрофурала в растворителе или соразтворителе или в смеси растворителя и соразтворителя и

этап (б) фильтрации полученного концентрированного раствора,

причем этап (а) растворения проводят при интенсивном перемешивании в течение от 1 до 30 мин при температуре от 20 до 70°C;

причем в качестве растворителя используют полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400), в качестве соразтворителя используют вещество, выбранное группы, включающей воду, диметилсульфоксид (ДМСО), этанол, пропиленгликоль.

2. Способ получения жидкой фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что способ дополнительно включает этап добавления к раствору, полученному на этапе (а), неионогенного поверхностно-активного вещества (ПАВ) и/или антикристаллизатора, причем в качестве неионогенного ПАВ используют вещество, выбранное из группы, включающей полисорбат-80, полиоксиэтиленовый эфир касторового масла и полиэтиленгликоль-(15)-гидроксистеарат, в качестве антикристаллизатора используют поливинилпирролидон (повидон) или блок-сополимер полиэтиленоксида и полипропиленоксида.

3. Способ получения жидкой фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что этапы способа проводятся при барботировании инертным газом или в атмосфере инертного газа.

4. Способ получения жидкой фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что на этапе (б) фильтрации используют мембранные фильтры.

5. Способ получения жидкой фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что на всех этапах компоненты жидкой фармацевтической композиции защищены от действия света УФ и видимого диапазона спектра.

6. Способ получения жидкой фармацевтической композиции по п.1, отличающийся тем, что концентрация нитрофурала в полученной упомянутым способом композиции составляет от 1 до 250 мг/мл.

7. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,094-0,357;

ПЭГ-400 - 42,561-78,746;

повидон - до 3,565;

вода - до 100.

8. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал 0,094-0,357;

ПЭГ-400 - 42,561-78,746;

вода - до 100.

9. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,096-0,358;

ПЭГ-400 - 32,500-70,815;

повидон - до 3,522;

ДМСО - 1,432-4,263;

вода - до 100.

10. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного

применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,096-0,358;

ПЭГ-400 - 32,500-70,815;

ДМСО - 1,432-4,263;

вода - до 100.

11. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,179-0,623;

этанол - до 7,622;

пропиленгликоль - до 14,854;

ПЭГ-400 - до 100.

12. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,179-0,623;

пропиленгликоль - до 14,854;

ПЭГ-400 - до 100.

13. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,179-0,623;

этанол - до 7,622;

ПЭГ-400 - до 100.

14. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 0,265-2,182;

ДМСО - 7,073-27,923;

ПЭГ-400 - до 100.

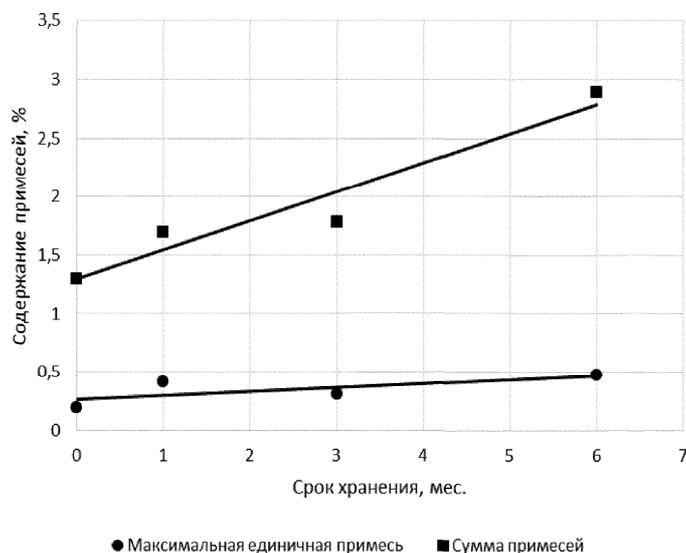
15. Жидкая фармацевтическая композиция для приготовления раствора для местного и наружного применения, обладающего противомикробным действием, которая получена способом по любому из пп.1-6, причем упомянутая композиция содержит, мас. %:

нитрофурал - 4,464-17,841;

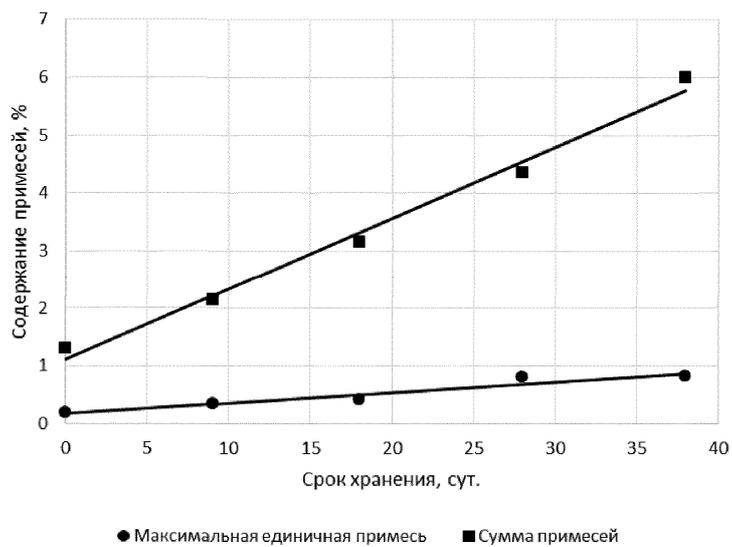
неионогенный ПАВ - 26,786-32,471;

ДМСО - 49,688-68,750.

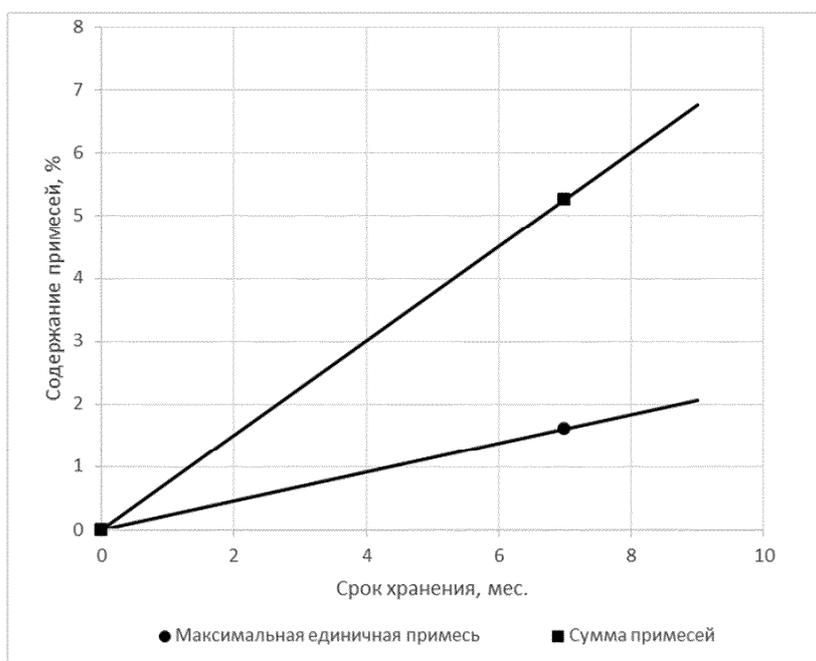
16. Раствор для местного и наружного применения, обладающий противомикробным действием, который приготовлен добавлением очищенной воды или изотонического раствора к жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.7-15.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3