

Винахід відноситься до фармацевтичної промисловості і може бути використаний для приготування ін'єкційних форм препаратів α -ліпоевої кислоти, які застосовуються як гепатопротектори, антиоксиданти, при синдромі діабетичної стопи, енцефалопатії, для лікування діабетичної поліневропатії, коронарного атеросклерозу, при отруєнні солями важких металів та при інших інтоксикаціях.

Відомо, що α -ліпоева кислота - то ендогенно утворена речовина, яка є активним метаболітом і має широкий спектр біологічної та фармацевтичної дії: вона приймає участь у багатьох фізіологічних процесах, регулює обмін речовин і є ефективним та гідним інструментом метаболічної терапії. Але внаслідок того, що α -ліпоева кислота погано розчиняється у воді, у ін'єкційних препаратах вона використовується у формі солей. Так, у препараті Тіогамма як активна речовина міститься меглюмінова сіль α -ліпоевої кислоти, препарати Еспа-ліпон та Берлітрон 300 містять етилендіамінову сіль, а препарат Тіоктацид - трометамолову сіль цієї кислоти (Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, ежегодный сборник, выпуск 10, 2003, стр.138. 821-822, 994). Вказані речовини мають різні фізико-хімічні та токсикологічні властивості, а отримані з їх допомогою солі характеризуються різною розчинністю у воді та вимагають використання різних солюбілізаторів та стабілізаторів для забезпечення стабільності ін'єкційної лікарської форми.

Порівняння за токсичністю при внутрішньочеревинному та внутрішньом'язовому введенні речовин, за допомогою яких утворюються солі, показує, що меглюмін та етилендіамін можуть бути віднесені до мало токсичних та помірно токсичних (LD50 400мг/кг та 76мг/кг для щурів, відповідно), а трометамол - до практично нетоксичних речовин (LD50 1210мг/кг) (Листи безпеки на відповідні речовини та таблиця 8 токсичності розчинників по LD50, "Технология и стандартизация лекарств", сборник научных трудов под редакцией акад. В.П. Георгиевского и проф. Ф.А. Конева. 1996г. с.784). А це, додатково до загальної токсичності самої α -ліпоевої кислоти (LD50 200мг/кг для щурів), для препаратів з меглюміною та етилендіаміною сіллю створює передумови одержання більш токсичних засобів на основі α -ліпоевої кислоти, що призводить до більш виражених побічних ефектів, таких як збільшення внутрішньочерепного тиску, затримка дихання, судоми, алергічні реакції, тощо.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб одержання препаратів для ін'єкцій згідно з німецьким патентом DE44 47 599 C2 від 8.11 94 року, кл А61К31/385. За цим патентом ін'єкційний препарат α -ліпоевої кислоти одержують, змішуючи тверду α -ліпоеву кислоту з трометамолом [2-аміно-2(гідроксиметіл)-1,3 пропандіол] та розчиняючи цю суміш в достатній кількості води для ін'єкцій, в яку попередньо був доданий пропіленгліколь. Одна ампула одержаного 2,5% препарату містить в 10мл ін'єкційного розчину 250мг α -ліпоевої кислоти як трометамолової солі. До недоліків цього способу одержання препаратів можна віднести використання для кращого розчинення α -ліпоевої кислоти такого допоміжного засобу як пропіленгліколь, який є не тільки токсичним, але і неводним розчинником, а отже нефізіологічним для людського організму.

Завданням винаходу є створення способу одержання низько токсичних ін'єкційних препаратів α -ліпоевої кислоти, який забезпечив би їх фізіологічність для організму людини та стабільність розчину у процесі зберігання.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання ін'єкційних форм препаратів α -ліпоевої кислоти шляхом приготування розчину трометамолової солі α -ліпоевої кислоти у воді для ін'єкцій та розливу готових препаратів в асептичних умовах згідно з винаходом воду для ін'єкцій спочатку барботують азотом, потім у ній, за безперервного перемішування, спочатку розчиняють трометамол, до якого поступово додають еквімолярну кількість α -ліпоевої кислоти, доводять рН реакційної маси 1М розчином трометамолу до 7,8-8,8, а розлив готових препаратів проводять у потоці азоту.

Використання для приготування солі α -ліпоевої кислоти та для коригування рН реакційної маси єдиної речовини - трометамолу, який наділений буферними властивостями і є малотоксичним, а окрім того у способі, що пропонується, використовується у кількості більш ніж у 100 разів нижчій за терапевтичну дозу (Рстистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, ежегодный сборник. М., стр.851), а отже також не діє сам по собі, як ліки, дозволяє одержати більш фізіологічний для організму людини та низько токсичний препарат, ніж у способі-прототипі.

Діапазон рН, що заявляється, забезпечує стабільність препарату протягом усього терміну його зберігання, попереджує гідроліз α -ліпоевої кислоти та не дає можливості утворюватися супутнім домішкам. Зменшення рН за нижню межу призводить до гідролізу α -ліпоевої кислоти, а його збільшення в лужну ділянку не має рації як з фізіологічної точки зору, так і не призводить до змін стабільності. З метою підтримання рівня рН, який заявляється, проводиться також попереднє барботування води для ін'єкцій азотом, котре призводить до витіснення з води розчинених у ній газів, які у процесі зберігання збільшують кислотність розчину, а розлив готових препаратів у інертному середовищі також сприяє збереженню їх стабільності в часі.

Вирішення поставленого завдання ілюструється прикладами конкретного виконання на одержання препаратів α -ліпоевої кислоти з концентрацією 2,5% і 3%, які є найбільш ефективними та перспективними, тому що забезпечують однократну дозу за внутрішньовенного введення 200-600мг α -ліпоевої кислоти, що було доведено клінічними випробуваннями (В.В. Корпачев, А.Щербак "Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования". Вісник фармакології та фармації, №3, с.20-31, 2003г). Препарати, одержані способом, який пропонується, були проаналізовані на відповідність вимогам Державної фармакопеї України щодо головних показників: величини рН, вмісту α -ліпоевої кислоти та кольоровості на час виготовлення та через п'ять років (згідно з Методикою USP26, р.2783), і порівняні з показниками способу-прототипу.

Приклад 1 (одержання 3% розчину α -ліпоевої кислоти)

В реактор, закритий від світла, ємністю 1000мл загрузають 910мл води для ін'єкцій. Воду барботують азотом протягом 15 хвилин. Потім, за безперервного перемішування, загрузають 17,6г трометамолу. Перемішують 10 хвилин до його повного розчинення. Далі порціями засипають 30,0г α -ліпоевої кислоти. Старанно змивають залишки α -ліпоевої кислоти з завантажувальної лійки. Перемішують реакційну масу 40 хвилин до повного розчинення, потім додають 50мл 1М розчину трометамолу, доводячи рН реакційної маси до 8,4, та перемішують ще 15 хвилин. Після цього загальну ємність доводять водою до 1000мл, відбирають пробу для визначення кількісного вмісту α -ліпоевої кислоти і кольоровості. Потім реакційну масу фільтрують в асептичних умовах через мембрани 0,22мкм і розливають в ампули з темного скла ємністю 10 та 20мл у потоці азоту, щоб властивості одержаного ін'єкційного препарату можна було перевірити через п'ять років.

Приклад 2 (одержання 2,5% розчину α -ліпоевої кислоти)

У реактор, як в прикладі 1, загрузають 920мл води для ін'єкцій. Воду барботують азотом протягом 17 хвилин, потім, перемішуючи без перерви, додають 14,7г трометамолу, а після його повного розчинення додають 25г α -ліпоевої кислоти, після повного розчинення якої додають 45мл 1М розчину трометамолу, доводячи рН реакційної маси до 7,87. Далі чинять, як у прикладі 1.

Приклад 3 (одержання 3% розчину α -ліпоевої кислоти)

Умови, як в прикладі 1, але води для ін'єкцій використовують 900мл, трометамолу – 17,6г, α -ліпоевої кислоти - 30г, а потім додають 54мл 1М розчину трометамолу, доводячи рН реакційної маси до 8,8.

Результати аналізів надані в порівняльній таблиці.

Таблиця

Приклад №	рН реакційної маси		Кількісний вміст α -ліпоевої кислоти (г/мл)		Кольоровість (інтенсивність не більша, ніж у еталона У ₁ - Європейська фармакопея, 2.2.2)	
	на час одержання препарату	через п'ять років	на час одержання препарату	через п'ять років	на час одержання препарату	через п'ять років
1	8,4	8,29	0,029	0,0285	відповідає	відповідає
2	7,87	7,8	0,0248	0,0230	відповідає	відповідає
3	8,8	8,67	0,031	0,030	відповідає	відповідає
Прототип	6,84	5,64	0,025	0,020	відповідає	>У ₁

Таким чином, аналіз наведеної таблиці підтверджує більшу стабільність при зберіганні ін'єкційних препаратів α -ліпоевої кислоти, одержаних за способом, що пропонується, ніж за способом-прототипом, а склад цих препаратів - їх меншу токсичність та більшу фізіологічність для людського організму.