



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89315 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/343

A61K 9/107

A61K 47/44

A61K 47/30

A61P 9/10 (2008.01)

A61P 25/28 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БУТИЛФТАЛІДНА ВНУТРІШНЬОВЕННА ЕМУЛЬСІЯ

1

2

(21) а200808969

(22) 15.12.2006

(24) 11.01.2010

(86) PCT/CN2006/003434, 15.12.2006

(31) 200510102355.2

(32) 16.12.2005

(33) CN

(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.

(72) ЧЖАО ЧУНЬШУНЬ, СН, НІУ ЧЖАНЬЦІ, СН,
ЧЕНЬ ЧЖЕНЬ, СН, ГУО ХАЙБО, СН

(73) ЦСПЦ НБП ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД., СН

(56) EP1679070 A1, 12.07.2006

Chang Q et al.: Effects of chiral 3-n-butylphthalide on apoptosis induced by transient focal cerebral ischemia in rats. Acta Pharmacol Sin. 2003 Aug;24(8):796-804

(57) 1. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія, що включає бутилфталід як активний інгредієнт у кількості 0,01-50 ваг. % і наповнювач у кількості 50-99,99 ваг. % на основі загальної ваги емульсії, де наповнювач включає масляну фазу у кількості 0,1-40 ваг. %, водну фазу у кількості 50-98 ваг. %, емульгатор у кількості 0,01-50 ваг. %, стабілізатор у кількості 0-50 ваг. % і агент осморегуляції у кількості 0-10 ваг. %, на основі загальної ваги наповнювача.

2. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 1, де бутилфталід являє собою оптично неактивну сполуку бутилфталіду або l-бутилфталід.

3. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 1, де масляна фаза включає природне рослинне масло з групами складного ефіру довголанцюгової жирної кислоти або рослинне масло або складний ефір жирної кислоти, що піддають структурній модифікації та гідролізу, або гліцерид з довжиною ланцюга C₆-C₁₂ жирної кислоти, або їх суміш.

4. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 3, де масляна фаза є одним з або сумішшю соєво-

го масла, касторового масла, чайного масла, арахісового масла, бавовняного масла, кунжутного масла, рапсового масла, сафлорового масла, маслинового масла, кокосового масла, пальмового масла, масла какао, Arlacel 80, Arlacel 86, Capmul MCM, Captex 200 (масло), Captex 355 (масло), Miglyol 812 (масло), Myvacet (масло), Myverol 18-92, гліцерид олеату, гліцерид лінолеату, макрогол гліцерил лаурату, етилолеату, етиллінолеату і каприлкапроїл тригліцериду.

5. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 1, де емульгатор включає одну з або суміш неіонних поверхнево-активних речовин та аніонних поверхнево-активних речовин.

6. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 5, де емульгатором є один з або суміш соєвого лецитину або модифікованого соєвого лецитину, оwoлецитину або модифікованого оwoлецитину, Ophase 31, Полосамеру 108, Полосамеру 188, Полосамеру 407, поліоксіетиленового (гідрогенізованого) касторового масла, розчинного у воді VE (TPGS) (вітамін E d-альфа токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат), Solutol HS-15, моностеарату PEG-400 (поліетиленгліколь), моностеарату PEG-1750, Tween-80, Tween-20 та Span-20.

7. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 1, де стабілізатором є одне з або суміш оwoїнової кислоти, оwoату натрію, каприлату натрію, холестерину, холевой кислоти, деоксихолевой кислоти та їх натрієвої солі, вітаміну A, вітаміну C та вітаміну E.

8. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 1, де агентом осморегуляції є одне з або суміш хлориду натрію, глюкози, сорбітолу, ксилітолу, манітолу та гліцеролу.

9. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за п. 1, яка вводиться внутрішньовенною ін'єкцією або вливанням.

(13) C2

(11) 89315

(19) UA

Даний винахід відноситься до препарату бутилфталіду і особливо до внутрішньовенної бутилфталідної емульсії та її застосування.

dl-3-n-Бутилфталід (NBP), що також називають бутилфталідом, являє собою dl-3-бутилізобензофуран-1(3H)-он, який є оптично неактивною сполукою, l-3-n-Бутилфталід екстрагують з насіння селери. NBP впливає на численні етапи процедури ішемії головного мозку, такі як зменшення області інфаркту після фокальної ішемії головного мозку, збільшення церебрального кровотоку у області ішемії і покращення мікроциркуляції у області ішемії головного мозку, захист мітохондріальної функції, зменшення ураження нервової функції і покращення церебрального енергетичного метаболізму після повної ішемії головного мозку. У патенті Китаю №98125618.X, 03137457.3, 200310100222.2 і 200410001748.X відповідно розкривають застосування бутилфталіду проти тромбів та проти агрегації тромбоцитів, застосування 1-n-бутилфталіду у попередженні і лікуванні деменції, церебрального інфаркту і при виробництві медикаментів для лікування ішемії головного мозку.

На даний час препарати бутилфталіду доступні на ринку тільки у вигляді м'яких капсул. У зв'язку з тим, що бутилфталід існує у масляній рідкій формі, його можна розчинити у масляній фазі або безпосередньо обробити для утворення емульсії, потім розфасувати у тверді капсули або м'які капсули, або можна безпосередньо ввести пероральним шляхом. Тим не менш, бутилфталід має відносно помітний ефект першого проходження, який призводить до відносно низької біологічної доступності. До того ж, ішемія головного мозку у пацієнтів звичайно супроводжується дисфагією або комою, так що капсули не можуть відповідати клінічним вимогам цих пацієнтів. У пацієнтів з ішемією головного мозку життя залежить від часу. Таким чином, важливою для життя є розробка нової системи доставки, придатної для клінічного застосування.

У зв'язку з тим, що бутилфталід знаходиться у формі маслянистої рідини і ледве розчиняється у воді, у даному винаході застосовують специфічну технологію виробництва для переробки бутилфталіду на емульсію для внутрішньовенного введення. Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за даним винаходом має наступні переваги: лікарський засіб безпосередньо вводять у кровообіг великого круга, що, таким чином, приводить до швидкої дії; покращується розчинність бутилфталіду, що приводить до зниження дозування; і/або покращують націлювання бутилфталіду до тканини мозку, таким чином знижуючи її токсичні побічні ефекти.

Емульсія за даним винаходом має розмір частинок від 10 до 2000нм, і вона може бути введена шляхом внутрішньовенної ін'єкції або вливанням для того, щоб досягти швидкої дії і ефекту націлювання у мозок.

Бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за даним винаходом у якості активного інгредієнту містить бутилфталід або його похідні у кількості 0,01~50ваг.%, переважно 0,01~20ваг.%, більш переважно 0,01~10ваг.%, і наповнювач у кількості

50~99,99ваг.%, переважно 80~99,9ваг.%, більш переважно 90~99,5% на основі загальної ваги емульсії. Наповнювач включає масляну фазу, водну фазу, емульгатор, стабілізатор і/або агент осморегуляції. Бутилфталід або його похідні можуть бути або оптично неактивною сполукою бутилфталіду або його похідних, або l-бутилфталідом або його похідними.

Наповнювач може включати масляну фазу у кількості 0~50ваг.%, переважно 0,1~40ваг.%, водну фазу у кількості 50~98ваг.%, переважно 60~97ваг.%, емульгатор у кількості 0,01~50ваг.%, переважно 0,5~10ваг.%, стабілізатор у кількості 0~50ваг.%, переважно 0~15ваг.%, і агент осморегуляції у кількості 0~10ваг.%, усі на основі повної ваги наповнювача.

Спосіб виготовлення внутрішньовенної бутилфталідної емульсії за даним винаходом включає етапи, на яких готують первинну емульсію, гомогенізують, стерилізують і регулюють якість. Етап приготування первинної емульсії проводять з застосуванням ультразвукового способу або способу високошвидкісного зсуву (Модель FA25 апарату для емульгування з великим зсувом, FLUKO Equipment Shanghai Co., Ltd.). Етап гомогенізації проводять з застосуванням двохстадійного емульгування під високим тиском і способу гомогенізації (Модель Niro-Soavi NS1001L гомогенізатора високого тиску і гомогенізатор високого тиску Avestin EmulsiFlex-C5) або технології мікрофлюїдизації. Етап стерилізації проводять з застосуванням стерилізації під високим тиском при обертанні. Регулювання якості, головним чином, проводять вимірюванням розміру частинок.

(1) Вибір масляної фази

В емульсії за даним винаходом кількість у масі масляної фази в основному складає 0~50% (вага/об'єм). За даним винаходом необхідно розчинити терапевтично ефективну кількість лікарського засобу у відносно невеликій кількості масляної фази, щоб не відбувалося осадження лікарського засобу або розділення шарів при умові криогенного зберігання, і в той самий час щоб стійка емульсія здатна була формуватись з водною фазою у присутності емульгатора. Масляна фаза, як застосовується у даному винаході, може бути природним рослинним маслом з групами складного ефіру до-вголанцюгової жирної кислоти або рослинним маслом або складним ефіром жирної кислоти, що піддають структурній модифікації і гідролізу. Прикладами можуть бути одне з або суміш соєвого масла (особливо у ступеню чистоти для ін'єкції), касторового масла, чайного масла, арахісового масла, бавовняного масла, кунжутного масла, рапсового масла, сафлорового масла, маслинового масла, кокосового масла, пальмового масла і масла какао; або можуть бути гліцеридом з довжиною ланцюга жирної кислоти C₆~C₁₂, таким, як, але не обмежуючись, Arlacel 80, Arlacel 86, Capmul MCM, Captex 200 (масло), Captex 355 (масло), Miglyol 812 (масло), Myvacet (масло), Myverol 18-92, гліцерид олеат, гліцерид лінолеат, макрогол гліцерил лаурат, етилолеат, етиллинолеат, каприлпропіл тригліцерид і їх суміш; або можуть бути сумішшю вищезгаданих складних ефірів довголанцюгової

жирної кислоти і складних ефірів середньооланцюгової жирної кислоти.

Під час виробництва емульсії для ін'єкцій переважна масляна фаза мала відносно невеликий ефект гемолізу і являлася очищеною. Окрім рослинних масел, що застосовуються в основному, за даним винаходом також можуть застосовуватись наступні масла:

Arlacel 80 (HLB=4,3) - Моноолеат сорбітану

Arlacel 86 (HLB=2,8) - Гліцерид олеат: пропіленгліколь (90:10)

Carmul MCM (HLB=5,5~6,0) - Кокосового масла C8/C10 моногліцерид або дигліцерид

Captex 200 (масло) - Кокосового масла C8/C10 діефір пропіленгліколю

Captex 355 (масло) - Кокосового масла C8/C10 тригліцерид

Miglyol 812 (масло) - Кокосового масла C8/C10 тригліцерид

Muvacet (масло) - Очищений і ацетильований моногліцерид

Myverol 18-92 (HLB=3-7) - Очищений моногліцерид соняшникового масла (що містить 90% гліцериду лінолеату)

Pecol (HLB=3) - Гліцерид олеат

Maisine (HLB=3) - Гліцерид лінолеат

Gelucire 44/14 (HLB=14) - Макрогол гліцерил лаурат

(2) Вибір емульгатора

Емульгатором, як застосовується у даному винаході, може бути одна з або суміш неіонних поверхнево-активних речовин і аніонних поверхнево-активних речовин. Переважним емульгатором може бути, але не обмежується, один з або суміш соєвого лецитину (натурального або синтезованого), овецитину або модифікованого овецитину (натурального або синтезованого), Orphase 31, Полоксамеру 108, Полоксамеру 188, Полоксамеру 407, поліоксиетиленового (гідрогенованого) касторового масла, розчинного у воді VE (TPGS) (вітамін Е d-альфа токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат), Solutol HS-15, моностеарату PEG-400 (поліетиленгліколь), моностеарату PEG-1750, Tween-80, Tween-20 і Span-20. Переважним є застосування суміші цих емульгаторів. Під час виробництва емульсії для ін'єкцій переважний емульгатор має відносно невеликий ефект гемолізу і є очищеним. Окрім вищезгаданих емульгаторів наступні також можна застосовувати у бутилфталідній емульсії за даним винаходом:

Orphase 31 (HLB=4) - Рідкий лецитин

Соевий лецитин (HLB=4/7/9) - Соевий лецитин

Cremonphor EL (HLB=13,5) - Поліоксиетиленове касторове масло

Полоксамер 108 (HLB=30,5) - Поліоксиетилен-поліоксипропіленовий ефір F-38

Полоксамер 188 (HLB=29) - Поліоксиетилен-поліоксипропіленовий ефір F-68

Полоксамер 407 (HLB=21,5) - Поліоксиетилен-поліоксипропіленовий ефір F-127

Tween 80 (HLB=15) - Поліоксиетилен сорбітан моноолеат

Tween 20 (HLB=16,7) - Поліоксиетилен сорбітан монолаурат

Span 20 (HLB=8,6) - Сорбітан монолаурат

(3) Вибір стабілізатора

Придатним стабілізатором, як застосовується у даному винаході, може бути, але не обмежується, одна з або суміш олеїнової кислоти, олеату натрію, каприлату натрію, холестерину, холевой кислоти, дезоксихолевой кислоти і їх солі натрію, вітаміну А, вітаміну С і вітаміну Е.

(4) Вибір агента осморегуляції

Придатним агентом осморегуляції, як застосовується у даному винаході, може бути, але не обмежується один з або суміш хлориду натрію, глюкози, сорбітолу, ксилітолу, манітолу і гліцеролу. Основна формуляція внутрішньовенної бутилфталідної емульсії.

У внутрішньовенній бутилфталідній емульсії за даним винаходом, співвідношення бутилфталід:масляна фаза:емульгатор:водна фаза:стабілізатор:агент осморегуляції є будь-яким співвідношенням (за вагою) у межах діапазону 0,01~50ваг. %:0~50ваг. %:0,01~50ваг. %:50~98ваг. %:0~50ваг. %:0~10ваг. %.

У одному переважному варіанті здійснення бутилфталідна внутрішньовенна емульсія за даним винаходом має наступну композицію:

Бутилфталід	10г
Масляна фаза	100г
Емульгатор	50г
Стабілізатор	50г
Водна фаза	Додали до 1000мл.
Опис переважних варіантів здійснення	
Приклад 1	

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	10
Соевий лецитин	12
Соеве масло	100
Вітамін Е	1
Сорбітол	25

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб отримання включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, вітамін Е і соєве масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Соевий лецитин і сорбітол зважують і диспергують у воду для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, а суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 rpm протягом 5хв. Потім суміш циркулюють у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100МПа, а тиск на другій стадії складає 10МПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 2

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	15
Касторове масло	100
Соевий лецитин	12
Полоксамер 188	6
Гліцерол	25

Олеїнова кислота 10
 Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.
 Спосіб отримання включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, соєвий лецитин, олеїнову кислоту і касторове масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полосамер 188 і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 rpm протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, де тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 3

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	20
Соевий лецитин	12
Маслинове масло	100
Холева кислота	1
Манітол	20

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, холевую кислоту і маслинове масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Соевий лецитин і манітол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, і суміш обробляють ультразвуковими хвилями 10 разів (10 секунд кожного разу, потужність: 400Ватт). Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 4

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	25
Бавовняне масло	100
Оволецитин	12
Полосамер 188	20
Гліцерол	25
Олеат натрію	10

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, оволецитин, олеат натрію і бавовняне масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полосамер 188 і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу поперед-

ньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 rpm протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 5

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	30
Соевий лецитин	12
Соеве масло	200
Tween 80	6
Вітамін Е	8
Ксилітол	100

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, Tween 80, вітамін Е і соєве масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Соевий лецитин і ксилітол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 rpm протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 6

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутил фталід	40
Каприлкапроїл тригліцерид	200
Соевий лецитин	12
Полосамер 188	20
Гліцерол	25
Олеїнова кислота	10

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутил фталід, соєвий лецитин, олеїнову кислоту і каприлкапроїл тригліцерид і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полосамер 188 і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 rpm протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії

складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 7

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	50
Соєвий лецитин	15
Сезамове масло	100
Вітамін Е	8
Гліцерол	22,5

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, вітамін Е і сезамове масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Соєвий лецитин і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 грт протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 8

Приготування внутрішньовенної бутил фталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	20
Соєве масло	100
Оволецитин	12
Полоксамер 188	20
Гліцерол	25
Олеат натрію	10

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, оволецитин, олеат натрію і соєве масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полоксамер 188 і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 грт протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 9

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	100

Оволецитин	20
Полоксамер 188	20
Гліцерол	25
Олеат натрію	30

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, оволецитин і олеат натрію і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полоксамер 188 і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 грт протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 10

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	од
Соєве масло	100
Оволецитин	19
Полоксамер 188	25
Гліцерол	25

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, оволецитин і соєве масло і змішують для формування масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полоксамер 188 і гліцерол зважують і диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 грт протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.

Приклад 11

Приготування внутрішньовенної бутилфталідної емульсії

Формула композиції	(г)
Бутилфталід	5
Соєве масло	100
Оволецитин	12
Полоксамер 188	20
Олеат натрію	3

Вода для ін'єкції Додали до 1000мл.

Спосіб приготування включає етапи, на яких: зважують бутилфталід, оволецитин, олеат натрію і соєве масло і змішують для утворення масляної фази, і масляну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Полоксамер 188 зважують і

11

диспергують у воді для формування водної фази, і водну фазу попередньо нагрівають до 60°C у водяній бані. Масляну фазу повільно виливають у водну фазу, і суміш диспергують, застосовуючи апарат для емульгування з великим зсувом при 10000 грт протягом 5хв. Потім суміш циркулює у гомогенізаторі високого тиску 5 разів, у якому тиск

89315

12

на першій стадії складає 100мПа, а тиск на другій стадії складає 10мПа. Потім емульсію регулюють до рН 8, фільтрують, попередньо пакують і стерилізують при 121°C протягом 15хв. Подають газоподібний азот для захисту протягом всього способу.