



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75030

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/08

A61K 9/10

A61K 38/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СТАБІЛЬНОГО ВОДНОГО РОЗЧИНУ ПРЕПАРАТУ

1

(21) а200511349

(22) 30.11.2005

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Биков Віктор Александрович, RU, Щербініна
Наталья Вікторівна, RU, Верба Ігор Едуардович(73) Биков Віктор Александрович, RU, Щербініна
Наталья Вікторівна, RU, Верба Ігор Едуардович

(56) RU 2144082, С, 10.01.2000

RU 2105011, С, 20.02.1998

RU 2159765, С, 27.11.2000

UA 20031212209, 23.12.2003

(57) 1. Спосіб одержання стабільного водного розчину препарату шляхом солюбілізації активних речовин у макромолекулах солюбілізаторів, що містить, як мінімум, дві речовини, при цьому одна речовина є активною і солюбілізується в макромолекулі іншої речовини, що є солюбілізатором, що включає солюбілізацію активної речовини в солюбілізаторі з наступним введенням в одержану суспензію води або водного розчину, який **відрізняється** тим, що вибирають активну речовину або комбінацію декількох активних речовин, потім шляхом солюбілізації вибраної активної речовини, або комбінації декількох активних речовин в солюбілізаторі одержують суспензію у вигляді нанодисперсної композиції цієї активної речовини, або комбінації декількох активних речовин, після чого в одержану нанодисперсну композицію вводять воду або водний розчин з одержанням прозорого стабільного водного розчину препарату, причому масове співвідношення активної речовини, або комбінації декількох активних речовин до солюбілізатора беруть у масовому співвідношенні 1,0:1,0-60,0.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин додатково містить консерванти ряду парабенів і/або сорбінову кислоту, або її структурні і функціональні аналоги.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин додатково містить водорозчинні вітаміни із групи С і/або В у масовому співвідношенні до води 1,0:20,0-1 000,0.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин додатково містить нанодисперсну композицію вітамінізуючої складової або декількох

2

вітамінізуючих складових із групи жиророзчинних вітамінів А, Д₂, Д₃, Е, К₁, бета-каротин (провітамін А), попередньо солюбілізовану в солюбілізаторі і введену в воду для розчинення у масовому співвідношенні жиророзчинних вітамінів до води 1,0:10,0-100,0.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як солюбілізатор використовують поліетиленгліколь Кремофор RH-40 або його структурні і функціональні аналоги.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як солюбілізатор використовують поліетиленгліколь Кремофор EL або його структурні і функціональні аналоги.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як солюбілізатор використовують поліетиленгліколь Солютол HS-15 або його структурні і функціональні аналоги.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як солюбілізатор використовують суміш поліетиленгліколів, а саме Кремофор RH-40 або його аналоги, Кремофор EL або його аналоги, Солютол HS-15 або його аналоги, при цьому суміш кремофорів вибирають у масовому співвідношенні Кремофор RH-40 до Кремофору EL як 2,0-2,5:0,5-1,0, а суміш кремофорів із Солютолом HS-15 беруть у масовому співвідношенні 3,0:1,0.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як солюбілізатор використовують суміш поліетиленгліколів і полксамерів, при цьому поліетиленгліколі беруть кожний окремо або в суміші, а саме Кремофор RH-40 або його аналоги, Кремофор EL або його аналоги, Солютол HS-15 або його аналоги, при цьому суміш кремофорів вибирають у масовому співвідношенні Кремофор RH-40 до Кремофору EL як 2,0-2,5:0,5-1,0, а суміш кремофорів з Солютолом HS-15 беруть у масовому співвідношенні 3,0:1,0, а як полксамери використовують полксамер-188, що містить 81% поліетиленгліколю й 19% поліпропіленгліколю - Лутрол F 68 і/або його структурні й функціональні аналоги, або полксамер-407, що містить 73% поліетиленгліколю й 27% поліпропіленгліколю - Лутрол F 127 і/або його структурні й функціональні аналоги, або поліетиленгліколь, що містить 100% поліетиленгліколю - Лутрол Е 400 і/або його структурні й функ-

(13) C2

(11) 75030

(19) UA

ціональні аналоги, при цьому один із цих полуксамерів додають до поліетиленгліколю окремо або до суміші поліетиленгліколів у масовому співвідношенні 0,1-1,0:1,0-4,0.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є напівсинтетичний інсулін людини і/або його структурні і функціональні аналоги.

11. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є генноінженерний інсулін і/або його структурні і функціональні аналоги.

12. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є інсулін свині і/або його структурні і функціональні аналоги.

13. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є композиція інсулінів із групи інсулінів: напівсинтетичний інсулін людини, генноінженерний, інсулін свині у різних співвідношеннях і/або їх структурні і функціональні аналоги.

14. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є ліпід або ліпоїд, або відповідний синтетичний ліпід, вибраний з фосфатидилхолінів, фосфатидилетаноламінів або фосфатидилгліцеринів і/або їх структурні і функціональні аналоги.

15. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є полінуклеотиди, такі як ДНК і РНК, у природній формі або після хімічної, або

технічної модифікації, і/або їх структурні і функціональні аналоги.

16. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є гормон росту і/або його структурні і функціональні аналоги.

17. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є антитіла, цитокіни, лімфокіни і/або їх структурні і функціональні аналоги.

18. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є фермент або кофермент, і/або їх структурні і функціональні аналоги.

19. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є інтерлейкін і/або його структурні і функціональні аналоги.

20. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є інтерферон і/або його структурні і функціональні аналоги.

21. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є імуноглобулін і/або його структурні і функціональні аналоги.

22. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є фактор росту нервової тканини і/або його структурні і функціональні аналоги.

23. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що активною речовиною є амінокислота або суміш амінокислот, і/або їх структурні і функціональні аналоги.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і медицини, а саме до способів одержання водних розчинів препаратів, які містять інсуліни, ліпіди, полінуклеотиди, гормони росту, антитіла, цитокіни, лімфокіни, ферменти, коферменти, інтерлейкіни, інтерферони, імуноглобуліни, фактори росту нервової тканини, амінокислоти, водорозчинні й жиророзчинні вітаміни в добре засвоюваній організмом формі.

До групи інсулінів відносяться: напівсинтетичний інсулін людини, генноінженерний, тваринний інсуліни й т.і. (інсулін великої рогатої худоби, свині або людини, аналоги інсуліну, похідні інсуліну, або їхньої комбінації).

До групи ліпідів відносяться: ліпіди або відповідні синтетичні ліпіди, обрані з фосфатидилхолінів, фосфатидилетаноламінів або фосфатидилгліцеринів.

До групи полінуклеотидів відносяться ДНК і РНК у природній формі або після хімічної або генетичної модифікації.

До групи гормонів росту відносяться: гормон росту GH або похідні гормону росту.

До групи антитіл відносяться: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM.

До групи цитокінів відносяться: колонієстимулюючі фактори, хемокіни, що трансформують ростові фактори, фактори некрозу пухлин, мікрофокіни, лімфокіни, монокіни, інтерлейкіни (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 і IL-12), інтерферони (альфа-, бета- і гама- інтерферони).

До групи ферментів відносяться: амілази, лактази, целюлази, протеази, ліпази, бромелайни.

До групи коферментів відносяться: NAD, NADF, FMN, FAD, Q, PLP, біотин.

До групи факторів росту нервової тканини відноситься фактор росту нервової тканини NGF.

До групи амінокислот відносяться амінокислоти A1a, Arg, Asn, Asp, Asx, Cys, G1u, G1n, G1x, G1y, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val.

До групи водорозчинних вітамінів відносяться вітаміни B та C.

До групи жиророзчинних вітамінів відносяться вітаміни A, D₂, D₃, E, K₁ і бета-каротин (провітамін A).

Відомий спосіб одержання кислих інсулінових препаратів з підвищеною стабільністю (заявка РФ № 2005100959 від 2003.06.05 (ЕР 03/05887 від 05.06.2003, WO 03/105888 від 24.12.2003).

Дане технічне рішення обране як прототип.

Сутність даного винаходу полягає в тому, що спосіб одержання кислих інсулінових препаратів з підвищеною стабільністю включає гомогенізацію інсулінового компонента в поверхнево-активних речовинах, обраних із групи, що складає з Span, Tween, Myrj, Triton, Cremophor, і обраних із групи, що складає з полуксамеров, плуроникса і тетроникса. Фармацевтична композиція також містить у собі консервант, обраної із групи, що складає з фенолу, крезолу, хлоркрезола, бензилового спирту і парабена; ізотонуючий засіб, обраний із групи,

що складає з манніта, сорбіту, лактози, декстрази, трегалози, хлориду натрію і гліцерину; буферні речовини, як, наприклад, ТРИС, фосфат, цитрат, ацетат, гліцилгліцин, або інші речовини, як кислоти, луѓу, солі.

Отримані препарати стабільні і придатні до використання принаймні протягом 1 року (зберігаються тривалий час без розкладання і можуть бути використані самостійно для готування інсулінових препаратів і як вихідний концентрат у складних фармацевтичних рецептурах).

До недоліків відомого способу варто віднести відносно дорожнечу виготовлення препаратів, через велику кількість додаткових речовин, застосовуваних у даному способі. Слід також зазначити, що як поверхнево-активні речовини (ПАР) використовуються Tween 20 і Tween 80, які, як відомо, можуть викликати алергійні відповіді.

Завданням запропонованого винаходу є одержання стабільних водних розчинів пролонгованої і швидкої дії із заданим вмістом активних речовин в отриманих препаратах.

Завдання вирішується за рахунок того, що в способі отримання стабільного водного розчину препарату шляхом солюбілізації активних речовин у макромолекулах солюбілізаторів що містить, як мінімум, дві речовини, при цьому одна речовина є активною і солюбілізується в макромолекулі іншої речовини, що є солюбілізатором, що включає солюбілізацію активної речовини в солюбілізаторі з наступним введенням в отриману суспензію води або водного розчину, попередньо вибирають активну речовину або комбінацію декількох активних речовин, потім шляхом солюбілізації обраної активної речовини, або комбінації декількох активних речовин у солюбілізаторі одержують суспензію у вигляді нанодисперсної композиції цієї активної речовини, або комбінації декількох активних речовин, після чого в отриману нанодисперсну композицію вводять воду, або водний розчин з одержанням прозорого стабільного водного розчину препарату, причому вагове співвідношення активної речовини, або комбінації декількох активних речовин до солюбілізатору беруть у ваговому співвідношенні 1,0:1,0-60,0.

Крім того, водний розчин може містити консерванти ряду парабенів і, або сорбінову кислоту або її структурні й функціональні аналоги.

Крім того, водний розчин може містити водорозчинні вітаміни з групи С і, або В в ваговому співвідношенні до води 1,0:20,0 -1000,0.

Крім того, водний розчин може містити нанодисперсну композицію вітамінізуючої складової, або декількох вітамінізуючих складових з групи жиророзчинних вітамінів А, Д₂, Д₃, Е, К₁, бета-каротин (провітамін А), попередньо солюбілізовану в солюбілізаторі і введену в воду для розчинення в ваговому співвідношенні вітамінів до води 1,0:10,0-100,0.

Крім того, в якості солюбілізатора може бути використаний поліетіленгліколь ПЕГ-40 гліцерил тригідроксістеарат, макрогол гліцерол гідроксістеарат, поліетіленгліколь-40 гліцерил тригідроксістеарат, поліксіл-40 гідротірована касторова олія - Кремофор RH-40 або його структурні і функціональні аналоги, а також може бути вико-

ристаний поліетіленгліколь ПЕГ гліцерил триріцінолеат, макрогол гліцерал рицінолеат, поліетіленгліколь-35 гліцерил триріцінолеат, поліксіл-35 касторова олія - Кремофор EL або його структурні і функціональні аналоги, а також може бути використаний поліетіленгліколь ПЕГ гідроксістеарат, макрогол гідроксістеарат, ПЕГ-15 гідроксістеарат, поліетіленгліколь 660 гідроксістеарат - Солютол HS-15 або його структурні і функціональні аналоги.

Крім того, може бути використана суміш поліетіленгліколів, а саме Кремофор RH-40 або його аналоги, Кремофор EL або його аналоги, Солютол HS-15 або його аналоги, при цьому суміш кремофорів вибирають у ваговому співвідношенні Кремофор RH-40 до Кремофору EL як 2,0-2,5:0,5-1,0, а суміш кремофорів із Солютолом HS-15 беруть у ваговому співвідношенні 3,0:1,0.

Крім того, також може бути використана суміш поліетіленгліколів і полксамерів, при цьому поліетіленгліколі беруть кожний окремо або в суміші, а саме Кремофор RH-40 або його аналоги, Кремофор EL або його аналоги, Солютол HS-15 або його аналоги, при цьому суміш кремофорів вибирають у ваговому співвідношенні Кремофор RH-40 до Кремофору EL як 2,0-2,5:0,5-1,0, а суміш кремофорів із Солютолом HS-15 беруть у ваговому співвідношенні 3,0:1,0, а в якості полксамерів використовують полксамер-188, що складається з 81% поліетіленгліколя і 19% поліпропіленгліколя - Лутрол F 68 або його структурні і функціональні аналоги, або полксамер-407, що складається з 73% поліетіленгліколя і 27% поліпропіленгліколя - Лутрол F 127 або його структурні і функціональні аналоги, або поліетіленгліколь, що складається з 100% поліетіленгліколя - Лутрол Е 400 або його структурні і функціональні аналоги, при цьому один із цих полксамерів додають до поліетіленгліколю окремо або до суміші поліетіленгліколів у ваговому співвідношенні 0,1-1,0:1,0-4,0.

Препарат по заявленому способу (варіант 1) одержують шляхом вибору в якості активної речовини інсуліну напівсинтетичного людського, потім одержання нанодисперсної композиції обраної активної речовини в солюбілізаторі з наступним введенням в отриману суспензію водного розчину сорбінової кислоти і вітаміну С для наступного розчинення з одержанням водного розчину інсулінового препарату.

Препарат по заявленому способу (варіант 2) одержують шляхом вибору, в якості активної речовини генно-інженерного інсуліну, потім одержання нанодисперсної композиції обраної активної речовини в солюбілізаторі з наступним введенням в отриману суспензію водного розчину сорбінової кислоти і вітаміну С, а також розведеної у воді нанодисперсної композиції бета-каротину (провітаміну А) і вітаміну Е, для наступного розчинення з одержанням водного розчину інсулінового препарату.

Препарат по заявленому способу (варіант 3) одержують шляхом вибору в якості активної речовини свиного інсуліну, потім одержання нанодисперсної композиції обраної активної речовини в солюбілізаторі з наступним введенням в

сорбінової кислоти і вітамінів групи В та С для наступного розчинення з одержанням водного розчину препарату.

У заявленому способі використовуються наступні компоненти.

Солютол HS-15 або його аналоги, солюбілізатор, розчинний в воді, виготовлювач - фірма БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Німеччина (див. Volker Buhler "Vademecum for Vitamin Formulations", Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 м, С. 88-90, технічна документація на сайті - www.pharmasolutions.basf.com).

Кремофор EL або його аналоги, солюбілізатор, розчинний в воді, виготовлювач - фірма БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Німеччина (див. Volker Buhler "Vademecum for Vitamin Formulations", Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 м, С. 88-90, технічна документація на сайті - www.pharmasolutions.basf.com).

Кремофор RH-40 або його аналоги, солюбілізатор, розчинний в воді, виготовлювач - фірма БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Німеччина (див. Volker Buhler "Vademecum for Vitamin Formulations", Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 м, С. 88-90, технічна документація на сайті - www.pharmasolutions.basf.com).

Вітамін В, водорозчинний (див. Volker Buhler "Vademecum for Vitamin Formulations", Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001м, С. 14-19, технічна документація на сайті - www.vitamini.ru).

Вітамін С, водорозчинний (див. Volker Buhler "Vademecum for Vitamin Formulations", Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001м, С. 14-19, технічна документація на сайті - www.vitamini.ru).

Вітамін А (ретинол або ретинолу палмитат або ретинолу пропінат), жиророзчинний, у заявленому виноході - вітамінізуюча складова, (див. Volker Buhler «Vademecum for Vitamin Formulations», Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 р., с. 7-13; www.vitamini.ru).

Бета-каротин (провітамін А), жиророзчинний, у заявленому виноході - вітамінізуюча складова, (див. Volker Buhler «Vademecum for Vitamin Formulations», Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 р., с. 9; www.vitamini.ru).

Вітамін Д₂ (ергокальциферол), жиророзчинний, у заявленому виноході - вітамінізуюча складова, (див. Volker Buhler «Vademecum for Vitamin Formulations», Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 р., с. 33-39; www.vitamini.ru).

Вітамін Д₃ (холікальциферол), жиророзчинний, у заявленому виноході - вітамінізуюча складова, (див. Volker Buhler «Vademecum for Vitamin Formulations», Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 р., с. 33-39; www.vitamini.ru).

Вітамін Е (альфа-токоферол або альфатокоферолу ацетат), жиророзчинний, у заявленому виноході - вітамінізуюча складова, (див. Volker Buhler «Vademecum for Vitamin Formulations», Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 р., с. 40-44; www.vitamini.ru).

Вітамін К₁ (фітоменадіон), жиророзчинний, у заявленому виноході - вітамінізуюча складова, (див. Volker Buhler «Vademecum for Vitamin Formulations», Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., Birkenwaldstr., 44, D-70191, 2001 р., с. 66; www.vitamini.ru).

Консервант - препарати ряду парабенів, наприклад, пара-оксibenзонової кислоти етиловий спирт (див. «Санітарні правила й норми», Продовольча сировина й харчові продукти, Москва, 2002 р., с. 141, Е 214; Наказ № 222 від 23.07.96 р. МОЗ України, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16.12.1996 р. за №715/1740 «Про затвердження санітарних правил і норм по використанню харчових добавок», Е 214).

Консервант - сорбінова кислота (див. «Санітарні правила й норми», Продовольча сировина й харчові продукти, Москва, 2002 р., с. 141, Е 200; Наказ №222 від 23.07.96 р. МОЗ України, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16.12.1996 р. за №715/1740 «Про затвердження санітарних правил і норм по використанню харчових добавок», Е200).

Інсулін напівсинтетичний людський, не розчинний у воді, олії, спирті, хлороформі, ефірі, розчинний в хлористоводородній кислоті, виготовлювач фірма «Новонордиск» (Данія) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 82-83, технічна документація на сайті - www.novonordisk.com).

Інсулін генно-інженерний, не розчинний у воді, олії, спирті, хлороформі, ефірі, розчинний у хлористоводородній кислоті, виготовлювач фірма «Санофи-Авентис» (Франція) (див. технічна документація на сайті www.sanofi-aventis.com). фірма «Новонордиск» (Данія) (див. технічна документація на сайті - www.novonordisk.com). фірма «Елі Ліллі» (США) (див. технічна документація на сайті - www.lilly.com). див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 82-83.

Інсулін свиний, не розчинний в воді, олії, спирті, хлороформі, ефірі, розчинний у хлористоводородній кислоті, фірма «Новонордиск» (Данія) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 82-83, технічна документація на сайті - www.novonordisk.com).

Ліпоїд S75 (фосфатіділхолін) не розчинний в воді, розчинний в олії, виготовлювач Lipoid Gmb Ludwigshafen (Німеччина) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 56-57, технічна документація на сайті - www.lipoid.com).

Ліпоїд S100 (фосфатіділхолін) не розчинний в воді, розчинний в олії, виготовлювач Lipoid Gmb Ludwigshafen (Німеччина) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 82-83, технічна документація на сайті - www.lipoid.com).

ДНК генетичне модифікований, не розчинний у воді, виготовлювач Genentech (США) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 90-91, технічна документація на сайті - www.genentech.com).

РНК генетичне модифікований, не розчинний у воді, виготовлювач Genentech (США) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир»,

Москва, 2004 р., с. 88-89, технічна документація на сайті - www.genentech.com).

Гормон росту GN не розчинний в воді, олії, спирті, хлороформі, ефірі, розчинний в хлористоводородній кислоті виготовлювач - фірма «Санофи-Авентис» (Франція) (див. М.Д.Машковский «Лекарственные средства», «Новая волна», Москва, 2005 р. с. 540-541, технічна документація на сайті www.sanofi-aventis.com).

Лімфокіни не розчинні у воді, виготовлювач Boehringer Ingelheim (Німеччина) (див. технічна документація на сайті www.boehringer-ingelheim.com/biopharm).

Інтерлейкіни IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12 не розчинні у воді, виготовлювач Boehringer Ingelheim (Німеччина) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 286-287, 378-379, технічна документація на сайті www.boehringer-ingelheim.com/biopharm).

Інтерферони альфа-, бета- і гама- не розчинні у воді, виготовлювач Boehringer Ingelheim (Німеччина) (див. М.Д.Машковский «Лекарственные средства», «Новая волна», Москва, 2005 р. с. 539, технічна документація на сайті www.boehringer-ingelheim.com/biopharm).

Антитіла IgA, IgD, IgE, IgG, IgM не розчинні у воді, виготовлювач Boehringer Ingelheim (Німеччина) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 288-289, технічна документація на сайті www.boehringer-ingelheim.com/biopharm).

Фактор росту нервової тканини не розчинний у воді, виготовлювач Amgen (США) (див. технічна документація на сайті www.amgen.com).

Амінокислоти A1a, Arg, Asn, Asp, Asx, Cys, Glu, G1n, G1x, G1y, His, i1e, Leu, Lys, Met, Phe, P_{RO}, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val виготовлювач Ajinomoto Co.,inc. (Японія) (див. Я. Кольман, К.-Г.Рем «Наглядная биохимия», «Мир», Москва, 2004 р., с. 66-67, технічна документація на сайті www.ajinomoto.com).

На фігурі 1 (фіг.1) зображена схема отримання водного розчину препарату. Водорозчинний препарат, що містить активну речовину по заявленому винаходу одержують із обраної активної речовини шляхом солюбілізації обраної активної речовини в попередньо нагрітому до 60°C, а потім охолодженому до 30°C солюбілізаторі з наступним введенням в отриману нанодисперсну композицію води, або водного розчину, що містить вітаміни групи С і, або В і, або консерванти і, або нанодисперсну композицію жиророзчинних вітамінів А, Д₂, Д₃, Е, К₁, бета-каротину (провітаміну А) при температурі 30°C з одержанням водного розчину препарату за схемою, зазначеною на фіг. 1.

1. Попередньо роблять вибір заданої активної речовини (позиція 1₁, 1₂, 1_п фіг. 1).

2. Роблять солюбілізацію обраної активної речовини в солюбілізаторі (позиція 2₁, 2₂, 2_п фіг. 1).

3. Одержують суспензію у вигляді нанодисперсної композиції цієї активної речовини (позиції 3₁, 3₂, 3_п фіг. 1).

4. В отриману нанодисперсну композицію вводять воду або водний розчин з консервантом і, або

з водорозчинними вітамінами С і, або В і, або нанодисперсну композицію жиророзчинних вітамінів А, Д₂, Д₃, Е, К₁, бета-каротину (провітаміну А) (позиції 4₁, 4₂, 4_п фіг. 1).

5. Одержують у результаті розчинення водний розчин обраної активної речовини (позиції 5₁, 5₂, 5_п фіг. 1).

Одержання водного розчину препарату обраної активної речовини шляхом одержання і розчинення у воді (водному розчині) нанодисперсної композиції обраної активної речовини описано в прикладах 3-31.

При цьому в якості солюбілізатора використовують поліетіленгліколь або суміш поліетіленгліколів, або суміш поліетіленгліколя і полуксамера, а саме, Кремофор RH-40 або його структурні і функціональні аналоги, Кремофор EL або його структурні і функціональні аналоги, Солютол HS-15 або його структурні і функціональні аналоги, при цьому суміш кремофорів вибирають в ваговому співвідношенні Кремофор RH-40 до Кремофору EL як 2,0-2,5:0,5-1,0, а суміш кремофорів з Солютолом HS-15 беруть в ваговому співвідношенні 3,0:1,0. В якості полуксамерів використовують Лутрол F68, Лутрол F127, Лутрол E400 або їх структурні і функціональні аналоги. Один з вищевказаних полуксамерів додають до кожного поліетіленгліколю окремо, або до суміші поліетіленгліколів у ваговому співвідношенні 0,1-1,0:1,0-4,0 (див. приклад 1, табл.1).

При застосуванні суміші поліетіленгліколів водний розчин активної речовини виходить пролонгованої дії, оскільки міцели використовуваних компонентів солюбілізатора мають різні молекулярні розміри, для чого і береться суміш поліетіленгліколів з різними молекулярними масами. Тому спочатку руйнуються і виводяться міцели Солютола HS-15, потім міцели Кремофора EL, а потім міцели Кремофора RH-40. У такий спосіб досягається ефект пролонгованої дії солюбілізованих активних речовин.

Крім того, водні розчини містять консерванти і, або водорозчинні вітаміни із групи В і, або С у вагових співвідношеннях до води 1:20,0-1000,0 і, або нанодисперсну композицію жиророзчинних вітамінів А, Д₂, Д₃, Е, К₁, бета-каротину (провітаміну А) в вагових співвідношеннях до води 1,0:10,0-100,0, а як консервант використовують препарати ряду парабенів і, або сорбінову кислоту (див. приклад 2, табл. 2).

Використання заявленого способу отримання водних розчинів активних речовин підтверджується нижчеподаними прикладами, але не вичерпується ними.

У Прикладі 1 наведені вагові співвідношення солюбілізаторів.

У Прикладі 2 наведені вагові співвідношення складових водяних розчинів.

У Прикладах 3-31 описані способи отримання кінцевого продукту у вигляді водних розчинів.

Приклад 1. До п. 1. формули винаходу. Співвідношення солюбілізаторів у мас. % наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Співвідношення солюбілізаторів, мас. %

| Найменування | Приклад 1.1 | Приклад 1.2 | Приклад 1.3 | Приклад 1.4 | Приклад 1.5 | Приклад 1.6 |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Кремофор RH-40 | 1,0 | | | 2,0 | 2,25 | 2,5 |
| Кремофор EL | | 2,0 | | 1,0 | 0,75 | 0,5 |
| Солютол HS-15 | | | 3,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Лутрол F68 | | | 0,25 | | | 1,0 |
| Лутрол F127 | | 0,5 | | | | |
| Лутрол E400 | 1,0 | | | 1,0 | | |

Приклад 2. До п. 1. формули винаходу. Співвідношення водних розчинів у мас. % наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Співвідношення водних розчинів у мас. %

| Найменування | Приклад 2.1 | Приклад 2.2 | Приклад 2.3 | Приклад 2.4 | Приклад 2.5 | Приклад 2.6 |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Парабен | 0,0005 | - | 0,0008 | 0,0008 | 0,0008 | - |
| Сорбінова кислота | 0,0005 | 0,0002 | 0,0002 | 0,0002 | - | 0,0005 |
| Аскорбінова кислота | 0,08 | 0,08 | 0,08 | - | 0,05 | 0,05 |
| Бета-каротин | - | 0,2 | - | - | - | - |
| Ретинол | - | - | - | 0,1 | - | - |
| Ергокальциферол | - | - | - | - | - | 0,1 |
| Холікациферол | - | - | - | - | - | 0,1 |
| Альфа-токоферол | - | 0,08 | - | 0,1 | - | - |
| Фітоменадіон | - | - | 0,1 | - | - | - |
| Вода | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

Приклад 3. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину інсуліну напівсинтетичного людського 20 МО/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають субстанцію інсуліну напівсинтетичного людського (30 МО/мг).

Для одержання солюбілізатору змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом E400 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню субстанції інсуліну напівсинтетичного людського до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 0,75 г субстанції інсуліну напівсинтетичного людського при енергійному перемішуванні солюбілізують в 15 г солюбілізатору (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію інсуліну напівсинтетичного людського, в яку поступово додають 985 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти і 8,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин інсуліну, в якому концентрація інсуліну дорівнює відповідно 20 МО/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

Приклад 4. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину генно-інженерного інсуліну -10 МО/мл, бета-каротину (провітаміну А) - 20 мг/мл, вітаміну Е - 8 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають субстанцію генно-інженерного інсуліну 24 МО/мг.

Для одержання солюбілізатору Кремофор RH-40 спочатку нагрівають до 60°C, потім охолоджують до 30°C. Потім при повільному перемішуванні змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 4,0:1,0.

Мольному співвідношенню субстанції генно-інженерного інсуліну до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 0,42 г субстанції генно-інженерного інсуліну при енергійному перемішуванні солюбілізують в 9 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію генно-інженерного інсуліну, в яку поступово додають 990 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 8,0 г вітаміну С, 0,5 г сорбінової кислоти, 0,5 г парабена, 285 г - 7% проміжного концентрату бета-каротину, що отриманий солюбілізацією 71 г бета-каротину в 350 г попередньо нагрітого до 160°C Кремофору RH-40, а потім розчиненого в 580 мл попередньо нагрітій до 65°C води, 80 г - 10% проміжного концентрату вітаміну Е, що отриманий солюбілізацією 10,5 г альфа-токоферолу ацетату в 250 г попередньо нагрітого до 65°C Кремофора RH-40, а потім розчиненого в 645 мл попередньо розігрітій до 65°C води, при температурі 30°C енергійно перемішуючи, одержують водний розчин інсуліну, в якому концентрація інсуліну дорівнює відповідно 10 МО/мл, бета-каротину (провітаміну А) - 20 мг/мл, вітаміну Е - 8 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

Приклад 5. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину свиного інсуліну 20 МО/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають субстанцію свиного інсуліну 24 МО/мг.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F127 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню субстанції свиного інсуліну до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 0,84 г субстанції свиного інсуліну при енергійному перемішуванні солюбілізують в 17 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію свиного інсуліну, в яку поступово додають 982 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 8,0 г вітаміну С, 0,2 г сорбінової кислоти, при температурі 30°C енергійно перемішуючи, одержують водний розчин інсуліну, в якому концентрація інсуліну дорівнює відповідно 20 МО/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

Приклад 6. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину фосфатиділхоліна S75 40 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають фосфатиділхолін S 75.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом E400 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню фосфатиділхоліна S75 до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 40 г фосфатиділхоліна S75 при енергійному перемішуванні солюбілізують в 200 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію фосфатиділхоліна S75, в яку поступово додають 760 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, при температурі 30°C енергійно перемішуючи, одержують водний розчин фосфатиділхоліна S75, в якому концентрація фосфатиділхоліна S75 дорівнює відповідно 40 мг/мл.

Приклад 7. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину фосфатиділхоліна S100 20 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають фосфатиділхолін S 100.

Для одержання солюбілізатора нагрівають до 60°C Солютол HS-15, потім охолоджують його до 30°C і змішують із Лутролом F-68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню фосфатиділхоліна S100 до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 20 г фосфатиділхоліна S100 при енергійному перемішуванні солюбілізують в 100 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію фосфатиділхоліна S100, в яку поступово додають 880 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, при температурі 30°C

енергійно перемішуючи одержують водний розчин фосфатиділхоліна S100, в якому концентрація фосфатиділхоліна S100 дорівнює відповідно 20 мг/мл.

Приклад 8. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину ДНК генетичне модифікованого 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁₂ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають ДНК генетичне модифікований.

Для одержання солюбілізатору вибирають Кремофор EL, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом E400 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню ДНК генетично модифікованого до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г ДНК генетично модифікованого при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію ДНК генетично модифікованого, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,5 г сорбінової кислоти, 8,0 г вітаміну С і 4,4 г вітаміну В₁₂, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин ДНК генетично модифікованого, в якому концентрація ДНК генетично модифікованого дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁₂ - 4,4 мг/мл.

Приклад 9. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину РНК генетичне модифікованого 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають РНК генетичне модифікований.

Для одержання солюбілізатору вибирають Кремофор RH-40, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом F127 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню РНК генетичне модифікованого до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:2,0.

Навішення 1,0 г РНК генетичне модифікованого при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію РНК генетичне модифікованого, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, у якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8,0 г вітаміну С і 4,4 г вітаміну В₁, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин РНК генетичне модифікованого, в якому концентрація РНК генетичне модифікованого дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁ - 4,4 мг/мл.

Приклад 10. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину інтерлейкіна IL-2 - 1 мг/мл, вітаміну А - 10 000 МО/мл, вітаміну Е - 10 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₆ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають інтерлейкін IL-2.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор EL, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом E400 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню інтерлейкіна IL-2 до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г інтерлейкіна IL-2 при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію інтерлейкіна IL-2, у яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8 г вітаміну С, 4,4 г вітаміну В₆, 100 г проміжного концентрату (100 000 МО/мл) вітаміну А (ретинолу), що отриманий солюбілізацією 65 г ретинолу в 210 г попередньо нагрітого до 65°C Кремофора EL і розчиненого в 725 мл попередньо розігрітої до 65°C води, 100 г проміжного концентрату (10%) вітаміну Е (альфа-токоферолу ацетату), що отриманий солюбілізацією 10,5 г альфа-токоферолу ацетату в 250 г попередньо нагрітого до 65°C Кремофора EL і розчиненого в 645 мл попередньо розігрітій до 65°C води, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин інтерлейкіна IL-2, в якому концентрація інтерлейкіна IL-2 дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну А - 10 000 МО/мл, вітаміну Е -10 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₆ - 4,4 мг/мл.

Приклад 11. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину інтерлейкіна IL-4 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁₂ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають інтерлейкіна IL-4.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню інтерлейкіна IL-4 до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г інтерлейкіна IL-4 при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію інтерлейкіна IL-4, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,4 г сорбінової кислоти, 8,0 г вітаміну С і 4,4 г вітаміну Віз, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин інтерлейкіна IL-4, в якому концентрація інтерлейкіна IL-4 дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁₂ -4,4 мг/мл.

Приклад 12. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину альфа-інтерферону 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₅ - 6 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають альфа-інтерферон.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом E400 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню альфа-інтерферону до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г альфа-інтерферону при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію альфа-інтерферону, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8,0 г вітаміну С і 6,0 г вітаміну В₅, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин альфа-інтерферону, в якому концентрація альфа-інтерферону дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₅ -6 мг/мл.

Приклад 13. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину гамма-інтерферону 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁ - 5 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають гамма-інтерферон.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор EL, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом F127 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню гамма-інтерферону до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г гамма-інтерферону при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію гамма-інтерферону, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8,0 г вітаміну С і 5,0 г вітаміну В-і, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин гамма-інтерферону, в якому концентрація гамма-інтерферону дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁ - 5 мг/мл.

Приклад 14. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину фактора росту нервової тканини NGF 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають фактор росту нервової тканини NGF.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор RH-40, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом E400 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню фактору росту нервової тканини NGF до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г фактору росту нервової тканини NGF при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію фактору росту нервової тканини NGF, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г сорбінової кислоти і 8,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин фактору росту нервової тканини NGF, в якому концентрація фактору росту нервової тканини NGF дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

Приклад 15. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину імуноглобуліну IgG - 10 мг/мл, вітаміну K₁ - 10 мг/мл, вітаміну C - 8 мг/мл і вітаміну B₆ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають імуноглобулін IgG.

Для одержання солюбілізатору вибирають Кремофор RH-40 нагрівають до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом F127 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню імуноглобуліну IgG до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 10 г імуноглобуліну IgG при енергійному перемішуванні солюбілізують в 200 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію імуноглобуліну IgG, в яку поступово додають 790 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8 г вітаміну C, 4,4 г вітаміну B₆, 143 г (7%) проміжного концентрату вітаміну K₁ (фітоменадіона), що одержують солюбілізацією 70 г фітоменадіону в 455 г попередньо нагрітого до 65°C Кремофора RH-40 і розчиненого в 475 мл попередньо нагрітій до 65°C води, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин імуноглобуліну IgG, в якому концентрація імуноглобуліну IgG дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну K₁ - 10 мг/мл, вітаміну C - 8 мг/мл і вітаміну B₆ - 4,4 мг/мл.

Приклад 16. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину амінокислот Leu, Val, ile (20-10-10 мг/мл), вітаміну C - 8 мг/мл, вітаміну B₁₂ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають амінокислоти L-Leu, L-Val, L-ile. Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню амінокислот до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 20 г L-Leu, 10 г L-Val і 10 г L-ile при енергійному перемішуванні солюбілізують в 200 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію L-Leu, L-Val і L-ile, в яку поступово додають 760 мл водного розчину, у якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 8,0 г вітаміну C і 4,4 г вітаміну B₁₂, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин амінокислот L-Leu, L-Val і L-ile, в яких концентрація цих амінокислот дорівнює відповідно 20 - 10 - 10 мг/мл, вітаміну C - 8 мг/мл, вітаміну B₁₂ - 4,4 мг/мл.

Приклад 17. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину амінокислот Arg, Glu (20 - 20 мг/мл), вітаміну C - 8 мг/мл, вітаміну B₁₂ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають L-Arg, Glu.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вво-

дять Солютол HS -15 в співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню амінокислот до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 20 г L-Arg і 20 г Glu при енергійному перемішуванні солюбілізують в 200 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію L-Arg і Glu, в яку поступово додають 760 мл водного розчину, у якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 8,0 г вітаміну C і 4,4 г вітаміну B₁₂, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин амінокислот L-Arg і Glu, в яких концентрація цих амінокислот дорівнює відповідно 20 - 20 мг/мл, вітаміну C - 8 мг/мл, вітаміну B₁₂ - 4,4 мг/мл.

Приклад 18. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину амілази 10 мг/мл, вітаміну C - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають амілазу.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 в співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують його до 30°C і змішують із Лутролом E400 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню амілази до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10г амілази при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію амілази, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну C, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин амілази, в якому концентрація амілази дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну C - 10 мг/мл.

Приклад 19. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину лактази 10 мг/мл, вітаміну C - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають лактазу.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують його до 30°C і змішують із Лутролом F127 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню лактази до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10г лактази при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію лактази, у яку поступово додають 940 мл водного розчину, у якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну C, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин

лактази, в якому концентрація лактази дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 20. До п.1. формули винаходу. Одержання водного розчину целюлази 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають целюлазу.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 в співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують його до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню целюлази до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10 г целюлази при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію целюлази, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин целюлази, в якому концентрація целюлази дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 21. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину протеази 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають протеазу.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL у співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню протеази до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10г протеази при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію протеази, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин протеази, в якому концентрація протеази дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 22. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину ліпази 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають ліпазу.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS -15 в співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню ліпази до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10г ліпази при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію ліпази, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин ліпази, в якому концентрація ліпази дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 23. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину бромелайна 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають бромелайн.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню бромелайна до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10г бромелайна при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію бромелайна, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин бромелайна, в якому концентрація бромелайна дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 24. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину коферменту NAD 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають NAD.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS -15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню NAD до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10 г NAD при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію NAD, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин NAD, в якому концентрація NAD дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 25. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину коферменту NADF - 10 мг/мл, вітаміну D₂ - 1000 МО/мл, вітаміну D₃ -

1000 МО/мл, вітаміну С - 10 мг/мл і вітаміну В₆ - 5 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають NADF.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор EL нагрівають до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню NADF до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10 г NADF при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію NADF, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С і 5,0 г вітаміну В₆, 4,2 г проміжного концентрату (240 000 МО/мл) вітаміну D₂ (ергокальциферолу), отриманого шляхом солюбілізації 7 мг ергокальциферолу в 300 г попередньо розігрітого до 65°C Кремофора EL і розчиненого в 700 мл попередньо розігрітої до 65°C води, 4,2 г проміжного концентрату (240 000 МО/мл) вітаміну D₃ (холікальцеферолу), отриманого шляхом солюбілізації 7 мг холікальцеферолу в 300 г попередньо розігрітого до 65°C Кремофора EL і розчиненого в 700 мл попередньо розігрітої до 65°C води, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин NADF, в якому концентрація NADF дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну D₂ - 1000 МО/мл, вітаміну D₃ - 1000 МО/мл, вітаміну С - 10 мг/мл і вітаміну В₆ - 5 мг/мл.

Приклад 26. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину коферменту FMN 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають FMN.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 у співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню FMN до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10 г FMN при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію FMN, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин FMN, в якому концентрація FMN дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 27. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину коферменту FAD 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають FAD.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 в співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолод-

жують її до 30°C і змішують із Лутролом F68 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню FAD до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:5,0.

Навішення 10 г FAD при енергійному перемішуванні солюбілізують в 50 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію FAD, в яку поступово додають 940 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти, 10,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин FAD, в якому концентрація FAD дорівнює відповідно 10 мг/мл, вітаміну С - 10 мг/мл.

Приклад 28. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину гормону росту GH 20 МО/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають субстанцію GH 30 МО/мг.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор EL, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом F127 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню субстанції GH до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 0,75 г субстанції GH при енергійному перемішуванні солюбілізують в 15 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію GH, у яку поступово додають 985 мл водного розчину, в якому попередньо розведені 0,2 г сорбінової кислоти і 8,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин GH, в якому концентрація GH дорівнює відповідно 20 МО/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

Приклад 29. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину хемокина 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁ - 4,4 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають хемокин.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор RH-40, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом E400 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню хемокина до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0г хемокина при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію хемокина, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8,0 г вітаміну С і 4,4 г вітаміну В₁, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин хемокина, в якому концентрація хемокина дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл, вітаміну В₁ - 4,4 мг/мл.

Приклад 30. До п.1. формули винаходу. Одержання водного розчину лімфокина 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають лімфокин.

Для одержання солюбілізатора вибирають Кремофор EL, нагрівають його до 60°C, потім охолоджують до 30°C і змішують із Лутролом E400 в співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню лімфокина до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г лімфокина при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію лімфокина, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,2 г сорбінової кислоти та 8,0 г вітаміну С, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водний розчин лімфокина, в якому концентрація лімфокина дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

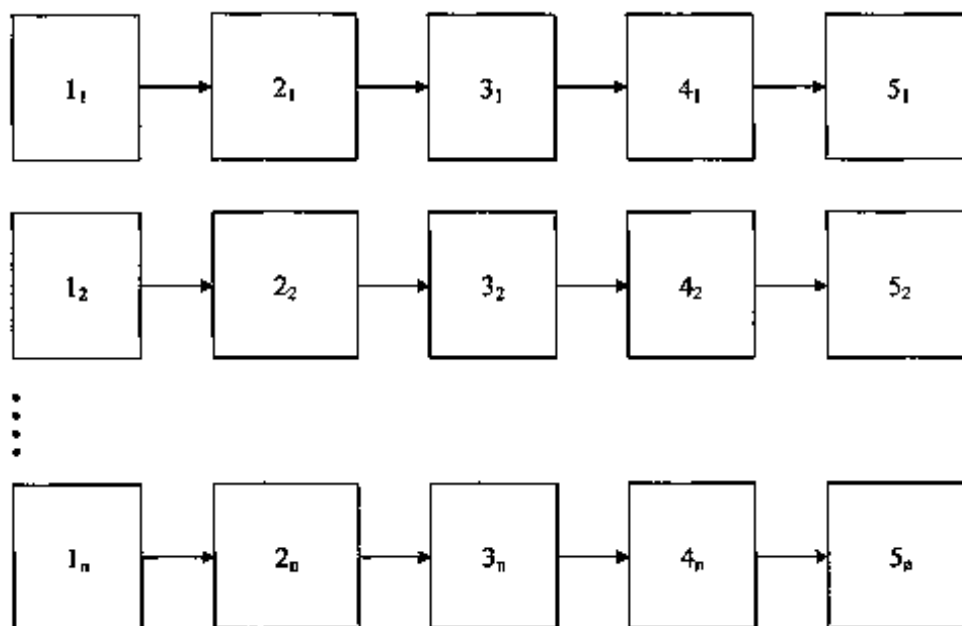
Приклад 31. До п. 1. формули винаходу. Одержання водного розчину антитіла іgA 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.

В якості активної речовини вибирають анти-А-моноканальне антитіло.

Для одержання солюбілізатора змішують Кремофор RH-40 і Кремофор EL в співвідношенні 2,0:1,0. Потім в отриману суміш кремофорів вводять Солютол HS-15 в співвідношенні 3,0:1,0. Отриману суміш нагрівають до 60°C, потім охолоджують його до 30°C і змішують із Лутролом E400 у співвідношенні 1,0:1,0.

Мольному співвідношенню антитіла іg до отриманого солюбілізатору 1,0:1,0 відповідає вагове співвідношення 1,0:20,0.

Навішення 1,0 г антитіла іgA при енергійному перемішуванні солюбілізують в 20 г солюбілізатора (до повного розчинення). При цьому одержують нанодисперсну композицію антитіла іgA, в яку поступово додають 979 мл водного розчину, в якому попередньо розведено 0,8 г парабена, 8,0 г вітаміну С і 4,4 г вітаміну В₆, при температурі 30°C енергійно перемішуючи одержують водного розчину антитіла іgA, в якому концентрація антитіла іgA дорівнює відповідно 1 мг/мл, вітаміну С - 8 мг/мл.



Фіг. 1