



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21751 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ ПРЕПАРАТУ ОНКОГЕМ

1

2

(21) u200700924

(22) 29.01.2007

(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Лулла Омар, ІН, Мальхотра Джена, ІН

(73) ЦИПЛА ЛТД, ІН

(57) 1. Спосіб приготування ін'єкційного розчину препарату, що включає перемішування гемцитабін-гідрохлориду, ацетату натрію, манітолу, який **відрізняється** тим, що збирають у чистій стерилізованій ємності задану кількість води для ін'єкцій та охолоджують її до заданої температури при безперервному барботуванні азотом, воду для ін'єкцій перемішують у чисту стерилізовану ємність під тиском з продуванням азотом, в воді розчиняють при перемішуванні задану кількість ацетату натрію до отримання прозорого розчину, після чого додають задану кількість гемцитабін-

гідрохлориду та розчиняють при перемішуванні, потім розчиняють при перемішуванні манітол до отримання прозорого розчину, одержаний розчин охолоджують до температури нижче 30 °С при безперервному барботуванні азотом, перевіряють показник рН розчину, доводять об'єм розчину до заданої порційної норми за допомогою води для ін'єкцій, розчин перемішують протягом 10 хвилин, далі розчин фільтрують, використовуючи азот під тиском 1,0-1,5 кг/см, перемішують розчин в ємність під тиском, після чого розчин два рази фільтрують крізь мембранний фільтр.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що фільтрованим розчином наповнюють попередньо стерилізовані пазирки, які частково закупорюють і піддають ліофілізації для утворення ліофілізованого продукту.

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до фармакології, і може бути застосована в лікувальних цілях при злоякісних новоутвореннях.

Відомо препарат Гемзар, до складу якого входять гемцитабін у формі гідрохлориду, допоміжні інгредієнти: манітол, натрію ацетат-тригідрат, гідрат окисну натрію та вода для ін'єкцій. Гемзар використовують для лікування злоякісних новоутворень [Компендиум. Лекарственные препараты, 1999/2000, Л-154-Л-155].

Відомо спосіб приготування розчину Гемзару для ін'єкцій, згідно з яким використовують 0,9% розчин натрію хлориду без консервантів. Для розчинення 200мг препарату у флакон додають не менше 5мл 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій, для розчинення 1г препарату - не менше 25мл. Флакони струшують до повного розчинення ліофілізованого порошку. Максимальна концентрація гемцитабіну не повинна перевищувати 40мг/мл. У розчинах з концентрацією гемцитабіну більше 40мг/мл можливо неповне розчинення. Приготований розчин гемцитабіну, що містить відповідну дозу препарату, перед введенням розчиняють достатньою кількістю 0,9% розчину натрію

хлориду для ін'єкцій для проведення в/в вливання протягом 30 хвилин. Приготований розчин прозорий, від безкольорового до світло-солом'яного кольору. Перед парентеральним введенням потрібний візуальний контроль приготованого розчину на наявність механічних домішок і зміни кольору [Справочник Видаль - 2005. Информация из справочников Видаль 2000 - Видаль 2006 для проекта E-apteka.ru ("Электронная аптека") предоставлена компанией АстраФармСервис].

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб приготування ін'єкційного розчину препарату Онкогем, який би мав високу якість.

Поставлену задачу вирішують тим, що у спосіб приготування ін'єкційного розчину препарату, який включає перемішування гемцитабін-гідрохлориду, ацетату натрію, манітолу, згідно з корисною моделлю, спочатку збирають у ємності під тиском, що зазнала попередньої стерилізації, задану кількість води для ін'єкцій та охолоджують її до заданої температури, далі в воді розчиняють при перемішуванні задану кількість тригідрат-ацетату натрію до отримання прозорого розчину, після цього додають задану кількість гемцитабін-гідрохлориду та розчиняють при перемішуванні до

(13) U

(11) 21751

(19) UA

стану прозорого розчину, потім розчиняють при перемішуванні манітол до отримання прозорого розчину, перевіряють показник рН розчину і доводять його до 2,8-3,2, використовуючи розчин 1N NaOH. На протязі всього процесу приготування продукту здійснюють продування азотом. Об'єм доводять до заданої порційної норми за допомогою води для ін'єкцій, розчин перемішують протягом 10 хвилин, після чого відбирають пробу для контролю якості, далі розчин фільтрують, використовуючи азот під тиском $1,0-1,5 \text{ кг/см}^2$, далі перемішують розчин в ємність під тиском та фільтрують два рази крізь мембранний фільтр.

Перед фільтрацією усе обладнання стерилізують.

Спосіб, що пропонується, дозволяє отримати ін'єкційний розчин препарату Онкоген високої якості.

Спосіб приготування ін'єкційного розчину препарату Онкоген здійснюють наступним чином.

Перед приготуванням ін'єкційного розчину препарату Онкоген пухирці перевіряють на наявність дефектів, знищуючи вибраковані пухирці. Перевірені пухирці миють у мийній машині. Окремо миють гумові пробки для пухирців протягом 30 хвилин у мийній машині, пропускаючи крізь пробки барботуюче стисле повітря під тиском $1,5-2,0 \text{ кг/см}^2$. Вимиті пробки витримують у чистих пакетах під повітряним ламінарним потоком. Пакети герметизують, використовуючи машини для термосклеювання, та переміщують у зону стерилізації. Стерилізацію здійснюють в автоклаві при температурі $121-124^\circ\text{C}$ протягом однієї години, після чого їх висушують при $95-115^\circ\text{C}$. Стерилізовані та висушені пробки зберігають в атмосфері повітряного ламінарного потоку у зоні наповнення.

Окремо здійснюють стерилізацію герметизувальних елементів в автоклаві протягом 30 хвилин при $121-124^\circ\text{C}$, потім зберігають у критичній зоні в атмосфері ламінарного потоку, а далі переміщують у зону герметизації до початку герметизації.

Розчин гемцитабіну фільтрують, використовуючи азот під тиском $1,0-1,5 \text{ кг/см}^2$. Пробу на утворення пухирів (при температурі кипіння) для перевірки герметичності фільтрованої установки здійснюють з використанням газоподібного азоту. При проведенні технологічного процесу тиск реалізують і відводять від входу у фільтрувальний вузол. Попередньо накопичений розчин додають в ємність для приготування продукту. Пробу на утворення пухирів повторюють у кінці фільтрувального процесу.

Далі виконують збирання стерильних компонентів пристрою для наповнення пухирців. Вихід ємності під тиском (автоклава), в якій міститься продукт, з'єднують з входом пристрою для наповнення пухирців. Збирають пристрій для закупорки. Завантажують пробки в завантажувальну лійку. Приводять у дію пристрій для наповнення та пристрій для закупорки. Перед початком наповнення пухирців перевіряють об'єм вивантаження кожного випускного насадка. Перевіряють об'єм наповнення кожного випускного насадка. У кінці операції наповнення розчин переміщують в ємність під тиском (автоклав) для зберігання продукту. Потім розчин фільтрують крізь мембранний фільтр до досягнення тиску утримання продукту. Пухирці частково закупорюють. Частково закупорені пухирці подають через мобільний ламінарний потік повітря, через цикл ліофілізації для сублімаційної сушки.

Частково закупорені пухирці завантажують на полки камери, яку зачиняють та включають пристрій для сублімаційної сушки і комп'ютер.

Після завершення циклу здійснюють контроль якості для перевірки вмісту вологи. Закупорені пухирці вивантажують в атмосфері ламінарного потоку повітря. Пухирці перевіряють і відбирають пробу для контролю якості на відповідність технічним вимогам.