

Об'єкт, що заявляється, відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується одержання лікарського розчину для ін'єкцій, який використовують в якості протипухлинного препарату.

Найбільше близьким по сукупності ознак до об'єкту, що заявляється, є обраний, як прототип, спосіб одержання розчину аймаліну. Цей спосіб включає розчинення аймаліну, як діючої лікарської речовини, у воді для ін'єкцій, додавання кислоти з наступною стабілізацією. Для підвищення розчинності і збільшення терміну збереження виготовленого розчину в розчинник додавають уретан, винну кислоту, нагрівають і вводять натрію метабісульфіт. Отриманий розчин фільтрують і розливають в ампули (див. опис винаходу до авторського свідоцтва СРСР №336024, МПК А61К27/14, Бюл. №14, 1972).

У об'єкта, що заявляється, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки: способи включають розчинення у воді для ін'єкцій діючої лікарської речовини, натрію метабісульфіту і кислоти, фільтрування отриманого розчину і розливання в ампули.

Аналіз технічних властивостей прототипу, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при використанні прототипу перешкоджають такі причини. При виготовленні протипухлинного препарату для ін'єкцій з використанням вінкристину сульфату в якості діючої лікарської речовини неможливо тільки шляхом додавання, як в прототипі, уретану, винної кислоти і натрію метабісульфіту забезпечити необхідну стабільність вінкристину сульфату протягом тривалого терміну придатності препарату і, отже, неможливо одержати нову ін'єкційну лікарську форму протипухлинної дії.

В основу способу, що заявляється, поставлено задачу створити такий спосіб виготовлення протипухлинного препарату для ін'єкцій, у якому удосконалення шляхом введення нової сукупності дій і використання нових інгредієнтів при заданому їхньому співвідношенні дозволило б при використанні способу, що заявляється, забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової ін'єкційної лікарської форми протипухлинної дії та забезпеченні стабільності препарату протягом тривалого терміну його придатності.

Спосіб виготовлення протипухлинного препарату для ін'єкцій, що заявляється, включає розчинення у воді для ін'єкцій діючої лікарської речовини, натрію метабісульфіту і кислоти, фільтрування отриманого розчину і розливання в ампули. У відповідності до способу, що заявляється, в якості діючої лікарської речовини вводять вінкристину сульфат в кількості 0,9-1,1г/л при перерахуванні на 100% вміст основної речовини, натрію метабісульфіту вводять в кількості 0,9-1,1г/л, як кислоту вводять кислоту лимонну в кількості 0,5-0,7г/л. При цьому додатково вводять спирт бензиловий в кількості 9,0-11,0г/л і пропіленгліколь в кількості 850-950г/л. Причому, спочатку у воді для ін'єкцій розчиняють вінкристину сульфат, натрію метабісульфіт і кислоту лимонну, окремо розчиняють спирт бензиловий у пропіленгліколі, потім отримані розчини змішують і водою для ін'єкцій доводять об'єм розчину до заданого.

При використанні способу, що заявляється, очікується досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової ін'єкційної лікарської форми протипухлинної дії з використанням в якості діючої лікарської речовини вінкристину сульфату та забезпеченні стабільності препарату протягом тривалого терміну його придатності.

Між суттєвими ознаками способу, що заявляється, і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок. Вінкристину сульфат - це сіль вінкристину - алкалоїду, який отримують із рослини барвінок рожевий. Ін'єкційна лікарська форма з використанням в якості діючої лікарської речовини вінкристину сульфату - протипухлинний препарат, активний відносно широкого спектра пухлин людини. Протипухлинна дія проявляється в тому, що вінкристин, зв'язуючись з мікротрубочками, гальмує утворення мітотичних веретен. У клітинах пухлини селективно пригнічує синтез ДНК і РНК шляхом гальмування ферменту РНК- полімерази. Вінкристину сульфат - це дуже нестабільна сіль вінкристину, яка розчинна в воді та швидко окислюється. Натрію метабісульфіт вводять в розчин як антиоксидант, який окислюється в першу чергу, попереджаючи окислення вінкристину сульфату. Введення натрію метабісульфіту у кількості менше, ніж 0,9г/л не в повному обсязі забезпечує попереджаючи окислення вінкристину сульфату, а введення натрію метабісульфіту у кількості більше, ніж 1,1г/л вже недоцільно. Спирт бензиловий вводять як консервант, а пропіленгліколь використовують для його розчинення перед введенням в розчин з вінкристином сульфату і як солюбілізатор. При введенні спирту бензинового в кількості 9,0-11,0г/л і пропіленгліколю в кількості 850-950г/л кількість продукту окислення вищезазначеного спирту мінімальна, а його здібність як консерванту максимальна. Введення кислоти лимонної, як буфера і консерванту, в кількості 0,5-0,7г/л забезпечує значення рН готового препарату від 3,5 до 5,5 і вінкристину сульфат при таких значеннях рН залишається в препараті стабільним протягом тривалого терміну придатності препарату. При вищезазначених концентраціях пропіленгліколю, оксидантів і значенні рН препарату вінкристину сульфат практично не окислюється протягом тривалого терміну придатності препарату.

Чисельні значення співвідношень інгредієнтів, які використовуються при виготовленні протипухлинного препарату для ін'єкцій по способу, що заявляється, отримані експериментально

У конкретному прикладі спосіб виготовлення протипухлинного препарату для ін'єкцій, що заявляється, реалізується так. Як інгредієнти використовують:

- Вінкристину сульфат (Європейська 0.01/2002:0749;
- Натрію метабісульфіт (ДФУ, вид, 1, с.420);
- Кислоту лимонну (ГОСТ 908-79 Е);
- Спирт бензиловий (ГОСТ 8751-77 ч.д.а.);
- Пропіленгліколь (ТФС 42-1594-86);
- Воду для ін'єкцій (ФС 42-2620-89).

Для виготовлення протипухлинного препарату у реактор для розчинення у воді для ін'єкцій послідовно загрузають при ретельному перемішуванні 100г вінкристину сульфату, 100г натрію метабісульфіту і 60г кислоти лимонної. В окремі ємності розчиняють 1000г спирту бензинового у 9000г пропіленгліколю. Отримані розчини ретельно змішують у реакторі і водою для ін'єкцій доводять об'єм препарату до 100л, забезпечуючи при рН розчину від 3,5 до 5,5 таке співвідношення інгредієнтів:

- Вінкристину сульфату - 1,0г/л (при перерахуванні на 100% вміст основної речовини);
- Натрію метабісульфіту - 1,0г/л;
- Кислоти лимонної - 0,6г/л;
- Спирту бензилового - 10,0г/л;
- Пропіленгліколю - 900г/л;
- Води для ін'єкцій - до 100л.

Отриманий розчин фільтрують і розливають по 1мл у ампули, котрі запаюють. Отриманий протипухлинний препарат Вінкристину сульфат, розчин для ін'єкцій 0,1% - це безбарвна чи зі злегка жовтуватим відтінком, прозора рідина. Склад препарату в ампулі:

- Вінкристину сульфату - 0,0010г (при перерахуванні на 100% вміст основної речовини);
- Натрію метабісульфіту - 0,0010г;
- Кислоти лимонної - 0,0006г;
- Спирту бензилового - 0,0100г;
- Пропіленгліколю - 0,9000г;
- Вода для ін'єкцій - до 1мл.

Термін придатності препарату - 2 роки, протягом яких вінкристину сульфат залишається стабільним у розчині для ін'єкцій.

При використанні способу, що заявляється, досягається технічний результат, що полягає в одержанні нової ін'єкційної лікарської форми протипухлинної дії з використанням в якості діючої лікарської речовини вінкристину сульфату та забезпеченні стабільності препарату протягом тривалого терміну придатності.