



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39607 (13) A

(51) 7 A61K9/08, A61P11/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
авансника  
патенту

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ РОЗЧИНУ ІЗОСОРБІДУ ДІНІТРАТУ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

(21) 2000116237

(22) 03 11 2000

(24) 15 06 2001

(46) 15 08 2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Шевцов Геннадій Миколайович, Жебровська  
Філя Іванівна, Борщевська Марина Іллінічна, Жи-  
лесв Володимир Тимофійович(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАР-  
МАК"(57) 1 Спосіб одержання ізосорбиду динітрату для  
ін'єкцій, що містить 0,1% субстанції ізосорбиду  
динітрату та 0,9% субстанції натрію хлориду, шля-  
хом змішування субстанцій з водою для ін'єкцій,  
перемішуванням, витримки нагрітого розчину, які  
супроводжуються перемішуванням, стерилізую-  
чого фільтрування, розливу в ампули та наступної  
термічної стерилізації при температурі 100-110°C

протягом 25-30 хвилин, який відрізняється тим,  
що змішування обох субстанцій з водою для  
ін'єкцій проводять одночасно, використовують во-  
ду для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 85-90°C,  
після чого розчин перемішують при цій темпера-  
турі протягом 10-20 хвилин, проводять додавання  
води для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 85-  
90°C, та витримують при цій температурі протягом  
45-60 хвилин, а охолодження перед фільтру-  
ванням проводять до 60-65°C при перемішуванні

2 Спосіб по п. 1 який відрізняється тим, що міс-  
тить змішування субстанцій ізосорбиду динітрату  
та натрію хлориду з водою для ін'єкцій при співвід-  
ношенні їх масових частин 1 : 9 (250-300), а дода-  
вання води проводять до співвідношення їх масо-  
вих частин 1 : 9 1000

Винахід відноситься до одержання фарма-  
цевтичних препаратів, зокрема до удосконалення  
способу одержання рідкої лікарської форми і може  
бути використаний на фармацевтичних під-  
приємствах, які виробляють розчини ізосорбиду ди-  
нітрату для ін'єкцій

Розчин ізосорбиду динітрату для ін'єкцій ви-  
користовується як антиангінний засіб. Субстан-  
ція препарату має низьку розчинність у воді, тому  
її перенасичений розчин вміщує тільки 0,1%  
ізосорбиду динітрату, для ізотоничності якого до  
розчину додають допоміжну речовину - натрію  
хлорид

Відомий спосіб одержання розчину ізосорбі-  
ду динітрату для ін'єкцій, що вміщує 0,1% ізосорбі-  
ду динітрату, 0,9% натрію хлориду, шляхом по-  
переднього приготування водного розчину натрію  
хлориду змішуванням сухого натрію хлориду з во-  
дою та наступного перемішування розчину про-  
тягом 15 хвилин додавання сухого ізосорбиду ди-  
нітрату та послідовного нагрівання розчину до 40-  
45°C та витримки при цій температурі протягом 10-  
20 хвилин, нагріву до 50-55°C та витримування  
протягом 15-25 хвилин нагрівання до 60-70°C з  
витримуванням протягом 10-20 хвилин. Етапи нагрі-  
вання та витримування супроводжують перемі-  
шуванням. Після нагрівання та витримування роз-

чин охолоджують до 20°C, проводять його стерилі-  
зуюче фільтрування, розливають в ампули і про-  
водять термічну стерилізацію при 100°C протягом  
30 хвилин, або 120°C протягом 20 хвилин. Час  
здійснення способу становив години 50 хвилин  
(авт. свід. НРБ № 67105)

Одержаний відомим способом розчин із-  
за недосконалості послідовності технологічних етапів  
розчинення, недостатньо високих температур його  
проведення та різкого охолодження перед фільтру-  
ванням не дозволяє забезпечити стабільності  
розчину як на технологічних етапах, так і в процесі  
зберігання ампул

В основу винаходу поставлено задачу роз-  
робки способу одержання розчину ізосорбиду ди-  
нітрату для ін'єкцій, який, шляхом зміни послідов-  
ності, температурного та часового режиму про-  
ведення операцій, дозволив би забезпечити ста-  
більність розчину на технологічних етапах та в  
процесі зберігання готового продукту

Задача вирішується способом одержання  
ізосорбиду динітрату для ін'єкцій, що вміщує 0,1%  
субстанції ізосорбиду динітрату, та 0,9% субстанції  
натрію хлориду, шляхом змішування субстанцій з  
водою для ін'єкцій, перемішуванням, витримки нагрі-  
того розчину, які супроводжуються перемішуван-  
ням, стерилізуючого фільтрування, розливу в ам-

(19) UA (11) 39607 (13) A

пули та наступної термічної стерилізації при температурі 100-110°C протягом 25-30 хвилин, а якщо, відповідно до винаходу, змішування обох субстанцій з водою для ін'єкцій проводять одночасно, використовують воду для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 85-90°C, після чого розчин перемішують при цій температурі протягом 10-20 хвилин, проводять додавання води для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 85-90°C та витримують при цій температурі протягом 45-60 хвилин, а охолодження перед фільтруванням проводять до 60-65°C при перемішуванні.

Спосіб містить змішування субстанцій ізосорбиду динітрату та натрію хлориду з водою для ін'єкцій при співвідношенні їх масових частин - 1:9:(250-300), а додавання води проводять до співвідношення їх масових частин - 1:9:1000.

Розроблений спосіб дозволяє стабілізувати перенасичений розчин ізосорбиду динітрату і, як слідство, уникнути кристалізації розчину на технологічних етапах та подовжити термін зберігання готового продукту.

**Приклад 1.** В реактор з мішалкою завантажували 18г натрію хлориду, 2 г ізосорбиду динітрату і 500 мл води для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 90°C, перемішували суміш протягом 20 хвилин і додавали 1500 мл води для ін'єкцій нагрітої до 90°C. Одержаний розчин витримували при температурі 90°C протягом 60 хвилин при перемішуванні, охолоджували до 65 °C і проводили стерилізуюче фільтрування через фільтр з діаметром

пор 0,22 мкм. Фільтрат розливали в ампули по 10 мл і стерилізували при 100°C протягом 30 хвилин.

**Приклад 2.** В реактор з мішалкою завантажували 18г натрію хлориду, 2 г ізосорбиду динітрату і 500 мл води для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 90°C, перемішували суміш протягом 20 хвилин і додавали 1500 мл води для ін'єкцій нагрітої до 90°C. Одержаний розчин витримували при температурі 90°C протягом 45 хвилин при перемішуванні, охолоджували до 65°C і проводили стерилізуюче фільтрування через фільтр з діаметром пор 0,22 мкм. Фільтрат розливали в ампули по 10 мл і стерилізували при 100°C протягом 30 хвилин.

**Приклад 3.** В реактор з мішалкою завантажували 18 г натрію хлориду, 2 г ізосорбиду динітрату і 600 мл води для ін'єкцій підігрітої до 85°C, перемішували суміш протягом 10 хвилин і додавали 1400 мл води для ін'єкцій, що попередньо нагріта до 85°C. Одержаний розчин витримували при температурі 85°C протягом 50 хвилин при перемішуванні, охолоджували до 60°C і проводили стерилізуюче фільтрування через фільтр з діаметром пор 0,22 мкм. Фільтрат розливали в ампули по 10 мл і стерилізували при 110°C протягом 25 хвилин.

В таблиці 1 наведені дані про стабільність розчину, який одержаний по способу, що заявляється у порівнянні з розчином по прототипу.

Вид способу	Час до випадання кристалів після етапу фільтрування	Час зберігання готового продукту
По авт. св. НРБ №67105	15 хвилин	3 роки (при зберіганні можливе випадання кристалів)
Спосіб, що заявляється	7 діб	5 років

Експериментальні дослідження процесу розчинення ізосорбиду динітрату показали, що попереднє і одночасне розчинення субстанцій ізосорбиду динітрату та натрію хлориду в частині воді, що необхідна, з подальшим розбавленням концентрованого розчину та його витримка забезпечує умови для стабілізації перенасиченого розчину ізосорбиду динітрату.

Температурний режим нагріву води для ін'єкцій та витримування розчину підібраний експериментально. При температурі витримки, що нижча за 85°C одержуваний розчин нестабільний. При температурі витримки, що вища за 90°C, в розчині з'являються продукти розпаду ізосорбиду динітрату.

Час витримки 45-60 хвилин установлено також шляхом експерименту. При проведенні витримування менше як за 45 хвилин, одержаний розчин нестабільний уже перед фільтруванням. В ви-

падку збільшення часу витримки, більше як 60 хвилин, спостерігається утворення продуктів розпаду ізосорбиду динітрату в готовому продукті. Режим термічної стерилізації - 100-110°C протягом 25-30 хвилин - відомий і відповідає пом'якшеним умовам стерилізації, які не приводять до розпаду ізосорбиду динітрату в готовому продукті.

Співвідношення кількості води для попереднього розчинення субстанцій та кількості води, що додається, було встановлено експериментально.

Таким чином, спосіб одержання розчину ізосорбиду динітрату, що заявляється, дозволяє одержати розчин стабільний на етапах технологічного процесу та підвищити стабільність розчину в процесі зберігання. Крім того, досягається скорочення часу проведення процесу приготування розчину до 1 години 40 хвилин.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03