



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 4014

(13) U

(51) 7 A61P27/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО І АНТИАЛЕРГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

1

2

(21) 20040503662

(22) 17.05.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Комісаренко Сергій Миколайович, Загорій Гліб Володимирович, Пуртов Олексій Вікторович, Ковальова Алла Михайлівна, Георгієвський Геннадій Вікторович, Момот Віталій Миколайович, Комісаренко Андрій Миколайович

(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(57) Спосіб приготування протизапального, антиалергічного і імуносупресивного препарату для ін'єкцій, що включає розчинення у воді для ін'єкцій діючої лікарської речовини і допоміжних речовин, фільтрування отриманого розчину й розливання в ампули, який **відрізняється** тим, що як діючу лі-

карську речовину вводять дексаметазон натрію фосфат у кількості 3,6-4,4 г/л у перерахуванні на суху речовину, як допоміжні речовини вводять динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти в кількості 0,045-0,055 г/л, як консервант вводять ніпагін в кількості 0,765-0,935 г/л і пропіл парагідроксибензоату в кількості 0,134-0,164 г/л або бензиловий спирт в кількості 8-12 г/л, як солюбілізатор вводять гліцерин або пропіленгліколь або їх суміш у кількості 20-80 г/л, додатково вводять буферний розчин для забезпечення рН препарату від 7,0 до 8,5, причому спочатку у воді для ін'єкцій розчиняють консервант, солюбілізатор, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, буферний розчин і потім вводять дексаметазон натрію фосфат.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується одержання лікарського розчину для ін'єкцій, що використовують в якості протизапального, антиалергічного і імуносупресивного препарату.

Найбільш 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 А 61К 27/14, 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 і допоміжних речовин, 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 протизапального, антиалергічного і імуносупресивного препарату для ін'єкцій з використанням дексаметазону натрію фосфат в якості діючої лікар-

ської речовини неможливо тільки шляхом додавання, як в прототипі, уретану, винної кислоти і натрію метабісульфіту забезпечити необхідну стабільність дексаметазону натрію фосфат протягом тривалого терміну придатності препарату і, отже, неможливо одержати нову ін'єкційну лікарську форму протизапальної, антиалергічної і імуносупресивної дії.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу створити такий Спосіб приготування протизапального, антиалергічного і імуносупресивного препарату для ін'єкцій, у якому удосконалення шляхом введення нової сукупності дії і використання нових інгредієнтів при заданому їхньому співвідношенні дозволило б при використанні цього способу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової ін'єкційної лікарської форми протизапальної, антиалергічної і імуносупресивної дії та забезпеченні стабільності препарату протягом тривалого терміну придатності.

Спосіб приготування протизапального, антиалергічного і імуносупресивного препарату для ін'єкцій, що заявляється, включає розчинення у воді для ін'єкцій діючої лікарської речовини і допоміжних речовин, фільтрування отриманого розчину і розливання в ампули. При цьому у якості діючої лікарської речовини вводять дексаметазон натрію фосфат у кількості 3,6-4,4 г/л у перерахуванні на суху речовину. Як допоміжні речовини вводять: динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти в кількості 0,045-0,055

(13) U

(11) 4014

(19) UA

г/л, як консервант вводять ніпагін в кількості 0,765-0,935 г/л і пропіл парагідроксибензоату в кількості 0,134-0,164 г/л або бензиловий спирт в кількості 8-12 г/л, як солубілізатор вводять гліцерин або пропіленгліколь або їхню суміш у кількості 20-80 г/л, додатково вводять буферний розчин для забезпечення рН препарату від 7,0 до 8,5. Причому спочатку у воді для ін'єкцій розчиняють консервант, солубілізатор, динатрієву сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти, буферний розчин і тільки потім вводять дексаметазон натрію фосфат. Як буферний розчин для забезпечення кислотності препарату рН в межах від 7,0 до 8,5 можна використати фосфатний буфер або кожний інший.

При використанні способу, що заявляється, очікується досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової ін'єкційної лікарської форми протизапальної, антиалергічної і імуносупресивної дії та забезпеченні стабільності препарату протягом тривалого терміну придатності.

Між суттєвими ознаками способу, що заявляється, і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок. Дексаметазон натрію фосфат - дуже гіроскопічний білий порошок, який легко розчинний у воді, помірно розчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі. Через якийсь час після розчинення дексаметазону натрію фосфат у воді утворюються продукти гідролізу цієї натрієвої солі, такі як дексаметазон основи і дексаметазон фосфату. Це приводить до утворення в розчині механічних домішок і зниженню стабільності препарату протягом його терміну придатності. Введення в розчин динатрієвої солі етилендіамін тетраоцтової кислоти в кількості 0,045-0,055 г/л не дозволяє утворюватися комплексу фосфатів дексаметазону, які не розчинні у воді, тому що цей комплексуєтворювач створює водорозчинні комплекси із полівалентними металами. Введення в розчин як солубілізатора гліцерину або пропіленгліколю або їхньої суміші в кількості 20-80 г/л поліпшує розчинність дексаметазону натрію фосфат і не дозволяє продуктам гідролізу цієї натрієвої солі створювати центри кристалізації для дексаметазон основи і дексаметазон фосфату. Введення в розчин як консерванту ніпагін у кількості 0,765-0,935 г/л і пропіл парагідроксибензоату в кількості 0,134-0,164 г/л або бензинового спирту в кількості 8-12 г/л і введення буферного розчину для забезпечення рН препарату від 7,0 до 8,5, що відповідає кислотності дексаметазону натрію фосфат, перешкоджає змінюванню діючої речовини, її гідролізу та утворенню механічних домішок протягом тривалого терміну придатності препарату. Чисельні значення співвідношень інгредієнтів, які використовуються при виготовленні препарату для ін'єкцій по способу, що заявляється, отримані експериментально.

У конкретному прикладі спосіб приготування протизапального, антиалергічного і імуносупресивного

го препарату для ін'єкцій, що заявляється, реалізується так. У якості інгредієнтів використовують:

- Дексаметазон натрію фосфат (Європейська Ф., 1998);
- Пропіленгліколь (Європейська Ф., 1998);
- Гліцерин (Європейська Ф., 1998);
- Динатрієву сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти (ФС 42У-2-37-95);
- Фосфатний буферний розчин (рН 7,5);
- Ніпагін (НД 42-7043-97);
- Пропіл парагідроксибензоату (Європейська Ф., 1998);
- Воду для ін'єкцій (ФС 42-2620-89).

Для виготовлення протизапального, антиалергічного і імуносупресивного препарату для ін'єкцій у реактор для розчинення у воді для ін'єкцій послідовно завантажують при ретельному перемішуванні і нагріванні 85 г ніпагін і 14,9 г пропіл парагідроксибензоату. Потім додають 5 г динатрієвої солі етилендіамін тетраоцтової кислоти, 50 л фосфатного буферного розчину і в останню чергу вводять 400 г дексаметазону натрію фосфат. Усе ретельно перемішують і доводять водою для ін'єкцій об'єм препарату до 100 л, забезпечуючи при рН розчину від 7,0 до 8,5 такий склад препарату:

- Дексаметазону натрію фосфат - 4,0 г/л;
- Пропіленгліколю - 50 г/л;
- Гліцерину - 25 г/л;
- Динатрієва сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти - 0,05 г/л;
- Фосфатний буферний розчин - 50 л;
- Ніпагін - 0,85 г/л;
- Пропіл парагідроксибензоату - 0,149 г/л;
- Вода для ін'єкцій - до 100 л.

Отриманий розчин фільтрують і розливають по 1 мл у ампули, котрі запаюють. Отриманий протизапальний, антиалергічний і імуносупресивний препарат Дексаметазон 0,4% розчин для ін'єкцій - це безбарвна, прозора рідина. Склад препарату в ампулі:

- Дексаметазону натрію фосфат - 0,004 г;
- Пропіленгліколю - 0,05 г;
- Гліцерину - 0,025 г;
- Динатрієва сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти - 0,00005 г;
- Фосфатний буферний розчин - 0,5 мл;
- Ніпагін - 0,00085 г;
- Пропіл парагідроксибензоату - 0,000149 г;
- Вода для ін'єкцій - до 1 мл.

Термін придатності препарату - 3 роки, протягом яких розчин для ін'єкцій залишається стабільним.

При використанні способу, що заявляється, досягається технічний результат, який полягає в одержанні нової ін'єкційної лікарської форми протизапальної, антиалергічної і імуносупресивної дії з використанням в якості діючої лікарської речовини Дексаметазону натрію фосфат та забезпеченні стабільності препарату протягом тривалого терміну придатності.