



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25318 (13) C2

(51) 7 A61K9/08

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

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ РОЗЧИНУ ГІФЛАРИНУ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

(21) 97031193

(22) 18 03 1997

(24) 15 10 2001

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Затула Євгенія Іванівна, Науменок Людмила Григорівна, Шевченко Ірина Василівна, Бігунова Наталія Власівна, Васильєва Людмила Миколаївна, Левашова Ірина Георгіївна, Жданова Валентина Петрівна, Точкова Тетяна Володимирівна

(73) Державний науковий центр лікарських засобів, Закрите акціонерне товариство "Фармацевтична фірма "Дарниця"

(56) Временные межреспубликанские технические условия на раствор 1% гиперозида

(57) Способ получения раствора гифларина для инъекций путем растворения активного вещества в водном растворе тетрабората натрия, фильтрации, стерилизации раствора, отличающийся тем, что гифларин растворяют при температуре 85–95°C в смеси растворителей воды и пропиленгликоля, содержащей дополнительно сорбит и трилон Б при следующем соотношении компонентов гифларин (тетраборат натрия сорбит пропиленгликоль трилон Б) – 1 (0,9 2 8 0,005) – (1,1 4 12 0,015), при pH 5,3–6,3

Изобретение относится к медицинской промышленности и касается способа получения инъекционных лекарственных препаратов

Известны лекарственные препараты, применяемые для уменьшения образования или задержки конечных продуктов белкового обмена

Активное снижение процессов белкового катаболизма при почечной недостаточности в настоящее время достигается применением анаболических гормонов, среди которых наиболее широко используется тестостерон пропионат и его производные. Однако, применение этих средств, наряду с положительным влиянием на белковый метаболизм, нередко приводит к развитию у больных ряда серьезных побочных явлений, таких как специфическое андрогенное действие у женщин и детей, внутрипочечных холестаз, усиление отеков и др.

Наиболее близким является способ приготовления 1% гифларина (гиперозида) "Временные межреспубликанские технические условия на раствор 1% гиперозида. Способ осуществляется следующим образом: натрия тетраборат, борную кислоту и глюкозу растворяют в воде для инъекций. В полученном растворе при температуре 80–90°C растворяют гиперозид. Раствор выдерживают при температуре 5–10°C в течение 3 часов, фильтруют через тальковый фильтр, затем через фильтр ХНИХФИ, разливают в ампулы по 2 мл. Ампулы стерилизуют при температуре 100°C 30 минут.

К причинам, препятствующим достижению технического результата в прототипе является то, что 1% гифларин в процессе хранения не выдерживает установленных сроков хранения (срок годности препарата 1 год), в растворе появляется хлопьевидная взвесь, раствор не соответствует нормативно-технической документации.

В основу изобретения положена задача, которая заключается в разработке такой технологии, при осуществлении технологических параметров которой обеспечивается получение стабильной инъекционной лекарственной формы, выдерживающей длительное хранение (2 года).

Поставленная задача решается тем, что гифларин растворяют при температуре 85–95°C в смеси растворителей воды и пропиленгликоля, содержащей дополнительно сорбит и трилон Б при следующем соотношении компонентов: гифларин (тетраборат натрия сорбит пропиленгликоль трилон Б) – 1 (0,9 2 8 0,005) – (1,1 4 12 0,015), при pH 5,3–6,3.

Технический результат, получаемый при осуществлении заявляемого изобретения, заключается в том, что предлагаемая технология получения 1% раствора гифларина обеспечивает стабильность данного препарата в течение 2 лет.

Примеры осуществления способа

Пример 1 В термостойкий стакан помещают 750 мл воды для инъекций, нагревают до 85°C при перемешивании добавляют 9 г натрия тетрабората, 20 г сорбита, 80 г пропиленгликоля,

0,05 г трилона В и 10 г гифларина, все тщательно перемешивают. После полного растворения всех ингредиентов доводят объем раствора водой до 1 л, pH раствора 5,3. Раствор фильтруют на нутч-филт্রে, поры фильтрующего материала предварительно забивают тальком и затем фильтруют на установке "Millipore". Чистый от механических включений раствор разливают в ампулы по 2 мл и стерилизуют при температуре 100°C 30 минут.

Пример 2. В термостойкий стакан помещают 750 мл воды для инъекций, нагревают до 90°C, при перемешивании добавляют 10 г натрия тетрабората, 30 г сорбита, 100 г пропиленгликоля, 0,1 г трилона В и 10 г гифларина. Тщательно все перемешивают. После растворения всех ингредиентов доводят объем раствора водой до 1 л, pH раствора 5,7. Раствор фильтруют на нутч-филт্রে, поры фильтрующего материала предварительно забивают тальком и затем фильтруют на установке типа "Millipore". Чистый от механических включений раствор разливают в ампулы по 2 мл, стерилизуют при температуре 100°C 30 минут.

Пример 3. В термостойкий стакан помещают 750 мл воды для инъекций, нагревают до 95°C, при перемешивании добавляют 11 г натрия тетрабората, 40 г сорбита, 120 г пропиленгликоля, 0,15 г трилона В и 10 г гифларина. Тщательно все перемешивают. После полного растворения всех ингредиентов доводят объем водой до 1 л, pH раствора 6,3. Раствор фильтруют на нутч-филт্রে, поры фильтрующего материала предварительно забивают тальком и затем фильтруют на установке типа "Millipore". Чистый от механических включений раствор разливают в ампулы по 2 мл, стерилизуют при температуре 100°C 30 минут.

Пример 4. Осуществляют аналогично примеру 1 со следующими соотношениями ингредиентов, в граммах на 1 л раствора:

гифларина	натрия тетрабората	10	7
гифларина	сорбита	10	0
гифларина	пропиленгликоля	10	40
гифларина	трилона В	10	0,03
pH раствора		7,0	

Экспериментальные данные приведены в таблице 1.

Пример 5. Осуществляют аналогично примеру 1 со следующими соотношениями ингредиентов, в граммах на 1 л раствора:

гифларина	натрия тетрабората	10	13
гифларина	сорбита	10	6
гифларина	пропиленгликоля	10	160
гифларина	трилона В	10	0,17
pH раствора		4,7	

Экспериментальные данные приведены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1 и как показали результаты эксперимента, растворы приготовленные по предлагаемому способу остаются желтыми после стерилизации и при длительном хранении (2 года), в то время, как контрольные растворы, приготовленные по известному способу, меняли окраску через 10 месяцев.

Из данных таблицы 1 видно, что соотношение гифларин натрия тетраборат 1 : 1 является оптимальным, 1 : 0,9 – минимальным, 1 : 1,1 – максимальным. При соотношении 1 : 0,8 гифларин выпадает в осадок, а при соотношении 1 : 1,2 избыток тетрабората натрия.

Данные таблицы 1 показывают, что соотношение гифларина сорбита 1 : 3 является оптимальным, 1 : 2 – минимальным, 1 : 4 – максимальным. При соотношении 1 : 1 pH раствора 6,8, цвет раствора меняется до оранжевого, количественное содержание падает на 8 и более %. Соотношение 1 : 6 является нецелесообразным, так как выбранное оптимальное соотношение достаточно для получения истинного раствора.

Данные таблицы 1 показывают, что соотношение гифларин пропиленгликоль 1 : 10 является оптимальным, 1 : 8 – минимальным, 1 : 12 – максимальным. При соотношении 1 : 6 количество пропиленгликоля недостаточно, чтобы предотвратить возможную агрегацию частиц в растворе. Соотношение 1 : 14 является нецелесообразным, так как выбранное оптимальное соотношение является достаточным для получения истинного раствора.

Выбранные компоненты и их соотношение являются оптимальными для получения данного раствора. Использование борной кислоты, заложенной в прототипе, является нежелательным, так как она не используется в детской практике. Вместо глюкозы для создания изотоничности раствора используют сорбит. Использование сорбита позволяет корректировать pH. При ранее выбранном pH 6,5–7,5 раствор является нестабильным, после 12 месяцев хранения меняется цвет на ярко-оранжевый, может выпадать хлопьевидный осадок. Трилон В введен в раствор для связывания металлов, которые способствуют окислению субстанции гифларина.

Стабильность растворов по предлагаемому способу проверена в условиях стерилизации, а также при длительном хранении и методом ускоренного старения. До и после стерилизации, а также в процессе ускоренного старения проводился контроль цветности раствора, количественного содержания гифларина и значений pH раствора.

Для осуществления способа использованы продукты, выпускаемые промышленностью:

- 1 Гифларин (ВФС 42У)
- 2 Натрия тетраборат (ГОСТ 4199–76, х ч)
- 3 Сорбит пищевой гранулированный (ТУ 64–5–17–86) или сорбит очищенный сгущенный (ТУ 64–5–38–81)
- 4 Пропиленгликоль (ВФС 42–1594–86 или ТУ 6–09–2434–81)
- 5 Трилон Б (ФС 42–2136–84 или ГОСТ 10652–73)

Полученный по предлагаемому способу препарат находится на клинических испытаниях. Препарат намечен к внедрению на фармфирме "Дарница" в 1996 г.

Таблица 1

**Зависимость показателей качества 1% раствора гифларина для инъекций
от технологических параметров и соотношения ингредиентов**

Соотношение гифларина и натрия тетрабората	1 0,7	1 0,8	1 0,9	1 1	1 1,1	1 1,2	1 1,3
Соотношение гифларина и сорбита	1 0	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6
Соотношение гифларина и пропиленгликоля	1 4	1 6	1 8	1 10	1 12	1 14	1 16
Соотношение гифларина и трилона В	1 0,003	1 0,004	1 0,005	1 0,01	1 0,015	1 0,016	1 0,017
pH полученного раствора	7,0	6,8	6,3	5,7	5,3	5,0	4,7
Окраска полученного раствора	темно-оранж	оранж	желт	желт	желт	слабо желт	слабо желт
Наличие осадка в растворе	+	+	-	-	-	-	-
Количественное содержание гифларина, %	0,93	0,94	0,95	1	1,05	0,96	0,93
Срок хранения в месяцах	12*	20	24	24	24	20	20

* Уже после 10 месяцев хранения окраска препарата усиливается до ярко-оранжевой и количественное содержание основного вещества снижается на 7%

Таблица 2

**Сравнительная таблица процесса приготовления 1% раствора гифларина по
предлагаемому способу и прототипу**

№№ п.п.	Технологические приемы	По прототипу	По предлагаемому способу
1	Смешивание компонентов	Гифларин 10 г Натрия тетраборат 5 г Борная кислота 5 г Глюкоза 9,5 г Вода для инъекций до 1 л	Гифларин 10 г Натрия тетраборат 10 г Сорбит 30 г Пропиленгликоль 100г Тривола В 0,1г Вода для инъекций до 1 л
2	Нагревание	80–90°C	85–95°C
3	Охлаждение	Раствор выдерживают при температуре 5–10°C 3 час	–
4	Предварительная фильтрация	Через тальковый фильтр	Через тальковый фильтр
5	Фильтрация	Фильтр ХНИХФИ (тканевой)	Фильтр типа "Millipore" (мембранный)
6	Температура и время стерилизации	100°C – 30 минут	100°C – 30 минут

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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