



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32117 (13) C2

(51) 6 A61K31/4164, C07D233/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІН'ЕКЦІЙНОГО ЗАСОБУ "ДИФЕНАТ", ЩО МАЄ ПРОТИСУДОМНУ ТА АНТИ-АРИТМІЧНУ ДІЮ**

1

2

(21) 98126877

(22) 25 12 1998

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Затула Євгенія Іванівна, Бігунова Наталія Власівна, Шевченко Ірина Василівна, Науменок Людмила Григорівна, Алмакаєва Людмила Григорівна, Підпрудников Юрій Васильович

(73) Державний науковий центр лікарських засобів

(56) 1 US, 4642316, A61K 31/415, 10 02 1987

2 US, 4163058, A61K 31/415, C07D 233/74, 31 07 1979

3 US, 3749779, A61K 25/00, 31 07 1973

4 EP, 0212853, A61K 31/415, 04 03 1987

5. British Pharmacopoeia, 1988, Vol II, P 836

(57) Спосіб одержання ін'єкційного засобу, що має протисудомну та антиаритмічну дію, який включає розчинення вихідних компонентів у воді для ін'єкцій, додавання до розчину решти компонентів, фільтрацію розчину з подальшим його ампулюванням, який відрізняється тим, що як вихідні компоненти використовують 5,5-дифенілгліцантоїн, гідроокис натрію та трилон Б, додають до розчину пропіленгліколь та сорбіт, а воду для ін'єкцій перед розчиненням нагрівають до 70-80°C

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання ін'єкційних засобів, що мають протисудомну та антиаритмічну дію.

Відомий спосіб одержання ін'єкційного засобу "Аспаркам", що має антиаритмічну активність, який включає насичення води для ін'єкцій інертним газом, нагрівання її до 60°C з подальшим розчиненням відповідних кількостей DL-аспарaginної кислоти, магнію оксиду, калію гідрооксиду та сорбіту. Отриману суміш нагрівають до 100 – 102°C та витримують протягом 10 – 20 хвилин, після чого охолоджують до 70°C при pH 6,4 – 6,5 і доводять водою для ін'єкцій до необхідного об'єму. Отриманий розчин обробляють активним вугіллям, фільтрують через друк-фільтр, після чого насичують інертним газом протягом 20 хвилин і знову фільтрують. Очищений від механічних включень розчин розливають в ампули і стерилізують в автоклаві при 120°C протягом 8 хвилин під тиском текучого пару 1,1 атм.

Відомий спосіб одержання ін'єкційного розчину натрієвої солі 5,5-дифенілгліцантоїну (фенітоїну), що має протисудомну, протиепілептичну та антиаритмічну дію. Спосіб здійснюють таким чином: 50% розчин гідрооксиду холіну розводять до 10%, знебарвлюють активованим вугіллям і фільтрують, після чого до 1,25г натрію фенітоїну додають 6,1мл 10% розчину гідрооксиду холіну. Отриману

суміш розводять до 20мл водою для ін'єкцій при перемішуванні або шляхом обробки ультразвуком до повного розчинення твердих частинок. Отриманий розчин доводять до pH 11,8 – 12,0 концентрованою хлористоводневою кислотою і розводять водою для ін'єкцій до 25мл.

Відомі способи одержання лікарського засобу на основі похідних 5,5-дифенілгліцантоїну у формі таблеток, капсул, супозиторіїв, ін'єкційних розчинів.

Відомий спосіб одержання ін'єкційного розчину натрію дифенілгліцантоїну, що включає приготування суміші з 800мл пропіленгліколю, 100мл води та 105мл 95% етилового спирту, в яку потім додають 125г натрію дифенілгліцантоїну та пропіленгліколь до 1л.

Відомий спосіб одержання ін'єкційного розчину натрію фенітоїну, що включає розчинення 100г полівинілпіролідіду в 750г води при 40 – 45°C, охолодження отриманої суміші та введення до неї 10мл 1 N розчину натрію гідрооксиду, після чого додають 50г натрію фенітоїну при pH 12,2, доводять розчин водою для ін'єкцій, проводять стерилізаційну фільтрацію і розливають в ампули в тоці азоту.

Найбільш близьким до заявленого є спосіб, що включає приготування розчину пропіленгліколю (37 – 43%) та етилового спирту (9 – 11%) в воді для ін'єкцій, в якій потім розчиняють фенітоїн (на-

(13) C2

(11) 32117

(19) UA

трієву сіль 5,5-дифенілпдантину) Отриманий розчин фільтрують методом стерильної фільтрації і розливають в ампули по 5мл.

До недоліків прототипу та аналогів слід віднести те, що при їх здійсненні неможливо одержати в єдиному технологічному циклі і субстанцію активної речовини, і його лікарську форму у вигляді розчину для ін'єкцій, забезпечивши при цьому нескладність та малий термін проведення процесу, а також стабільність та безпечність засобу в процесі його виробництва, зберігання та застосування.

В основу винаходу поставлено завдання створення такого способу одержання протисудомного та антиаритмічного засобу, при здійсненні якого стало б можливим одержання в єдиному технологічному циклі і субстанції активної речовини, і її лікарської форми у вигляді розчину для ін'єкцій, забезпечивши при цьому нескладність та малий термін проведення процесу, а також стабільність та безпечність засобу з процесі його виробництва, зберігання та застосування.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання ін'єкційного засобу, що має протисудомну та антиаритмічну дію, який включає розчинення вихідних компонентів в воді для ін'єкцій, додавання до розчину решти компонентів, фільтрацію розчину з подальшим його ампулюванням, у відповідності з винаходом як вихідні компоненти використовують 5,5-дифенілпдантин, натрію гідроокис та трилон Б, додають до розчину пропіленгліколь та сорбіт, а воду для ін'єкцій перед розчиненням нагрівають до 70 – 80°C.

Технічний результат, який одержують при здійсненні винаходу, полягає у спрощенні способу та малому терміні його проведення за рахунок здійснення процесу одержання субстанції та її лікарської форми в єдиному технологічному циклі, одночасно забезпечуючи при цьому стабільність та безпечність засобу в процесі його виробництва, зберігання та застосування.

В лікарському засобі "Дифенат", який одержують по заявленому способу, як активну речовину використовують натрієву сіль 5,5-дифенілпдантину. Засоби, створені на основі цієї речовини, відносяться до найбільш розповсюджених в СНД та за кордоном протиепілептичних засобів. Останнім часом коло традиційних показань для них значно поширилось внаслідок виявлення антиаритмічної активності, антидепресантної, седативної та снотворної дії, психотерапевтичного ефекту, властивості зменшувати інтенсивність головного болю, запобігати нападам мігрені та інше.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1 В реактор заливають 50,0л води для ін'єкцій, яку нагрівають до 75°C. В нагріту воду додають 5,5-дифенілпдантин (2,01кг), трилон Б (0,01кг) та натрію гідроокис (0,3434кг), після чого одержаний розчин перемішують, а потім додають пропіленгліколь (5,5555кг) та сорбіт (5,0761кг). Розчин знову перемішують, потім охолоджують до 18 – 20°C і доводять об'єм водою для ін'єкцій до 100л. Одержаний розчин фільтрують та ампулюють.

Приклад 2 В реактор заливають 47,0л води

для ін'єкцій, яку нагрівають до 70°C. В нагріту воду додають 5,5-дифенілпдантин (1,90кг), трилон Б (0,0094кг) та натрію гідроокис (0,3246кг), після чого одержаний розчин перемішують, а потім додають пропіленгліколь (4,950кг) та сорбіт (4,7983кг). Розчин знову перемішують, потім охолоджують до 18 – 20°C і доводять об'єм водою для ін'єкцій до 100л. Одержаний розчин фільтрують та ампулюють.

Приклад 3 В реактор заливають 52,0л води для ін'єкцій, яку нагрівають до 80°C. В нагріту воду додають 5,5-дифенілпдантин (2,10кг), трилон Б (0,0104кг) та натрію гідроокис (0,3587кг), після чого одержаний розчин перемішують, а потім додають пропіленгліколь (6,05кг) та сорбіт (5,3033кг). Розчин знову перемішують, потім охолоджують до 18 – 20°C і доводять об'єм водою для ін'єкцій до 100л. Одержаний розчин фільтрують та ампулюють.

Протисудомний та антиаритмічний засіб "Дифенат" створено на основі 5,5-дифенілпдантину, який має такі фізико-хімічні характеристики: практично не розчинюється в воді та ефірі, дуже мало розчинюється в спирті 95%, розчинюється в 1% розчині пугів ідких. Для забезпечення розчинності речовини її використовують у вигляді натрієвої солі. В Фармакопеях Японії, Америки, Великобританії та ін. подається опис одержання ін'єкційних форм саме на основі натрієвої солі 5,5-дифенілпдантину (дифенін, фентонін). В Україні та країнах СНД відсутнє промислове виробництво цієї речовини. Тому автори винаходу поставили перед собою завдання створити технологію одержання розчину натрієвої солі 5,5-дифенілпдантину в єдиному технологічному циклі і субстанцію, і лікарську форму. Вони виконали завдання, використавши при цьому обмежену кількість компонентів при такій же кількості стадій, як, наприклад, у прототипі, при здійсненні якого засіб одержують, починаючи з готової стандартизованої субстанції, а не з полупродукту.

Необхідно мати на увазі, що застосування розчинної натрієвої солі не знімає проблеми підвищення рівня розчинності, а тим самим і біодоступності речовини. Різні автори намагались вирішити ці проблеми по-різному. Так, є повідомлення про розробки по вивченню зміни здатності фентоніну натрію до розчинення і підвищення рівня біодоступності після розмелювання його з хітином та хітозаном або при диспергуванні з мочевиною, поліетилєнглїколем та полівінілпіролідом. Були досліджені суміші фентоніну натрію з В-циклодекстрином, з казеїном, з органічними розчинниками (гексан, гептан, хлористий метилен). Розчинність та біодоступність підвищувались, але застосовувати такі продукти при виготовленні ін'єкційних форм було небезпечно для здоров'я людей.

Велику увагу дослідники приділяли впливу полівінілпіролідону (ПВП) на швидкість та повноту розчинення фентоніну натрію в залежності від концентрації ПВП (від 25 до 85%), а також від способу поєднання компонентів простим змішуванням чи після сумісного розмелювання.

Як наводилось вище, автори винаходу вирішили своє завдання в єдиному технологічному

цикли при застосуванні обмеженої кількості та вмісту компонентів, без запровадження складних технологічних операцій та режимів (розмелювання, диспергування, розпилення, ліофілізація, неодноратний нагрів сумішей та інше)

Так, натрію гідроокис, який застосовують в хімічній реакції переведення 5,5-діфенілгдантоїну в його натрієву сіль, в заявленому способі додається один раз на протязі процесу на відміну від аналогів, де натрію гідроокис додається і до натрієвої солі фентоїну, яку вони розчиняють

Вже на першій стадії розчинення компонентів при застосуванні трилону Б в значній мірі досягається ефект стабілізації розчину та підвищення його чистоти за рахунок зв'язування поверхнево-активною речовиною трилоном Б слідових кількостей іонів металів, які є каталізаторами розкладу кінцевого продукту

Розчинення компонентів в воді, нагрітій до 70 – 80°C, гарантує необхідну швидкість проведення реакції при одночасному забезпеченні необхідного рівня фармако-терапевтичних властивостей. При температурі нижче 70°C реакція одержання натрієвої солі 5,5-діфенілгдантоїну уповільнюється або не відбувається. При температурі вище 80°C може початися розклад речовини

Пропіленгліколь та сорбіт додають до розчину для досягнення повності розчинення активної речовини, підвищення сольобілізації та регулювання pH розчину. Треба відмітити, що автори на відміну від аналогів та прототипу змогли уникнути застосування для цієї мети спирту етилового, що підвищує технологічність способу та безпечність засобу

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що в заявленому способі шляхом підбору технологічних стадій, їх послідовності, режимів та параметрів, а також шляхом підбору кількісного та якісного складу компонентів автори змогли в

єдиному технологічному циклі одержати і субстанцію, і лікарську форму засобу "Діфенат"

Порівняльний аналіз заявленого способу та способу-прототипу

Спосіб – прототип	Заявлений спосіб
1 Розчинення в воді для ін'єкцій вихідних компонентів пропіленгліколь – 40%, етиловий спирт – 10%	1 Розчинення в нагрітій до 70 – 80°C воді для ін'єкцій вихідних компонентів 5,5-діфенілгдантоїну, натрію гідроокис, трилон Б
2 Додавання до одержаного розчину натрієвої солі 5,5-діфенілгдантоїну	2 Додавання до одержаного розчину пропіленгліколю та сорбіту з подальшим охолодженням до 18 – 20°C
3 Фільтрація одержаного розчину методом стерильної фільтрації	3 Фільтрація одержаного розчину через мембранні фільтри
4 Ампулювання розчину	4 Ампулювання розчину

Таким чином, заявлений винахід дає можливість в єдиному технологічному циклі одержати субстанцію і ін'єкційну лікарську форму засобу "Діфенат" на основі натрієвої солі 5,5-діфенілгдантоїну з необхідним рівнем і спектром фармако-терапевтичних властивостей, стабільного в процесі виробництва, зберігання та застосування