



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57813 (13) C2

(51) 7 A61K9/08, 31/075, 31/047, 33/00, 38/22,
A61P9/08МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ВІНПОЦЕТИНУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

1

2

(21) 2000063159

(22) 02 08 2000

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл. №7, 2003 р

(72) Прокопенко Ірина Іванівна, Конєв Федір
Андрійович, Асмолова Наталья Миколаївна(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
"ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ДАРНИЦЯ"

(56) RU, C1, 2090189, 20 09 1997

RU, C1, 2155039, 27 08 2000

EP, A1, 0688844, 03 01 1996

Справочник ВИДАЛЬ Лекарственные препараты в
России, 1998, с. Б-276(57) Лікарський препарат, який містить діючу речо-
вину вінпоцетин і допоміжні речовини у виглядістабілізаторів, солюбілізаторів і консервантів, який
відрізняється тим, що як стабілізатори (антиокси-
данти та їхні синергисти) містить натрію сульфід,
трилон Б, пропіленгліколь, гліцин, а як консервант
- бензетоній хлорид, при наступному співвідно-
шенні компонентів, г

вінпоцетин	5,0
гліцин	4,0
натрію сульфід	0,6-1,0
трилон Б	0,05-1,0
пропіленгліколь	46,5-200,5
бензетоній хлорид	0,2-0,5
розчин 1 М кислоти хлористовод- невої	0,035- 0,04
вода для ін'єкцій	до 1л

Винахід, що заявляється, стосується фа-
рмацевтичної промисловості, а саме створення і
розробки складу лікарського ін'єкційного препарату
під торговою назвою «ВІНПОЦЕТИН-ДАРНИЦЯ»,
способу одержання ін'єкційної лікарської форми
вінпоцетину з терапевтичним ефектом

Відомий спосіб одержання медичного препа-
рату КАВИНТОН (див. Довідник «ВИДАЛЬ», 1998,
с. Б- 276), в 1 ампулі місткістю 2мл міститься він-
поцетину 10,0мг, кислоти аскорбінової 1мг, натрію
сірчанокислого піро 2,0г, кислоти винної 5,2г, Д-
сорбіту - 160,0г, спирту бензилового - 20,0г. Про-
водять шприцеве наповнення 2мл в асептичних
умовах. Розлив проводять в ампули оранжевого
нейтрального скла типу «Schott» (імпорного ви-
робництва). Термін придатності препарату 2 роки.

Проте даний препарат світлочутливий і його
необхідно зберігати в захищених від світла місцях
при кімнатній температурі.

В основу даного винаходу поставлена задача
створення стабільної ін'єкційної лікарської форми
завдяки введенню до складу препарату комбінації
діючої речовини і допоміжних речовин у певному
співвідношенні компонентів, що надає препарату
високого ефекту, який полягає у стабільності пре-
парату та збереженні терапевтичної дії при ампу-
луванні у прозоре скло вітчизняного виробництва.

Поставлена задача вирішується тим, що в лі-

карський препарат, який включає діючу речовину
вінпоцетин і допоміжні речовини у вигляді стабілі-
заторів, солюбілізаторів і консервантів, відповідно
до технічного вирішення, що заявляється, як ста-
білізатори (як власне антиоксиданти та їхні сине-
ргисти) введені натрію сульфід, трилон Б, пропілен-
гліколь, гліцин, як консервант введений бензетоній
хлорид, при наступному співвідношенні компонен-
тів, г

Вінпоцетин	5,0
Гліцин	4,0
Натрію сульфід	0,6±1,0
Трилон Б	0,05-1,0
Пропіленгліколь	46,5-200,5
Бензетонію хлориду	0,2-0,5
Розчину 1М кислоти хлористовод- невої	0,035-0,04
Води для ін'єкцій до 1л	до 1л

Запропонований склад лікарського препарату
у поєднанні з певною послідовністю змішування
інгредієнтів дозволяє створити ін'єкційну форму
лікарського препарату, яка залишається стабіль-
ною протягом 2-х років при ампулуванні у прозоре
скло вітчизняного виробництва.

Стабілізуюча система складається по суті зі
стабілізаторів, у т.ч. антиоксидантів та фармацев-
тичне допустимого буфера для підтримання рН

(13) C2

(11) 57813

(19) UA

розчину у водному середовищі в інтервалі 3,0-4,0. При цьому введення як буферний гліцин та розчин кислоти хлористоводневої забезпечує більш м'яку дію на організм людини. Крім того, введення до складу препарату як консервант бензетонію хлориду не позначається на токсичності препарату, забезпечуючи при цьому його стерильність.

Технологічна схема виробництва лікарського препарату подана на кресленні.

Установка для виробництва ін'єкційного лікарського препарату складається зі збірника 1, реактора 2 з мішалкою 3, насоса 4, ваг 5, проміжної ємності 6, оболонки 7 реактора 2, штуцера реактора 8, ємності 9, насоса 10, фільтра 11, проміжного збірника 12, фільтрувальної установки 13, насоса 14, збірника стерильного розчину 15.

Винахід, що заявляється, здійснюють наступним способом.

Приготування розчину Винпоцетин-Дарниця проводять у скляному проградуйованому реакторі 2 місткістю 100 л з паровою оболонкою 7 та мішалкою 3.

Для приготування ін'єкційного препарату проводять завантаження сировини Винпоцетину 0,503кг Трилону Б 0,005 кг Натрію сірчистокислового 0,061кг Кислоти амінооцтової 0,401кг Пропіленгліколю 5,051кг Бензетонію хлориду 0,020кг Води для ін'єкцій до 100,0л.

Із збірника 1 у чистий реактор 2 насосом 4 заливають 75-80л води для ін'єкцій та при включеній мішалці вручну через люк вносять 0,401кг гліцину (амінооцтової кислоти), попередньо зваженої на електронних вагах 5. Перемішують вміст реактора 2 протягом 10 хвилин і додають в реактор 2 3,0л свіжоприготовленого ІМ розчину хлористоводневої кислоти. Доводять об'єм буферного розчину до мітки і перемішують. Відбирають пробу на аналіз рН, при необхідності корегують ІМ розчином кислоти хлористоводневої. Залишають в реакторі 65±5 л буферного розчину, заливаючи решту у проміжну герметичну ємність 6.

В реакторі 2 пуском пари в оболонку 7 підігривають одержаний розчин до 60°C, контролюючи температуру. Потім при включеній мішалці 3 завантажують вручну через люк відважені на вагах 5 кількості трилону Б (5г) та сульфату натрію (110г) і перемішують вміст реактора до повного їх розчинення протягом 10-15 хвилин.

Потім в реактор 2 при вимкненій мішалці 3 через штуцер 8 вакуумом завантажують 5,051кг пропіленгліколю, попередньо відваженого на вагах 5 в ємності 9.

Вмикають мішалку 3 і перемішують розчин протягом 10 хвилин.

Потім, не вмикаючи мішалку 3, завантажують вручну через люк відважену на вагах 5 кількість основної діючої речовини винпоцетину (503г) і перемішують до повного розчинення. Перевіряють повноту розчинення винпоцетину.

Увесь процес приготування розчину ведуть при температурі в реакторі 2 60-65°C.

При постійному перемішуванні вручну вносять через люк попередньо відважену кількість бензетонію хлориду - 20г і перемішують до повного розчинення протягом 10 хвилин.

Пуском в оболонку реактора холодної води

охолоджують розчин винпоцетину для ін'єкцій до кімнатної температури.

Зупинивши мішалку 5, беруть пробу розчину для визначення його рН. При необхідності корегують його невеличкими порціями при включеній мішалці буферним розчином з ємності 6 або водою для ін'єкцій до рН 3,3-3,5. Після чого вмикають мішалку, доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій із збірника 1 до мітки 100л. Перемішують вміст, увімкнувши мішалку протягом 10-15 хвилин.

По закінченні часу перемішування зупиняють мішалку 5 і через завантажувальний люк реактора 2 пробовідбірником відбирають середню пробу розчину на аналіз.

У випадку відхилення від зазначених меж вмісту у розчин додають з розрахунку інгредієнти або воду для ін'єкцій. Розчин перемішують до повного розчинення всіх інгредієнтів і відбирають середню пробу на повторний хімічний аналіз.

Після одержання позитивних результатів аналізу розчин з реактора 2 насосом 10 або самопливом передають на фільтр 11 для попередньої фільтрації і збирають у проміжний збірник розчину 12 для подальшої передачі на операцію "Стерилізуюча фільтрація розчину".

Стерилізуючу фільтрацію розчину проводять на установці 13, що складається з двох послідовно сполучених фільтрів для попередньої фільтрації і власне стерилізуючої фільтрації насоса 14 та пересувного візка.

Перевіривши чистоту розчину за допомогою лампи-рефлектора, розчин подають на стерилізуючу фільтрацію, для чого установку 13 підключають до збірника розчину 12 і за допомогою насоса 14 фільтрують розчин винпоцетину у збірник стерильного розчину 15. На збірник поміщають етикетку з указуванням найменування розчину, дати приготування та номера серії.

Із збірника 15 через нижній штуцер відбирають пробу у чисту колбу ємністю 1л для перевірки якості відфільтрованого розчину на відсутність механічних включень.

При наявності механічних включень у пробі фільтрацію повторюють, при необхідності змінюють також фільтрувальний елемент.

Чистий розчин із збірника 15 стерильного розчину за допомогою вакууму надходить на напівавтомат для наповнення ампул.

Ампули наповнюють розчином і запаюють у струмі азоту, а залишки його заливають у збірник попередньої фільтрації за схемою 12, звідки він надходить на систему стерилізуючої фільтрації розчину 13. Цикли періодично повторюються. Перевіряють на герметичність запайки, стерильність, пірогенність, токсичність і упаковують. Беруть проби готової продукції на відповідність з усіх показників фармстатті.

Приклад 1

До 4,0г гліцину і 4,0мл ІМ розчину кислоти хлористоводневої при постійному перемішуванні та температурі 55°C додають 5,0г винпоцетину, 0,05г трилону Б, 0,6г сірчистокислового натрію безводного, 50г пропіленгліколю, 0,2г бензетонію хлориду до повного розчинення всіх інгредієнтів, корегують рН розчину (3,0-4,0) ІМ розчином кислоти хлористоводневої або ІМ розчином ідкого натру і

доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій до мітки 1л

Одержаний у такий спосіб розчин стерилізують фільтруванням через підхожий фільтр (0,22мкм) і заповнюють в асептичних умовах шприцевим методом ампули по 2мл. При опрацюванні розчину і заповненні ампул застосовують додатково обробку газоподібним стерильним азотом. Препарат залишається стабільним не менше 2-х років.

Приклад 2

До 4,0г гліцину і 4,0мл ІМ розчину кислоти хлористоводневої при постійному перемішуванні та температурі 60°C додають 5,0г винпоцетину, 0,2г трипону Б, 1,0г сірчистокислового натрію безводного, 100г пропіленгліколю, 0,5г бензетонію хлориду до повного розчинення всіх інгредієнтів, корегують рН розчину (3,0-4,0) ІМ розчином кислоти хлористоводневої або ІМ розчином ідкого натру і доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій до мітки 1л.

Одержаний у такий спосіб розчин стерилізують фільтруванням через підхожий фільтр (0,22мкм), фільтрувальний матеріал «фторопласт або поліпропілен чи модифікований капрон») і заповнюють в асептичних умовах шприцевим методом ампули

по 2мл. При опрацюванні розчину і заповненні ампул застосовують додатково обробку газоподібним стерильним азотом. Препарат залишається стабільним не менше 2-х років.

Приклад 3

До 4,0г гліцину і 4,0мл ІМ розчину кислоти хлористоводневої при постійному перемішуванні та температурі 65°C додають 5,0г винпоцетину, 0,2г трипону Б, 0,6г сірчистокислового натрію безводного, 150г пропіленгліколю, 0,2г бензетонію хлориду до повного розчинення всіх інгредієнтів, корегують рН розчину (3,0-4,0) ІМ розчином кислоти хлористоводневої або ІМ розчином ідкого натру і доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій до мітки 1л.

Одержаний у такий спосіб розчин стерилізують фільтруванням через підхожий фільтр (0,22мкм), фільтрувальний матеріал «фторопласт або поліпропілен чи модифікований капрон») і заповнюють в асептичних умовах шприцевим методом ампули по 2мл. При опрацюванні розчину і заповненні ампул застосовують додатково обробку газоподібним стерильним азотом. Препарат залишається стабільним не менше 2-х років.