

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної промисловості та медицини і може бути використаний у хіміко-фармацевтичній промисловості при одержанні засобу для лікування туберкульозу у вигляді розчину для інфузій - препарату "ПАСКОНАТ", у медицині - для лікування туберкульозу.

За останні роки в Україні значно поширилась епідемія туберкульозу, невпинно зростає захворюваність і смертність від цієї недуги, зараз туберкульоз становить національну небезпеку. Проблема створення нових протитуберкульозних ліків на даний час стоїть дуже гостро, оскільки після визначення протитуберкульозних властивостей рифампіцину в середині 60-х років XX століття більш активного засобу проти цієї недуги не запропоновано (див. Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, В.М. Петренко, В.О. Юхимець, Л.В. Ареф'єва. Наукові досягнення Інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського за 10 років незалежності України // Укр. пульмонол. журн. - 2001. - №2. - С.6-7.). Однією з головних причин невиліковності туберкульозу є зростання частоти медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів (рифампіцину та ізоніазиду) та значне зниження результатів хіміотерапії при застосуванні існуючої стратегії контролю над туберкульозом (DOTS). Незважаючи на нові можливості для розробки нових протитуберкульозних препаратів, лишається дуже багато перешкод на шляху від наукових розробок до впровадження нового препарату у медичну практику, насамперед фінансові. Відомо, що на розробку нового препарату від синтезу молекули до клінічних випробувань необхідно 500млн. \$ США (див. Ю.І. Феценко, В.М. Петренко, С.О. Черенко, О.А. Журило, А. І. Барбова, О.В. Іванкова. Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання // Укр. пульмонол. журн. - 2002. - №4. - С.5-12.). Тому, особливого значення набуває проблема створення препарату з бактеріостатичною властивістю відносно мікобактерій туберкульозу, застосування якого у сполученні з більш активними протитуберкульозними препаратами сприяє уповільненню розвитку лікарської стійкості та посиленню дії відповідних препаратів.

Натрію пара-аміносаліцилат або ПАСК-натрію (натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти) відноситься до основних протитуберкульозних препаратів III ряду. Механізм його дії пов'язують з пригніченням синтезу фолієвої кислоти та/або пригніченням утворення мікобактину - компонента мікобактеріальної стінки, що призводить до зменшення захоплення заліза *M. tuberculosis*. ПАСК-натрію гальмує розвиток стійкості до ізоніазиду та стрептоміцину (див. БМЭ. ПАСК. - М.: Москва. Изд-во Сов. Энциклопедия: изд. 3. - Т.18. - 1982. - С.386-387.)

Для внутрішнього застосування ПАСК-натрію відомі такі лікарські форми: порошок, таблетки, гранули та розчин для ін'єкцій (див. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.2. - 11-е изд. стер. - М.: Медицина, 1988. - С.320-321).

Відомий засіб для лікування туберкульозу, що містить натрію пара-аміносаліцилат (ПАСК-натрію або натрієву сіль пара-аміносаліцилової кислоти) в кількості 0,5 г та достатню кількість наповнювачів. Лікарська форма засобу - таблетки. Призначають ПАСК-натрію внутрішньо: дорослим по 9-12г на добу (3-4г 3 рази на день), дітям - 0,2г/кг на добу в 3-4 прийоми (добова доза не більше 10г) (див. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.2. - 11-е изд. стер. - М.: Медицина, 1988. - С.320-321).

Але при його застосуванні у вигляді таблеток можуть спостерігатись такі побічні явища як нудота, блювота, біль у шлунку, пронос; алергічні реакції у вигляді дерматитів, еозинофілії тощо. Крім того, хворим на туберкульоз які знаходяться у тяжкому стані після операції, або із загостренням виразки шлунку та дванадцятипалої кишки призначення таблеток протипоказано. Таким хворим ПАСК-натрію вводять внутрішньовенно у вигляді 3% розчину (до 500мл на добу) (див. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.2. - 11-е изд. стер. - М.: Медицина, 1988. - С.320-321).

Відомо, що основою класифікації водних ін'єкційних розчинів є важливіша ознака їх якості - стабільність, на підставі якої всі розчини можна поділити на дві групи:

- розчини лікарських препаратів які при ампулюванні та зберіганні не потребують спеціальної стерилізації;
- розчини лікарських препаратів, яким при ампулюванні та зберіганні необхідні стабілізатори та інші форми захисту від деструкції (див. И.А. Муравьев. Технология лекарств: в 2-х томах. Т.П. - М.: Медицина, 1980. - С. 673).

Відомий засіб для лікування туберкульозу, що містить натрію пара-аміносаліцилат, натрію сірчистоокислий безводний та воду для ін'єкцій. Для одержання 5,10 та 20% розчину ПАСК-натрію в ампулах по 5 мл у воду, яка насичена вуглекислою додають 1,5г (для 5 та 10%) та 3г (для 20% розчину) кристалічного сульфату натрію (натрію сірчистоокислого безводного). Розчин стерилізують текучим паром при 100° С протягом 30 хвилин (див. И.А. Муравьев. Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов. М.: Медгиз, 1961. - С.718-719). Термін придатності засобу -1 місяць.

До недоліків прототипу слід віднести те, що підбір компонентів та їх комбінація не дозволяють досягти стабільності та необхідного рівня якості інфузійного розчину даного засобу при тривалому збереженні, оскільки при збереженні його зверху 1-го місяця спостерігається помутніння або зміна кольору розчину, він стає нестабільним, тобто втрачає свої лікувальні властивості, такий розчин для застосування не придатний.

В основу винаходу поставлене завдання створення засобу для лікування туберкульозу, в якому за рахунок сполучення певних компонентів та їх кількісного співвідношення забезпечується стабільність властивостей та необхідний рівень якості інфузійної лікарської форми даного засобу в процесі його тривалого збереження (протягом 2-х років).

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб для лікування туберкульозу, що містить натрію пара-аміносаліцилат, натрію сірчистоокислий безводний та воду для ін'єкцій, згідно з винаходом, додатково містить як стабілізатор динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти при такому співвідношенні компонентів, в г/л:

Натрію пара-аміносаліцилат - 27,0-33,0

Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти - 0,2-0,8

Натрію сірчистоокислий безводний - 4,75-5,25

Вода для ін'єкцій - до 1000мл

Натрію пара-аміносаліцилат (4-Аміно-2-окси-бензоат натрію) - це дійова речовина засобу, що заявляється, добре розчинний у воді і практично нерозчинний у спирті білий або білий із злегка жовтуватим або злегка рожевим відтінком порошок. Основною фармакологічною властивістю засобу є його бактеріостатична дія відносно мікобактерій туберкульозу. Дану фармакологічну властивість необхідно зберегти при одержанні інфузійної лікарської форми даного засобу. При цьому необхідно забезпечити стабільні властивості та необхідний

рівень якості під час його тривалого збереження. В процесі досліджень було встановлено, що саме додаткове введення до складу засобу як стабілізатора динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (або Трилону Б) значно посилює стабільність розчину та підвищує його чистоту за рахунок зв'язування даною поверхнево-активною речовиною слідових кількостей іонів металів, які є каталізаторами розкладу активної речовини, що дає можливість зберігати розчин даного засобу при температурах, що використовуються для збереження фармацевтичних препаратів, протягом 2-х років.

Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (або Трилон Б) це комплексен -органічна речовина, яка утворює з катіонами багатьох металів міцні комплекси. Використовують у медицині як антидот - засіб для виведення з організму металів. Відоме застосування Трилону Б внутрішньовенне по 2-4 г в 500мл 5% розчині глюкози протягом 3-4 годин, або дробово через кожні 6 годин при ектопічній аритмії, патологічних закріпленнях скелету, склеродермії, відкладанні солей кальцію у м'язах, нирках, суглобах (див. БМЭ. Комплексоны. - М.: Москва. Изд-во Сов. Энциклопедия. -1979. - С.278).

Співвідношення кількісного вмісту компонентів, що входять до складу засобу, в межах значень, що заявляються, було встановлено експериментально.

Експериментальним шляхом також встановлено, що при зменшенні кількісного вмісту компонентів засобу не забезпечується його стабільність та необхідний рівень якості, а саме засіб втрачає лікувальні властивості, при цьому спостерігається помутніння розчину або зміна кольору, а при збільшенні - засіб виявляє токсичну дію.

Засіб для лікування туберкульозу одержують таким чином.

Для одержання засобу, а саме 3% розчину для ін'єкцій, який призначений для лікування туберкульозу, в резервуарі з 800мл води для ін'єкцій, охолодженої до температури (20±5)°С розчиняють 0,5г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б) та 5,0г натрію сірчистоокислого безводного протягом 5-10 хвилин. Після повного розчинення компонентів завантажують 30,0г порошку натрію пара-аміносаліцилата і розчиняють його протягом 10-15 хвилин. Розчин в резервуарі доводять водою для ін'єкцій до 1000мл.

Проводять відбір проби на аналіз: рН розчину від 6,8 до 8,8, кількісний вміст натрію пара-аміносаліцилата ($C_7H_6NNaO_3$) в 1мл приготовленого розчину повинен становити 0,03г, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б - $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$) в 1 мл розчину - 0,0005г; вміст натрію сірчистоокислого безводного (Na_2SO_3) в 1мл розчину - 0,005г. При відповідності розчину вищевказаним показникам його фільтрують через фільтр попередньої фільтрації типу ФТВ з порогом затримки 1мкм та фільтр типу "Pall" з порогом затримки 0,2мкм.

Розчин при відсутності механічних включень розливають в пляшки місткістю 100, 200 або 400мл, закупорюють гумовими пробками та герметизують алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином засобу 3% стерилізують в паровому стерилізаторі при температурі 105°С, тиску 0,025-0,035МПа протягом 20 хвилин. Стерильні пляшки з засобом, після перегляду на механічні включення етикетують та упаковують у пачки. Для отримання сертифікату якості проводять контроль даного засобу відповідно до АНД по всіх показниках. Після отримання сертифікату якості на готову продукцію його передають на склад, після чого він поступає споживачу.

Винахід проілюстрований наступними прикладами. Приклад 1.

Засіб для лікування туберкульозу одержують при мінімальному вмісті всіх його компонентів в межах зазначених інтервалів, в г/л:

| | |
|--|-------------|
| Натрію пара-аміносаліцилат | - 27,0 |
| Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти | - 0,2 |
| Натрію сірчистоокислий безводний | - 4,75 |
| Вода для ін'єкцій | - до 1000мл |

В резервуарі з 800мл води для ін'єкцій, охолодженої до температури (20±5)° С розчиняють 0,2г динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (Трилону Б) та 4,75г натрію сірчистоокислого безводного протягом 5-10 хвилин. Після повного розчинення компонентів завантажують 27,0г порошку натрію пара-аміносаліцилата і розчиняють його протягом 10-15 хвилин. Розчин в резервуарі доводять водою для ін'єкцій до 1000мл, після чого фільтрують через фільтр попередньої фільтрації типу ФТВ з порогом затримки 1мкм та фільтр типу "Pall" з порогом затримки 0,2мкм.

Розчин при відсутності механічних включень розливають в пляшки місткістю 100, 200 або 400мл, закупорюють гумовими пробками та герметизують алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином засобу стерилізують в паровому стерилізаторі при температурі 105°С, тиску 0,025-0,035МПа протягом 20хвилин. Стерильні пляшки з засобом, після перегляду на механічні включення етикетують та упаковують у пачки. Для отримання сертифікату якості проводять його контроль відповідно до АНД по всіх показниках. Після отримання сертифікату якості на готову продукцію засіб передають на склад, після чого він поступає споживачу.

Розчин отриманого засобу являє собою безбарвну прозору рідину. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому збереженні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль кольоровості розчину та кількісного вмісту діючої речовини препарату - натрію пара-аміносаліцилата. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу, що заявляється як винахід, залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Приклад 2.

Засіб одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був середнім в межах зазначених інтервалів, в г/л:

| | |
|--|--------------|
| Натрію пара-аміносаліцилат | - 30,0 |
| Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти | - 0,5 |
| Натрію сірчистоокислий безводний | - 5,0 |
| Вода для ін'єкцій | - до 1000 мл |

Отриманий розчин являє собою безбарвну прозору рідину. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому зберіганні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль кольоровості розчину та кількісного вмісту діючої речовини препарату - натрію пара-аміносаліцилата. Також було встановлено, що лікувальні властивості засобу,

що заявляється як винахід, залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Приклад 3.

Засіб одержують по схемі, як в прикладі 1, але кількісний вміст компонентів був максимальним в межах зазначених інтервалів, в г/л:

| | |
|--|--------------|
| Натрію пара-аміносаліцилат | - 33,0 |
| Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти | - 0,8 |
| Натрію сірчистокислий безводний | - 5,25 |
| Вода для ін'єкцій | - до 1000 мл |

Отриманий розчин також являє собою безбарвну прозору рідину. Стабільність розчину перевірена в умовах стерилізації, а також при тривалому зберіганні та методом прискореного старіння. До та після стерилізації, а також в процесі прискореного старіння проводився контроль кольоровості розчину та кількісного вмісту діючої речовини препарату - натрію пара-аміносаліцилата. Було встановлено, що лікувальні властивості засобу, що заявляється як винахід, також залишаються стабільними після стерилізації та при його збереженні протягом 2 років, тобто підбір компонентів та їх кількісного вмісту повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Для з'ясування клінічної ефективності отриманий засіб був застосований в комплексному лікуванні 30 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень та у 20 хворих з рецидивом та загостренням процесу з полі- та мультирезистентністю до рифампіцину та ізоніазиду. При першому внутрішньовенному введенні 3% розчин засобу, що заявляється, вводили крапельне не більше 250мл. В подальшому при відсутності побічних явищ об'єм препарату доводили до 500мл на добу, 5-6 інфузій на тиждень протягом 1-2 місяців. Було доведено, що засіб має антимікобактеріальні властивості, при цьому вдалося отримати високі концентрації його в крові, в зв'язку з чим хіміотерапевтичний ефект посилювався. Окрім того, призначення засобу в сполученні з більш активними протитуберкульозними препаратами, такими як піразинамід, етамбутол, етіонамід та іншими, до яких збережена чутливість мікобактерій туберкульозу, посилює дію відповідних препаратів та уповільнює розвиток лікарської стійкості. Проведені випробування даного засобу не виявили алергічної або токсичної дії.

Таким чином, проведені дослідження показали, що одержаний засіб для лікування туберкульозу повною мірою виявляє свої лікарські властивості саме в межах обраних компонентів та їх кількісного співвідношення, що заявляються; інфузійна лікарська форма даного засобу зберігає стабільність та необхідний рівень якості, тобто залишається прозорою після стерилізації та при збереженні у формі розчину тривалий час (протягом 2 років).

Отриманий засіб знаходиться на клінічних випробуваннях. Планується його впровадження на фармацевтичному підприємстві "Юрія-Фарм".