

Винахід, що заявляється, стосується фармацевтичної промисловості, а саме створення та розробки складу лікарського ін'єкційного препарату під торговою назвою «КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ», способу одержання ін'єкційної лікарської форми кеторолаку трометамін з пролонгованим терапевтичним ефектом.

Основною діючою речовиною даного препарату «Кетолонг-Дарниця» є відома субстанція Кеторолаку трометамін - потужний ненаркотичний анальгетик.

Нині за рубежом ін'єкційний розчин кеторолаку випускають в ампулах по 1мл з вмістом діючої речовини 15мг і 30мг (Кетанів) (див. Довідник «ВИДАЛЬ», 1999, с. Б-285),

Склад ін'єкційного препарату Кетанів (Ranbary, Індія) наступний:

кеторолак трометамін	3%
пропіленгліколь	40%
етанол	10%
трилон Б	0,06%
натрію хлориду	0,4%

Кратність введення даного препарату - кожні 4-6 годин, до 6 разів на добу. Тривалість анальгезії після однократної ін'єкції (30мг/мл) до 6 годин.

В основу даного винаходу поставлена задача створення ефективної ін'єкційної лікарської форми шляхом введення нової комбінації допоміжних речовин з таким співвідношенням усіх компонентів, що надають препарату високого ефекту, який полягає у стабільності препарату та пролонгованій знеболювальній дії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання ін'єкційного лікарського препарату пролонгованої знеболювальної дії на основі кеторолаку трометаміну, що включає введення кеторолаку трометаміну і допоміжних стабілізуювальних речовин, відповідно до винаходу як допоміжні речовини відносно кеторолаку трометаміну послідовно вводять відносно кеторолаку трометаміна стабілізатори 1:0,16-1:6,6, пролонгатори у співвідношенні 1:2÷1:4, антиоксиданти у співвідношенні 1:0,02÷1:0,2, консерванти у співвідношенні 1:0,016÷1:0,5 з корегуванням рН розчину в інтервалі 6,9÷7,9

При цьому як стабілізатори вводять пропіленгліколь або гліцерин (10-30%), або твін речовину (0,5-6%).

Як пролонгатори вводять колідон (полівінілпіролідон) (5-10%) або декстран (5-15%), або поліетиленгліколь (5-10%), або модифіковану целюлозу (5-12%), або поліглюкін (5-10%).

Як консерванти вводять фенол (0,05-0,3%), або бензиловий спирт (0,5-2%), або парабени (0,1-0,2), або етиловий спирт (5-20%).

Як антиоксиданти - сульфатні солі натрію (0,05-1,0%), а також трилон Б (0,01-1,0%).

Запропонований лікарський препарат, одержаний у результаті запропонованої послідовності дій, дозволяє створити ін'єкційну форму лікарського препарату, яка залишається стабільною протягом 3 років і має пролонгований знеболюючий ефект протягом 12-14 годин за рахунок введення в препарат запропонованого складу компонентів.

Технологічна схема виробництва лікарського препарату подана на кресленні.

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

Винахід, що заявляється, здійснюють наступним чином.

Перед початком роботи зовнішнім оглядом перевіряють чистоту і справність всього обладнання, герметичність та цілісність. Приготування розчину лікарського препарату «Кетолонг-Дарниця» проводять у скляному проградуйованому реакторі 1 місткістю 100л та з лопатевою мішалкою 4.

Для приготування ін'єкційного препарату проводять завантаження сировини

А) Основної:

Кеторолаку трометаміну	3,0кг
Натрію хлориду	0,437кг
Води для ін'єкцій, насиченої азотом	до 100,0л

Б) Допоміжних речовин;

Стабілізатора	10-30кг
Антиоксиданта	0,06-1,0кг
Пролонгатора	5,0-10кг
Консерванта	0,15-2,0л

У чистий реактор 1 із збірника 2 заливають самопливом 100л води для ін'єкцій і підключають подачу азоту, попередньо очищеного. Насичення води азотом йде під тиском стиснутого повітря 0,03МПа протягом 15-20 хвилин.

Залишають в реакторі 65±5л води, зливаючи решту у проміжну герметичну ємність (бутель) 5, що знаходиться на естакаді біля реактора.

В окремій скляній проградуйованій ємності 6 з мішалкою місткістю 5л готують спочатку 0,5М розчин трис-буфера Для чого у дану ємність заливають 2/3 необхідного об'єму апірогенної води для ін'єкцій і вручну вносять при перемішуванні попередньо відважену на вагах 3 кількість трис-буфера (0,3кг у 100% обчисленні). Після повного його розчинення доводять об'єм розчину до мітки і перемішують. Відбирають пробу на аналіз (рН).

В реактор 1 з насиченою азотом водою для ін'єкцій при включеній мішалці завантажують вручну через люк точно відважену кількість пролонгатора. Перемішують протягом 10-15 хвилин до повного його розчинення.

Потім при працюючій мішалці через люк в реактор завантажують натрій хлорид і антиоксиданти. Перемішують протягом 10 хвилин до повного їх розчинення. Потім в реактор 1 завантажують при включеній мішалці 4 вручну точно відважену на вагах 3 основну діючу речовину - кеторолаку трометаміну у кількості 3,0кг у 100% обчисленні і ретельно перемішують протягом 15-20 хвилин до повного розчинення.

Потім в реактор 1 через штуцер вакуумом завантажують 10кг стабілізатора, попередньо відваженого на

вагах 3.

Вмикають мішалку 4 і перемішують розчин протягом 10 хвилин

Потім, не вимикаючи мішалку 4, завантажують вручну відміряну у мірному посуді кількість консерванту і перемішують протягом 10 хвилин.

Через люк беруть пробу розчину для визначення його рН і корегують його невеличкими порціями при увімкненій мішалці 0,5М розчином трис-буфера зі збірника 5 до рН 7,35-7,4. Після чого вимикають мішалку, доводять об'єм розчину водою для ін'єкцій, насиченою азотом з ємності 1 до мітки 100л. Перемішують вміст, увімкнувши мішалку протягом 10-15 хвилин.

Після закінчення приготування розчину, вимкнувши мішалку, відбирають середню пробу розчину для аналізу. Розчин повинен бути прозорим і відповідним за кольоровістю еталону. У пробі розчину визначають рН розчину і кількісний вміст діючих та допоміжних речовин відповідно до фармстатті.

У випадку відхилення від зазначених меж вмісту в 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 1 насосом 7 перекачують через фільтр 8 для попередньої фільтрації у проміжний збірник розчину 9, а потім на операцію "Стерилізуюча фільтрація розчину".

Стерилізуючу фільтрацію розчину проводять на установці 10, що складається з двох послідовно сполучених фільтрів "Pall": для попередньої фільтрації і власне стерилізуючої фільтрації насоса 11 та пересувного візка.

Спочатку проводять промивання фільтрувальних елементів установки. Для чого перші порції розчину кетолонгу у кількості 5-10л із збірника 9 за допомогою насоса під тиском біля 0,1Мпа подають через дану установку 10 у збірник фільтрату 10. Розчин із збірника 10 вручну повертають на перефільтрацію в реактор 12.

Перевіривши чистоту розчину за допомогою лампи-рефлектора, розчин подають на стерилізуючу фільтрацію, для чого фільтрувальну установку підключають до збірника розчину 9 і за допомогою насоса 11 фільтрують розчин кетолонгу у збірник стерильного розчину 12.

Із збірника 12 через нижній штуцер відбирають пробу в 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 12 стерильного розчину за допомогою вакууму надходить на стадію на напівавтомат для наповнення ампул.

Ампули наповнюють розчином, а його залишки зливають у збірник попередньої фільтрації за схемою 9, звідки він надходить на систему стерилізуючої фільтрації розчину. Цикли періодично повторюються.

Після візуального контролю стерильний розчин Кетолонгу для ін'єкцій розливають в асептичних умовах шприцевим методом у попередньо підготовлені (стерильні) ампули по 1мл і запаюють у струмі азоту. Перевіряють на герметичність запайки, маркують і упаковують. Беруть проби стільникової продукції на відповідність за всіма показниками фармстатті.

Приклад 1

До 30,0г кеторолаку трометаміну $[(\pm \text{-5-бензоіл-2,3-дигідро-1-Н-піролізин-1-карбонової кислоти, сполученої з 2-аміно-2(гідроксиметил)-1,3-пропадіол (1:1)})]$ додають 0,6г натрію сульфату, 100г пропіленгліколю, 60г повідону-25, 15г бензилового спирту, 1г трилону Б при постійному перемішуванні (20-45°C) до повного розчинення кожного з інгредієнтів, доводять рН розчину 0,1М розчином трометаміну до $7,4 \pm 0,2$ і водою для ін'єкцій до 1000мл. Одержаний розчин в асептичних умовах фільтрують через фільтр типу Мілліпор або Палл, або Міфіл, розливають в ампули по 1мл. Препарат залишається стабільним не менше 3-х років. А пролонгація лікарської форми у терапевтичній дозі 30мг/мл складає не менше 12 годин.

Приклад 2

До 30,0г кеторолаку трометаміну додають 2г метабісульфату натрію, 60г декстрану, 5г твіну 80, 2,5г трилону Б, 1г метилпарабену при постійному перемішуванні ($t \text{ } 20 \div 60^\circ\text{C}$) до повного розчинення кожного з інгредієнтів, доводять рН розчину 0,1М розчином їдкого натрію 7,2-7,4 і водою для ін'єкцій до 1000мл. Одержаний розчин в асептичних умовах фільтрують через фільтр і розливають в ампули по 0,1мл. Препарат залишається стабільним не менше 3-х років.

Приклад 3

До 30,0г кеторалаку трометаміну додають 6г тіосульфату натрію, 3г трилону Б, 60г поліглюкіну, 200г пропіленгліколю, 0,5 фенолу при постійному перемішуванні до повного розчинення кожного з інгредієнтів, доводять рН розчину 0,1 або 1М трометаміну або їдкого натру до $7,4 \pm 0,2$ і водою для ін'єкцій до 1л. Одержаний розчин фільтрують через стерилізуювальний фільтр (діаметр пор 0,22мкм) фільтрувальний матеріал «фторопласт або поліпропілен чи модифікований капрон» і наповнюють ампули шприцевим методом по 1мл та запаюють у струмі азоту. Препарат залишається стабільним протягом 3-х років. Пролонгація лікформи в терапевтичній дозі 30мг/мл складає не менше 8-9 годин.

