



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96239 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 39/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) а201013340

(22) 10.11.2010

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛЛІЧ, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ

(73) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛЛІЧ, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ

(56) DE 4447599 A1, 04.07.1996

UA 73341 C2, 16.02.2004

UA 3198 U, 15.10.2004

US 5334612 A, 02.08.1994

(57) 1. Спосіб одержання ін'єкційної форми препарату на основі α -ліпоєвої кислоти шляхом її змішування з N-метилглюкаміном, поліетиленгліколем та водою для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що спочатку змішують N-метилглюкамін з водою для ін'єкцій, до утвореного розчину додають α -ліпоєву кислоту, після цього до суміші додають розчин

поліетиленгліколю 300, при співвідношенні вихідних компонентів, мас. %:

α -ліпоєва кислота 1,14-1,26

N-метилглюкамін 1,121-1,239

поліетиленгліколь 7,505-8,295

вода для ін'єкцій решта до 100 мл.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що спочатку завантажують 2/5 загальної кількості води, порціями при перемішуванні додають N-метилглюкамін, потім додають α -ліпоєву кислоту і перемішують до повного розчинення.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що приготування ін'єкційної форми препарату проводять в реакторі, що захищений від світла, а розлив проводять в флакони темного скла.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що розчинення α -ліпоєвої кислоти, змішування розчинів та розливання у флакони проводять під шаром азоту.

Винахід належить до фармації, а саме до технології приготування ін'єкційних форм препаратів, які застосовуються для профілактики або лікування коронарного атеросклерозу, захворювань печінки, діабетичної полінейропатії, інтоксикацій, та може бути використаний у фармацевтичній промисловості для одержання таких препаратів.

Відомий спосіб одержання ін'єкційної форми препарату на основі α -ліпоєвої кислоти шляхом змішування 250 г твердої α -ліпоєвої кислоти з допоміжними речовинами: 352,3 г [2-аміно-2-(гідрометил)-1,3-пропандіолу] та 9,0 літрів води для ін'єкцій, що містить 200 г 1,2-пропіленгліколю. Одержаний розчин піддають фільтруванню, розливають в ампули та стерилізують. Препарат, що одержаний, містить 250 мг солі α -ліпоєвої кислоти

та [2-аміно-2-(гідрометил)-1,3-пропандіолу]. [Пат. DE4447599, МПК 6 A61K 31/385].

α -ліпоєва кислота погано розчиняється у воді - універсальному фармацевтичному розчиннику. Відома технологія через невдалий підбір допоміжних речовин не забезпечує достатньої розчинності активної речовини, яка не перевищує 2,5 %, що, при необхідності одноразового введення значних доз препарату - 600 мг (Журнал "Diabetes und Stoffwechsel" 5 вип., 1996, доп. изд. 3, 1996, 3), призводить до введення при ін'єкціях значних об'ємів рідини.

Найближчим за технічною суттю є спосіб одержання ін'єкційної форми препарату на основі альфа-ліпоєвої кислоти за патентом України № 73341 від 15.07.2005, у відповідності з яким споча-

(13) C2

(11) 96239

(19) UA

тку змішують ПЕГ із альфа-ліпоевою кислотою, після чого додають N-метилглюкамін, потім воду, при наступному співвідношенні компонентів:

альфа-ліпоева кислота	2,85
N-метилглюкамін	2,98
поліетиленгліколь	7,25-19,15
вода для ін'єкцій	решта до 100.

До недоліків прототипу належить низька продуктивність і висока тривалість процесу (більше 6-ти годин), додаткові затрати енергії на підігрівання води до 80-90 °С, подвійна витрата поліетиленгліколю у порівнянні із технологією, заявленою за винаходом.

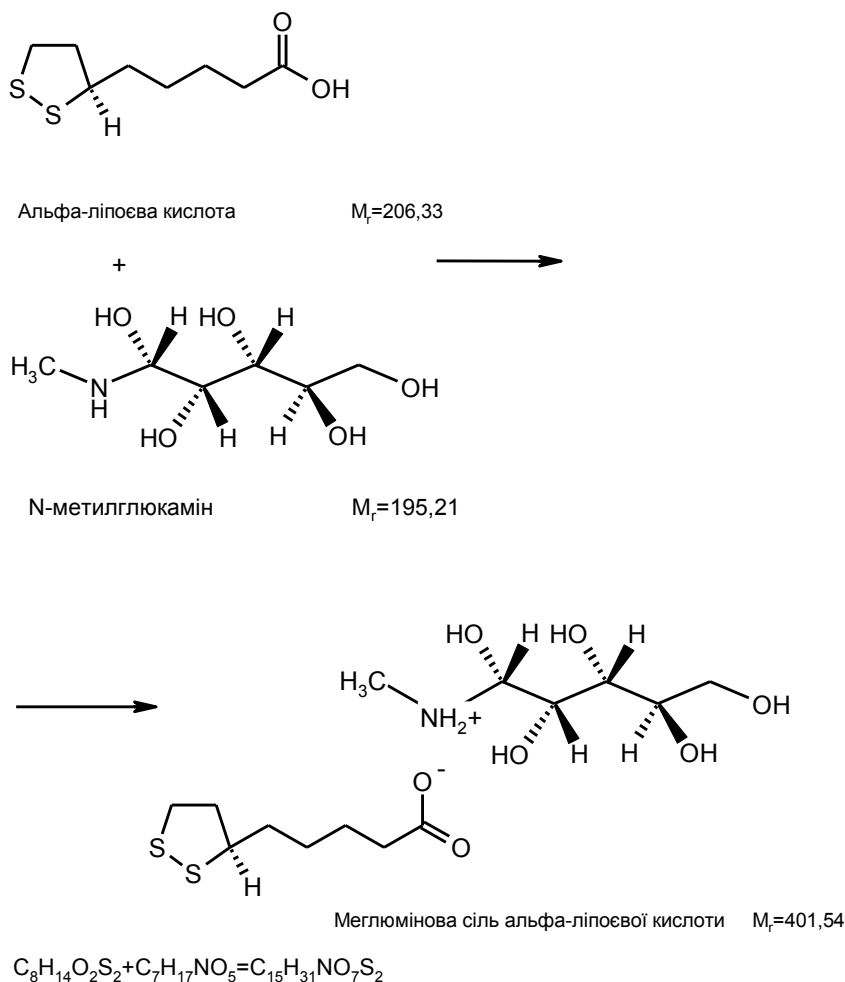
Технічна задача винаходу полягає у розробці способу одержання ін'єкційної форми препарату на основі α-ліпоевої кислоти, який шляхом використання іншої послідовності введення і перемішування компонентів забезпечує підвищення розчинності активного компоненту, та тим самим

зменшення об'єму рідини при ін'єкційному введенні і значно підвищити продуктивність праці, скоротити час приготування препарату, зменшити енергозатрати та витрати сировини.

Вирішення задачі полягає у способі одержання ін'єкційної форми препарату на основі α-ліпоевої кислоти шляхом її змішування з N-метилглюкаміном, поліетиленгліколем та водою для ін'єкцій, в якому, відповідно до винаходу, спочатку N-метилглюкамін у воді змішують з α-ліпоевою кислотою, після цього додають розчин поліетиленгліколю 300 (Макрогол 300) у воді, при співвідношенні вихідних компонентів, мас. %:

α-ліпоева кислота	1,14-1,26
N-метилглюкамін	1,121-1,239
поліетиленгліколь	7,505-8,295
вода для ін'єкцій	решта до 100 мл.

Хімічна схема процесу приготування розчину меглюмінової солі альфа-ліпоевої кислоти:



За рівнянням реакції 206,33 г альфа-ліпоевої кислоти реагує з 195,21 г N-метилглюкаміну. У препараті при завантаженні 12,0 г (0,0582 моль) альфа-ліпоевої кислоти та 11,8 г/л (0,0604 моля) N-метилглюкаміну, створюється надлишок N-метилглюкаміну у кількості 0,0023 моль (0,45 г/л).

Незначний надлишок N-метилглюкаміну змішує рівновагу реакції у бік утворення меглюмінової

солі, що сприяє розчиненню слабкої альфа-ліпоевої кислоти ($pK=4,76$) та додатково стабілізує її водний розчин. Без утворення солі альфа-ліпоева кислота нерозчинна у воді.

Для поліпшення процесу розчинення α-ліпоевої кислоти та стабільності її розчину в процесі приготування, у реактор завантажують 2/5 загальної кількості води (ВДІ-вода для ін'єкцій), а

до неї порціями при перемішуванні додають N-метилглюкамін, потім α -ліпоеву кислоту та окремо у воді розчиняють ПЕГ 300 (Макрогол 300), перемішують до повного розчинення, потім з'єднують із розчином α -ліпоевої кислоти з N-метилглюкамінном, перемішують, готовий розчин фільтрують і направляють на розфасовку у флакони.

Оскільки α -ліпоева кислота та її розчин чутливі до світла, то приготування ін'єкційної форми препарату проводять в реакторі, що захищений від світла а розлив проводять у флакони темного скла.

Оскільки одержаний розчин легко окислюється киснем повітря, то процес приготування розчину та розлив його по флаконах проводять під шаром азоту. N-метилглюкамін додається до реакційної маси у надлишку відносно кількості α -ліпоевй кислоти. Діапазон кількості введеного ПЕГ 300 коливається від 7,25 до 8,295 відсотків та обмежується мінімальною його кількістю, яка забезпечує стабільність розчину для ін'єкцій в процесі зберігання. В результаті зміни послідовності розчинення компонентів час приготування препарату зменшився із 6 годин до 2, продуктивність праці зросла у 3 рази, без зміни якісних показників.

Приклад приготування розчину 1,2 % α -ліпоевої кислоти.

В реактор об'ємом 2,0 л, що обладнаний мішалкою та темною шторкою, завантажили 250 мл води для ін'єкцій та при перемішуванні порціями завантажили 11,8 г N-метилглюкамін (в перераху-

нку на 100 % речовину) і 12,0 г α -ліпоевої кислоти (в перерахунку на 100 % речовину). Масу перемішували до повного розчинення α -ліпоевої кислоти. У 400 мл води розчинили 79,0 г Поліетиленгліколю 300 (макрогол 300). Розчин ПЕГ 300 за допомогою стисненого азоту перевантажили до розчину альфа-ліпоевої кислоти із N-метилглюкамінном, довели об'єм розчину до 750 мл водою. Одержаний розчин аналізували на кількісні показники вмісту α -ліпоевої кислоти та N-метилглюкамінну, які становили відповідно 1,2 % та 1,19. Розчин фільтрували через фільтр з діаметром 0,22 мкм та розливали в флакони темного скла ємністю 50 мл під тиском азоту.

Флакони закупорювали гумовими пробками, обкатували алюмінієвими кришками та стерилізували.

Технічний результат

Змінено послідовність приготування розчину альфа-ліпоевої кислоти, що дало можливість при однакових умовах партію препарату готувати протягом 2-годин (за прототипом 6 годин), знизилася затрати енергії, сировини, і це не вплинуло на якість препарату, а навпаки, підвищило стабільність розчину.

Промислове застосування.

Авторами винаходу на базі ВАТ "Фармак" розроблено технічну документацію, проведено підготовчі роботи і виготовлено промислову партію розчину для інфузій 1,2 % альфа-ліпоевої кислоти у флаконах по 50 мл.