



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34049 (13) A

(51) 7 A61K9/08, A61K31/335

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІН'ЄКЦІЙНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ РЕЧОВИНИ З Р-ВІТАМІННОЮ АКТИВНІСТЮ

(21) 99052777

(22) 20.05.1999

(24) 15.02.2001

(46) 15.02.2001, Бюл. №1, 2001р

(72) Затула Євгенія Іванівна, Бігунова Наталія Власівна, Алмакаєва Людмила Григорівна, Шевченко Ірина Василівна, Науменок Людмила Григорівна, Точкова Тетяна Володимирівна

(73) Державний науковий центр лікарських засобів

(57) 1. Спосіб одержання ін'єкційного засобу на основі речовини з Р-вітамінною активністю, що включає розчинення активної речовини в гарячій воді для ін'єкцій в присутності натрію тетраборату і

трилону Б, охолодження одержаного розчину, фільтрацію та ампулювання з подальшою стерилізацією ампул, який **відрізняється** тим, що як активну речовину використовують кверцетин, воду для ін'єкцій нагрівають до 75-85°C, в розчин вводять спочатку трилон Б, а потім натрію тетраборат, кверцетин і полівінілпіролідон при рН розчину 6,3-7,3.2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що кверцетин, натрію тетраборат, полівінілпіролідон та трилон Б використовують у співвідношенні 1:(0,7-1,0):(5,5-8,0):(0,01-0,015) відповідно.

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання ін'єкційних розчинів на основі речовин з Р-вітамінною активністю (флавонолів та похідних флавонолів).

Відомий спосіб одержання лікарського засобу "Віталектин" на основі флавонолу кверцетину, який здійснюють таким чином. Порошки кверцетину, пектину, кислоти аскорбінової та глюкози перемішують до одержання однорідної маси. Суміш звожують 30% розчином глюкози і перемішують до рівномірного розподілу речовин. Вологу масу гранулюють і сушать в тонкому шарі на повітрі протягом доби (1).

Відомий спосіб одержання дигідрокверцетину шляхом екстракції подрібненої деревини модрини водою при нагріванні з подальшим охолодженням, фільтрацією та упарюванням екстракту, в який після охолодження вносять поліамідний порошок у співвідношенні 1:10. Одержану суміш інтенсивно перемішують протягом 2 год, потім відфільтрований поліамідний порошок висушують і екстрагують етилацетатом. Одержаний сухий залишок розчиняють в гарячій воді, після чого охолоджують до випадання кристалів дигідрокверцетину. Кристали розчиняють в 5% розчині диметилсульфоксиду або в 1% розчині крохмалю (2).

Відомий спосіб одержання розчину глюкозо-кверцетинового комплексу шляхом введення 0,01 г кверцетину в 0,111-2,22 моль/л водному

розчині глюкози при перемішуванні при 20-70°C (3).

Відомий спосіб одержання суміші бутадіону з кверцетином в водних розчинах пектину і натрій-карбоксиметилцелюлози [4].

Відомі способи одержання гранул та 20% гелеподібного розчину кверцетину шляхом введення при перемішуванні відповідних кількостей кверцетину і пектину в водний розчин глюкози (5).

Відомий спосіб одержання розчинного рутозиду, який здійснюють таким чином. В 500 мл метанолу розчиняють 100 г рутозиду і 100 г полівінілпіролідону, після чого при перемішуванні вливають тонким струменем в 2000 мл ацетону. Одержаний осадок промивають 2-3 рази по 100 мл ацетону, сушать в вакуумі і одержують розчинний рутозид, придатний для ін'єкційних розчинів, розчинних таблеток та супозиторіїв (6).

Відомий спосіб одержання ін'єкційного розчину гіперозиду (флавоноїдного глікозиду), який здійснюють таким чином. В нагрітій до 80-90°C воді для ін'єкцій розчиняють при перемішуванні натрію тетраборат, борну кислоту і глюкозу. В одержаний розчин при перемішуванні вводять гіперозид, потім розчин охолоджують до 5-10°C і витримують при цій температурі протягом трьох годин. Одержаний розчин фільтрують через тальковий фільтр, потім через фільтр ХНДХФІ, після чого розливають в ампули і стерилізують при 100°C протягом 30 хв (7).

Найбільш близьким до заявлюваного є спосіб одержання ін'єкційного розчину гіфларину

(13) A

(11) 34049

(19) UA

(флавоноїдного глікозиду), який здійснюють таким чином. В реактор заливають воду для ін'єкцій, яку нагрівають до 85-95°C, а потім при перемішуванні завантажують порошок натрію тетраборату. Після розчинення порошку завантажують сорбіт, трилон Б й гіфларин, перемішують протягом 20-30 хв до повного розчинення речовин, після чого завантажують пропіленгліколь. Через 10-15 хв розчин охолоджують до 19-25°C і доводять водою для ін'єкцій до 100,0 л (рН 5,3-6,3). Одержаний розчин фільтрують спочатку на нутч-фільтрі, а потім проводять стерилізуючу фільтрацію, після чого проводять ампулювання розчину гіфларину і стерилізацію ампул текучою парою при 100°C протягом 30 хв (8).

До недоліків прототипу слід віднести те, що послідовність та взаємозв'язок технологічних операцій, підбір режимів та параметрів, компонентів та їх комбінацій не дозволяють досягти необхідного рівня якості і стабільності ін'єкційного розчину важкорозчинної речовини флавоноїдної природи, підвищити рівень його біодоступності.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання ін'єкційного розчину речовини з Р-вітамінною активністю - кверцетину шляхом підбору технологічних операцій, якісних та кількісних співвідношень компонентів в такій послідовності та взаємозв'язку та з такими режимами та параметрами, які б забезпечили необхідний рівень якості і стабільності ін'єкційного розчину кверцетину, підвищити рівень біодоступності засобу.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання ін'єкційного розчину на основі речовини з Р-вітамінною активністю, що включає розчинення активної речовини в гарячій воді для ін'єкцій в присутності натрію тетраборату і трилону Б, охолодження одержаного розчину, фільтрацію та ампулювання розчину з подальшою стерилізацією ампул, у відповідності з винаходом як активну речовину використовують кверцетин, воду для ін'єкцій нагрівають до 75-85°C, в розчин вводять спочатку трилон Б, а потім натрію тетраборат, кверцетин і полівінілпіролідон при рН розчину 6,3-7,3, причому кверцетин, натрію тетраборат, полівінілпіролідон та трилон Б використовують у співвідношенні 1:(0,7-1,0):(5,5-8,0):(0,01-0,015) відповідно.

Технічний результат, якого досягають в результаті здійснення винаходу, полягає в одержанні ін'єкційного розчину важкорозчинної речовини кверцетин необхідного рівня якості і стабільності, з підвищеним рівнем біодоступності.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. В реактор заливають 90 л води для ін'єкцій, нагрівають її до 75°C, після чого при перемішуванні завантажують 0,015 кг трилону Б, потім 1,0 кг натрію тетраборату, а після їх розчинення завантажують 1,0 кг кверцетину і продовжують перемішування протягом 10-15 хв. Припиняють перемішування, завантажують 8,0 кг полівінілпіролідону і поновлюють перемішування

до повного розчинення всіх компонентів. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять водою для ін'єкцій до 100 л, фільтрують і розливають в ампули (рН розчину 7,3). Запаяні ампули стерилізують при 120°C, тиску 0,11 МПа протягом 8-10 хв.

Приклад 2. В реактор заливають 90 л води для ін'єкцій, нагрівають її до 80°C, після чого при перемішуванні завантажують 0,01 кг трилону Б, потім 0,8 кг натрію тетраборату, а після їх розчинення завантажують 1,0 кг кверцетину і продовжують перемішування протягом 10-15 хв. Припиняють перемішування, завантажують 6,0 кг полівінілпіролідону і поновлюють перемішування до повного розчинення всіх компонентів. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять водою для ін'єкцій до 100 л, фільтрують і розливають в ампули (рН розчину 6,3). Запаяні ампули стерилізують при 120°C, тиску 0,11 МПа протягом 8-10 хв.

Приклад 3. В реактор заливають 90 л води для ін'єкцій, нагрівають її до 85°C, після чого при перемішуванні завантажують 0,01 кг трилону Б, потім 0,7 кг натрію тетраборату, а після їх розчинення завантажують 1,0 кг кверцетину і поновлюють перемішування протягом 10-15 хв. Припиняють перемішування, завантажують 5,5 кг полівінілпіролідону і поновлюють перемішування до повного розчинення всіх компонентів. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять водою для ін'єкцій до 100 л, фільтрують і розливають в ампули (рН розчину 6,3). Запаяні ампули стерилізують при 120°C, тиску 0,11 МПа протягом 8-10 хв.

Послідовність та взаємозв'язок технологічних операцій заявлюваного способу, підбір режимів та параметрів, компонентів та їх кількісних співвідношень повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Використання кверцетину як активної речовини обумовлено широким спектром його фармакологічних властивостей. Кверцетин (3,4,7, 3',4'-пентаоксифлавонол, аглікон рутину,) - є одним з представників класу флавоноїдних глікозидів - флаванолів, що мають Р-вітамінну активність (рутин, кверцетин, гіперозид, кемпферол, мірицетин та інші). Застосовують препарати з Р-вітамінною активністю для профілактики та лікування гіпо- та авітамінозу Р і при захворюваннях, які супроводжуються порушенням проникності судин, геморагічних діатезах, крововиливах у сітківку ока, капіляротоксикозах, променевій хворобі, сетичному ендокардиті, ревматизмі, гломерулонефриті, гіпертонічний хворобі, арахноїдиті, алергічних

захворюваннях, кору, скарлатині, висипному тифу та інше, а також для профілактики та лікування уражень капілярів, пов'язаних з застосуванням антикоагулянтів, саліцилатів, миш'яковистих сполук.

Такий широкий спектр фармакологічної дії, різноманіття фізико-хімічних властивостей поряд з практично повною відсутністю токсичності навіть при тривалому застосуванні великих доз робить цю групу сполук дуже привабливою для дослідників.

Це повною мірою відноситься і до кверцетину, ін'єкційну форму якого одержують по заявлюваному способу. Кверцетин впливає на ферментативні системи, імунні та обмінні процеси в організмі, викликає гіполіпідемічний, гіпоазотемічний, гіпоглікемічний ефекти, виявляє протизапальні, антигістамінні та антиоксидантні властивості.

Однак, на шляху створення лікарських форм на основі флавонолів, в тому числі кверцетину, існують певні труднощі. Відноситься це, в основному, до рідких лікарських форм, тому що ці сполуки практично нерозчинні в воді, схильні до деструктивних процесів, наприклад, до автоокиснення під впливом кисню в лужних, спиртових та водноспиртових розчинах. Так, в процесі досліджень було встановлено, що при тривалому перебуванні субстанції кверцетину в водних розчинах (при рН 6-8 і температурі 25°C) кількість її значно зменшується за рахунок глибокої руйнації структури сполуки.

Всі ці факти ставлять дослідників перед необхідністю створення певної стратегії приготування ін'єкційних розчинів лікарських засобів на основі флавонолів шляхом підбору системи розчинників, стабілізаторів, солюбілізаторів, послідовності і взаємозв'язку технологічних операцій, встановленні температурних режимів, рН середовища та інше. Причому, незважаючи на приналежність цих речовин до одного виду сполук, незважаючи на значну подібність їх фізико-хімічних характеристик, для кожної речовини необхідне дотримання індивідуального комплексу умов при створенні лікарської форми.

Вищевказане повністю підтверджується результатами досліджень авторів заявлюваного способу, коли вони здійснили спробу відтворення способу-прототипу з використанням кверцетину як активної речовини, вважаючи на подібність кверцетину та гіфларину по фізико-хімічним характеристикам та фармакологічним властивостям. При різних варіантах здійснення способу, при використанні різних компонентів у різних співвідношеннях, одержували неякісні ін'єкційні розчини кверцетину, що проявлялось, наприклад, в утворенні зависі у терміні від двох тижнів до п'яти місяців.

Тому авторам довелося вирішувати завдання створення "індивідуального" способу одержання ін'єкційного розчину кверцетину.

В таблиці наводяться результати досліджень залежності якості Ін'єкційного засобу на основі кверцетину від технологічних параметрів способу, якісних та кількісних характеристик компонентів. Одержаний препарат відповідає фармацевтичним вимогам саме у межах заявлюваних значень.

В процесі експериментів було виявлено, що при зменшенні рН зменшується розчинність кверцетину, а при підвищенні рН зменшується стабільність розчину. За межами значень рН менше заявлюваних відбувається окиснення кверцетину в лужному середовищі, що проявляється у зміні кольору з жовтого на оранжевий та темнооранжевий. При значеннях рН більше заявлюваних колір розчину залишається у межах норми, але з'являються продукти розкладу кверцетину у вигляді зависі. Зміна температурних режимів та кількісних значень компонентів також призводить до цих негативних наслідків.

В процесі досліджень автори виявили, що порядок введення компонентів відіграє свою роль у підвищенні якості цільового продукту. При введенні трилону Б в розчин раніше інших компонентів досягається підвищений ефект стабілізації розчину та підвищення його чистоти за рахунок зв'язування поверхнево-активною речовиною трилоном Б слідових кількостей іонів металів, які є каталізаторами розкладу активної речовини.

В експерименті була виявлена перевага полівінілпіролідону перед пропіленгліколем при введенні його в розчин як солюбілізатора та розчинника. Кількісні значення полівінілпіролідону встановлені експериментально.

На підставі вищенаведеного можна зробити висновок, що в заявлюваному способі шляхом підбору технологічних операцій, їх послідовності режимів та параметрів, а також шляхом підбору компонентів та їх кількісних співвідношень автори змогли досягти високої якості та стабільності ін'єкційного розчину кверцетину, підвищити рівень біодоступності кверцетину за рахунок одержання його розчинної норми.

Порівняльний аналіз заявлюваного способу і способу-прототипу

Спосіб-прототип	Заявлюваний спосіб
1. Розчинення при перемішуванні натрію тетраборату в нагрітій до 85-95°C воді для ін'єкцій.	1. Розчинення при перемішуванні трилону Б, а потім натрію тетраборату в нагрітій до 75-85°C воді для ін'єкцій.
2. Додавання сорбіту, трилону Б і гіфларину при перемішуванні.	2. Додавання кверцетину при перемішуванні.
3. Додавання пропіленгліколю і перемішування до повного розчинення компонентів.	3. Додавання полівінілпіролідону і перемішування до повного розчинення компонентів.
4. Охолодження одержаного розчину до 20-25°C при рН 5,3-6,3.	4. Охолодження одержаного розчину до 20-25°C при рН 6,3-7,3.
5. Фільтрація розчину.	5. Фільтрація розчину.
6. Ампулювання розчину.	6. Ампулювання розчину.
7. Стерилізація ампул при 100°C протягом 30 хв.	7. Стерилізація ампул при 120°C протягом 8-10 хв.

Таким чином, заявлюваний спосіб дозволяє одержати стабільний, якісний, з підвищеною біодоступністю активної речовини ін'єкційний розчин кверцетину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патент Российской Федерации № 2008015, кл. А 61 К 35/78. Оpubл. БИ. 1994, № 4.
2. Патент Российской Федерации № 2014841, кл. А 61 К 35/78. Оpubл. БИ, 1994, № 12.
3. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б., Лукачина В.Б. Вивчення взаємодії кверцетину з глюкозою у водних розчинах /Фармацевтичний журнал, 1995. № 1, с. 75-77.
4. Горбановская Л.Г. Изучение растворимости кверцетина и бутадиона в присутствии некоторых природных и синтетических полимеров/

Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР, Запорожье: 1984, с. 219.

5. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б. Використання методу гель-хроматографії для вивчення взаємовпливу кверцетину, пектину і глюкози в штучних сумішах /Фармацевтичний журнал, 1992, № 1, с. 85-86.

6. Патент СРР № 69701, кл. А 61 К 9/08. Оpubл. 26.11.79.

7. Временные межреспубликанские технические условия на раствор 1% гиперозида. Москва, 1964.

8. Патент України № 25318 А, кл. А 61 К 9/08. Оpubл. офіц. бюл. "Промислова власність", 1998, № 6 (прототип).

Таблиця

Залежність якості ін'єкційного засобу "Кверцетин" від технологічних параметрів способу, якісних та кількісних характеристик компонентів

Співвідношення: кверцетину, натрію тетраборату, поліві- нілпіролідону, три- лону Б (в частках)	1:2:10:0,02	1:1,5:9:0,017	1:1:8:0,015	1:0,8:6:0,01	1:0,7:5,5:0,01	1:0,6:5:0,01
pH розчину	8,0	7,5	7,3	6,6	6,3	6,0
Температурні режими (°C)	40	60	75	80	85	100
Тривалість теплової обробки (хв)	30	20	15	10	9	8
Наявність зміни забарвлення	темно-оранжевий	оранжевий	прозорий-жовтий	прозорий жовтий	прозорий жовтий	поява зависті

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Бул'в. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
(044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид.арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ
Вул. Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна
(044) 268-25-22