



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42069 (13) C2

(51) 7 A61K31/7016, A61K31/351,
A61K31/7042, A61K31/683,
A61K31/727, A61K9/10,
A61K35/78, A61P9/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ "ЕСГЕФОЛ" У ВИГЛЯДІ ГЕЛЮ

(21) 97125872

(22) 08 12 1997

(24) 15 10 2001

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Кірюхін Юрій Миколайович, Драник Леонід
Іванович, Медведєва Тамара Анатоліївна, Чайка
Леонід Олександрович, Лібіна Вікторія Віталіївна,
Воробйов Микола Єгорович, Зінченко Олександр
Анатолійович, Засанський Володимир Михай-
лович, Грибик Євстафій Михайлович, Котов Андрій
Георгійович(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬ-
КИХ ЗАСОБІВ(56) 1 Патент СССР № 1338778, A61K9/00 Опубл
1987, БИ № 34

2 RU 94035977, A61K35/78, 27 09 1996

(57) 1 Спосіб одержання лікарського засобу у ви-
гляді гелю, що включає розчинення активних ком-

понентів з подальшим змішуванням одержаних розчинів, який відрізняється тим, що як активні компоненти використовують L-лізину есцинат, гліцирам, фосфоліпіди сої та гепарин, причому L-лізину есцинат та гліцирам розчиняють в водному розчині пропіленгліколю при нагріванні до 60-70°C з подальшим охолодженням до 30-40°C, фосфоліпіди сої розчиняють в пропіленгліколі при нагріванні до 30-50°C з подальшим охолодженням до 18-22°C, а гепарин розчиняють в воді очищеній, після чого одержані розчини змішують з додаванням твіну-80 та масла м'яти перцевої і вводять в розчин метилцелюлози

2 Спосіб по п 1, який відрізняється тим, що розчин метилцелюлози одержують шляхом її змішування з водою, очищеною при температурі 80-90°C

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до способів одержання багатокомпонентних лікарських засобів у формі гелей

Відомий спосіб одержання лікарського засобу у формі водного гелю для місцевого застосування шляхом розчинення 75 г 70% розчину сорбіту з 2 г консерванту в 883 мл води, нагрівання одержаного розчину до 60°C та додавання при перемішуванні 40 г метилгдроксиетилцелюлози, після чого суміш гомогенізують протягом 1-2 годин і охолоджують до 20°C. Одержаний гель має рН 4,0, в нього вводять при 60°C 30 ммол хлориду кальцію, 40 ммол хлориду калію, метилгдроксиетилцелюлозу та консервант (1)

Відомий спосіб одержання хлоргидрату лідокаїну у формі гелю, для чого 20 г альбінату натрія гомогенізують в 350 г безводного гліцерину протягом 15 хв розтиранням в ступці (суміш А). Потім 17,3 г основи лідокаїну розчиняють в 7,2 г концентрованої соляної кислоти і додають 40 г гліцерину (розчин Б). В 604,5 мл дистильованої води при кип'ятінні розчиняють 1 г ніпагину, охолоджують до 40-45°C, додають суміш А та гомогенізують 15 хв

(суміш В). Розчин Б та суміш В гомогенізують разом 15 хв і фасують в алюмінієві туби (2)

Відомий спосіб одержання багатокомпонентного вапнального гелю, що включає 1,5-2,5 г метронідазолу, 2,5-3,5 г ністатину, бактерицидні речовини хлорамфенікол або тетрациклін, нітрофураль (1,5-2,5 г), 0,025-0,05 г хамазулену та 0,01-0,02 г ацетату гексестеролу на гідрофільній основі. В якості гідрофільної основи (гелю карбополу) застосовують суміш 1 г карбополу 940, 5 г пропіленгліколя, 15 г поліетиленгліколю 300-400, 1 г 0,2% розчину фенілртутьборату, 1 г NEt_3 та води до 100 г (рН 6,0-6,5). Всі активні компоненти розтирають в порошок і гомогенізують в гідрофільній основі до загальної маси 100 г (3)

Відомий спосіб одержання гелю для трахейної інтубації, що здійснюють таким чином: в 120 мл дистильованої води при 80-90°C розчиняють 0,05 г п-оксибензойної кислоти, потрохи додають 15 г бентоніту, гомогенізують 2-3 хв і витримують протягом 24 годин. Одержану реакційну суміш пропускають через асбестове сито, додають 70 г нагрітого гліцерину і одержують 100 г гелю бентоніту, в якому диспергують 2-4 г хлоргидрату лідо-

каїну в 1,5 мл дистильованій воді і суспендують 0,1 г ацетату гідрокортизону (4)

Відомий спосіб одержання вагінального гелю з поліактивними комплексами, що мають фунгіцидну, протипаразитарну та бактерицидну активність, що містять в собі клотримазол, метронідазол та хлорамфенікол у співвідношенні (1,0–1,5) (4,0–5,5) (0–2,0), впроваджені в гідрофільний гель, що містить в собі карбопол 940, гліцерин, нейтралізуючий агент $N(CH_2CH_2OH)_3$ (W) та звичайні консерванти. До суміші клотримазолу (1,5 г) та метронідазолу (5 г) потрохи додають 15 г гліцерину та 1 г карбополу 940, нейтралізують 1,2 г сполуки VI до pH 6,5–7,0, додають 1 г 0,2% розчину фенолтретъборату, доводять водою до загальної ваги 100 г і гомогенізують до утворення гелю (5)

Відомий спосіб одержання гідрогелів багатонаправленої дії, що містять в собі комбінацію циклічних тіоефірів, заміщених або незаміщених гідрокарбіл- або гідрокарбілксигруп, та гідрофільних гомо- або сополімерів, заміщених або незаміщених циклічних моно- або поліефірів, заміщеного або незаміщеного винилового спирту, альдегідів, ацеталей, кетонів, ефірів, N-вінілгетероциклічних сполук. Суміш 2,443 г гексан-1,2,6-триола та 0,5349 г безводного хлористого заліза нагрівають при 90°C протягом 15 хв, додають 40 г окису поліетилену з середньою молекулярною масою 3100, знову нагрівають протягом 15 хв при 90°C, додають надмір очищеного тетрамеру акролеїну, суміш нагрівають при 90°C протягом 4,5 годин, потім охолоджують до 20°C і одержують гідрогель з бажаними властивостями (6)

Найбільш близьким до винаходу, що заявляють, є спосіб одержання дебрицину у формі гелю, що здійснюють таким чином: дебрицин розчиняють у 60–65% розчині етанолу при температурі не більше 40°C (розчин 1). Потім карбопол 940 суспендують в ізоадипаті і вакуумують протягом 30 хв для усунення повітря (розчин 2). Лідокаїн розчиняють в етанолі та воді (розчин 3). Жиророзчинний хлорофіл та ментол розчиняють в твіні-2 (розчин 4). Одержані розчини, а при необхідності і розчинники, фільтрують. Після цього змішують розчин 1 і 3 і одержують розчин 5. Розчин 2 змішують з розчином 5 при постійному енергійному перемішуванні, потім одержану суміш вакуумують протягом 30 хв для усунення повітря, після чого витримують протягом 24 годин. Після витримання до суміші додають розчин 4 без надходження повітря, потім нейтралізують шляхом додавання триетаноламіну при перемішуванні до утворення гелю. Одержаний гель витримують протягом 5 годин в герметизованих ємкостях при 100°C, а потім при -5°C протягом місяця (7)

До недоліків прототипу слід віднести тривалість та складність виконання технологічного процесу, необхідність застосування додаткових прийомів вакуумування та витримання готового продукту протягом тривалого часу при контрастних температурах, а також використання допоміжних речовин, небайдужих для здоров'я людей при тривалому вживанні

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання лікарського засобу "Есгефол" у формі гелю шляхом підбору технологічних операцій та комбінацій компонентів в такій

послідовності і взаємоз'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення та скорочення часу проведення технологічного процесу, зменшили його енергомісткість, виключили використання речовин, небайдужих для здоров'я людей при тривалому вживанні

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання лікарського засобу у формі гелю, що включає розчинення активних компонентів з подальшим змішуванням одержаних розчинів, згідно з винаходом, як активні компоненти використовують L-лізину есцинат, гліцирам, фосфоліпіді сої та гепарин, причому L-лізину есцинат та гліцирам розчиняють в водному розчині пропіленгліколю при нагріванні до 60–70°C з подальшим охолодженням до 30–40°C, фосфоліпіді сої розчиняють в пропіленгліколі при нагріванні до 30–50°C з подальшим охолодженням до 18–22°C, а гепарин розчиняють в воді очищеній, після чого одержані розчини змішують з додаванням твіну-80 та масла м'яти перечної і вводять в розчин метилцелюлози, який одержують шляхом її змішування з водою очищеною при температурі 80–90°C

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у спрощенні технологічного процесу, скороченні кількості стадій та часу їх проведення, виключенні допоміжних речовин, небайдужих для здоров'я людей при тривалому вживанні

Одержаний способом, що заявляється, лікарський засіб "Есгефол" має протинабрякову, протизапальну та знеболюючу активність, поліпшує циркуляцію венозних та лімфатичних судин, зменшує відчуття втоми, важкості та напруженості в ногах. Гель "Есгефол" застосовують у комплексній терапії хворих гострою та хронічною недостатністю вен нижніх кінцівок, посттромбофлебійного синдрому, а також призначають при набряково-запальних проявах внаслідок травм, у тому числі для профілактики та лікування набряків при реконструктивних операціях на нижніх кінцівках, включаючи ендопротезування

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу

Приклад 1 В реакторі N 1 у воді очищений розчиняють метилцелюлозу і при перемішуванні нагрівають одержаний розчин до 80°C протягом 1 години. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури і ведуть перемішування до повного розчинення метилцелюлози (розчин 1). В реактор N 2 завантажують пропіленгліколь, L-лізину есцинат, гліцирам та воду очищену і при перемішуванні нагрівають одержану масу до 60°C до повного розчинення компонентів. Одержаний прозорий розчин охолоджують до 30°C (розчин 2). В реактор N 3 завантажують фосфоліпіді сої і пропіленгліколь і при перемішуванні нагрівають одержану масу до 30°C до повного розчинення фосфоліпідів, після чого розчин самостійно охолоджується до кімнатної температури (розчин 3). В реактор N 4 з водою очищеною завантажують гепарин і перемішують одержану суміш до повного розчинення гепарину (розчин 4). В розчин 2 при перемішуванні додають твін-80, потім розчини 3 і 4 та масло м'яти перечної. Одержану суміш перемішують до однорідності, після чого вводять в розчин 1 і перемішують до утворення гелю

Гель "Есгефол" має таке співвідношення компонентів, кг

L-лізину есцинат	0,50
Гепарин	0,07
Фосфоліпіди соі	0,50
Гліцирам	0,50
Пропіленгліколь	30,00
Масло м'яти перечної	0,05
Твін-80	1,00
Метилцелюлоза	1,00
Вода очищена	до 100

Приклад 2 В реакторі N 1 у воді очищеній розчиняють метилцелюлозу і при перемішуванні нагрівають одержаний розчин до 85°C протягом 40 хвилин. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури і ведуть перемішування до повного розчинення метилцелюлози (розчин 1). В реактор N 2 завантажують пропіленгліколь, L-лізину есцинат, гліцирам та воду очищену і при перемішуванні нагрівають одержану масу до 65°C до повного розчинення компонентів. Одержаний прозорий розчин охолоджують до 30°C (розчин 2). В реактор N 3 завантажують фосфоліпіди соі та пропіленгліколь і при перемішуванні нагрівають одержану масу до 40°C до повного розчинення фосфоліпідів, після чого розчин самостійно охолоджується до кімнатної температури (розчин 3). В реактор N 4 з водою очищеною завантажують гепарин і перемішують одержану суміш до повного розчинення гепарину (розчин 4). В розчині 2 при перемішуванні додають твін-80, потім розчини 3 і 4 та масло м'яти перечної. Одержану суміш перемішують до однорідності, після чого вводять в розчин 1 і перемішують до утворення гелю.

Гель "Есгефол" має таке співвідношення компонентів, кг

L-лізину есцинат	1,000
Гепарин	0,083
Фосфоліпіди соі	1,000
Гліцирам	1,500
Пропіленгліколь	20,00
Масло м'яти перечної	0,060
Твін-80	2,000
Метилцелюлоза	2,000
Вода очищена	до 100

Приклад 3 В реакторі N 1 у воді очищеній розчиняють метилцелюлозу і при перемішуванні нагрівають одержаний розчин до 90°C протягом 30 хвилин. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури і ведуть перемішування до повного розчинення метилцелюлози (розчин 1). В реактор N 2 завантажують пропіленгліколь, L-лізину есцинат, гліцирам та воду очищену і при перемішуванні нагрівають одержану масу до 70°C до повного розчинення компонентів. Одержаний прозорий розчин охолоджують до 35°C (розчин 2). В реактор N 3 завантажують фосфоліпіди соі та пропіленгліколь і при перемішуванні нагрівають одержану масу до 50°C до повного розчинення фосфоліпідів, після чого розчин самостійно охолоджується до кімнатної температури (розчин 3). В реактор N 4 з водою очищеною завантажують гепарин і перемішують

одержану суміш до повного розчинення гепарину (розчин 4). В розчин 2 при перемішуванні додають твін-80, потім розчини 3 і 4 та масло м'яти перечної. Одержану суміш перемішують до однорідності, після чого вводять в розчин 1 і перемішують до утворення гелю.

Гель "Есгефол" має таке співвідношення компонентів, кг

L-лізину есцинат	2,00
Гепарин	0,10
Фосфоліпіди соі	1,50
Гліцирам	0,50
Пропіленгліколь	5,00
Масло м'яти перечної	0,08
Твін-80	4,00
Метилцелюлоза	3,50
Вода очищена	до 100

Взаємозв'язок та послідовність технологічних операцій способу, що заявляють, підбір режимів та параметрів, а також комбінацій компонентів забезпечують виконання завдання, яке поставили у винаході.

Так, приготування водного розчину метилцелюлози (гелеутворювача) при температурі 80–90°C дає оптимальний результат саме в цих межах при розчиненні метилцелюлози в холодній воді утворюються локальні згустки з щільними "ядрами", які при подальших операціях одержання гелю не розпадаються. Крім того, можливе утворення бульбашок повітря в гелі, що негативно впливає на його якість. У прототипі цього явища уникали шляхом вакуумування, а у способі, що заявляють, досить дотримуватися температурних режимів, послідовності введення компонентів та їх співвідношень. Розчинення активних речовин L-лізину есцинату та гліцираму в пропіленгліколі та воді виправдано в усіх відношеннях у виборі розчинників, в порядку введення в них компонентів, в підібраних режимах температур. Порушення цих умов призводить до комкування речовин, затримує їх розчинення, а при збільшенні температурних режимів більш тих, що заявляють, можлива деструкція активних речовин, а отже зниження специфічної активності.

Доцільним є розчинення фосфоліпідів соі в пропіленгліколі при температурі 30–50°C. При використанні води як розчинника, спостерігалась поява мути, що не зникла і в кінцевому продукті. При температурі розчинника – пропіленгліколя, меншій 30°C, розчинення активної речовини уповільнювалось і було неповним, а при температурі, більшій 50°C, можливий розклад активної речовини.

Послідовність введення інгредієнтів та їх кількісні значення (солубілізатор – твін-80 та віддушка – масло м'яти перечної) також виконують функцію забезпечення якості кінцевого продукту – гелю "Есгефол". При зміні цих умов спостерігається поява мути, розшарування гелю, тобто порушення його структури.

Далі в таблиці наводиться порівняльний аналіз способу-прототипу і способу, що заявляють.

Порівняльний аналіз способу одержання лікарського засобу "Есгефол" та способу-прототипу

Спосіб-прототип	Спосіб, що заявляють
1 Дебріцин розчиняють в 60–65% розчині етанолу при температурі не більш 40°C (розчин 1)	1 Змішування метилцелюлози з водою очищеною з подальшим нагріванням одержаного розчину до 80–90°C протягом 30–50 хвилин, охолодження розчину до кімнатної температури і перемішування до повного розчинення метилцелюлози (розчин 1)
2 Карбопол 940 суспендують в ізоадипаті і вакуумують протягом 30 хв для усунення повітря (розчин 2)	2 Змішування пропіленгліколю, гліцираму, L-лізину есцинату та води очищеної з подальшим нагріванням одержаної маси до 60–70°C і перемішуванням до одержання прозорого розчину з подальшим його охолодженням до 30–40°C (розчин 2)
3 Лідокан розчиняють в залишковій кількості води та етанолу (розчин 3)	3 Змішування фосфоліпідів сої з пропіленгліколем з подальшим нагріванням одержаної маси до 30–50°C при перемішуванні до повного розчинення фосфоліпідів, після чого розчин самостійно охолоджується до кімнатної температури (розчин 3)
4 Жиророзчинний хлорофіл та ментол розчиняють в твіні-2 (розчин 4)	4 Розчинення гепарину в воді очищеній при перемішуванні (розчин 4)
5 Фільтрація одержаних розчинів	5 Введення в розчин 2 твіну-80, розчинів 3 і 4 та масла м'якої перечної при перемішуванні до однорідності
6 Змішування розчинів 1 та 3 – дебріцину та лідокану (розчин 5)	6 Введення одержаної суміші в розчин 1 при перемішуванні до утворення гелю
7 Розчин 2 (карбополу 940) змішують з розчином 5 при постійному енергійному перемішуванні, а потім одержану суміш вакуумують протягом 30 хв для усунення повітря	
8 Витримування одержаної суміші на протязі 24 годин	
9 Додання до одержаної суміші (після витримування) розчину 4 без надходження повітря	
10 Додання триетаноламіну (для нейтралізації суміші) при перемішуванні до утворення гелю	
11 Витримування одержаного гелю протягом 5 годин в герметизованій ємкості при 100°C	
12 Витримування одержаного гелю при -5°C протягом місяця	

Таким чином, запропонований винахід цілком виконує завдання по створенню високопродуктивного та економічного способу одержання багатоконпонентного засобу "Есгефол" за рахунок спрощення технологічного процесу, скорочення часу його проведення, виключення енергомістких операцій

Література

- 1 Заявка ФРГ № 3814095, кл А61 К 9/10
Опубл 29 10 87
- 2 Патент СРР №90358, кл А61 К 9/06
Опубл 30 11 82

3 Патент СРР № 80363, кл А61 К 9/06
Опубл 30 11 82

4 Патент СРР № 82578, кл А61 К 9/06
Опубл 30 09 93

5 Патент СРР № 91013, кл А61 К 9/06
Опубл 27 02 97

6 Заявка Великобританії № 2108517, кл С 08 G 65/48, А 61 L 15/08
Опубл 18 05 83

7 Патент СССР № 1338778, кл А61 К 9/00
Опубл 1987, БИ № 34 (прототип)

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03