



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82107** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 25/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14720	(72) Винахідник(и): Нежинский Єфім (US)
(22) Дата подання заявки: 21.12.2012	(73) Власник(и): Нежинский Єфім, 98-50 63 Drive, 3v, New-York, Queens (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2013	(74) Представник: Рудий Тарас Григорович, реєстр. №389
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	

(54) РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ, ЩО МАЄ ВИРАЖЕНУ АНАЛГЕТИЧНУ ДІЮ

(57) Реферат:

Розчин для ін'єкцій, що має виражену анальгетичну дію, містить налфубіну гідрохлорид, буферну суміш, стабілізатор, воду для ін'єкцій та комплексоутворюючий компонент.

UA 82107 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фармакології, а саме до розчинів для ін'єкцій на основі налфубіну гідрохлориду, що мають яскраво виражену аналгетичну дію та може знайти застосування для усунення больових синдромів середньої і вираженої інтенсивності при інфаркті міокарда, підготовці до операції (профілактика) і в післяопераційний період, а також як

5 додатковий засіб знеболення при загальній анестезії.

Налфубіну гідрохлорид (хімічна назва: (5 альфа, 6 альфа)-17-(циклобутилметил)-4,5-епоксиморфінан-3,6,14-тріол) належить до фармакологічної групи опіоїдів і являється похідною морфіну, однак технічною особливістю його молекули являється наявність метилциклобутильного радикалу.

10 Найбільш близький розчин для ін'єкцій, що має яскраво виражену аналгетичну дію, розкритий в "Инструкции по медицинскому применению препарата НУБАИН(Nubain)" (одобрено Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России 12 ноября 1998, протокол № 9-1). Розчин для ін'єкцій містить 10 мг налфубіну гідрохлориду в 1 мл розчину і допоміжні речовини: буферні речовини (лимонну кислоту і цитрат натрію водний), стабілізатори (хлорид

15 натрію) і воду для ін'єкцій.
Налфубіну гідрохлорид являє собою білий або майже білий кристалічний порошок, розчинний у воді. Відомий розчин налфубіну стійкий до слабкого середовища, але при підвищенні рН вище 6 дві молекули налфубіну реагують між собою з утворенням бісналфубіну. Інтенсивність даного процесу зростає при підвищенні температури, під впливом світла і в присутності іонів важких металів, що приводить до втрати стійкості лікарської форми під час дії терміну придатності препарату.

В основу корисної моделі поставлено задачу одержання вітчизняного препарату з сильними аналгетичними властивостями, що відповідає вимогам ГФ XI, стабільного при зберіганні більше 2,5 років.

25 Поставлена задача вирішується розчином для ін'єкцій, що має виражену аналгетичну дію, що містить налфубіну гідрохлорид, буферну суміш, стабілізатор і воду для ін'єкцій, при цьому розчин додатково містить комплексуючий компонент при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

налфубіну гідрохлорид	0,8 - 2,2
буферна суміш	0,5 - 3,5
стабілізатор	0,15 - 0,25
комплексуючий компонент	0,001 - 0,2
вода	решта.

В окремих втіленнях корисної моделі технічний результат досягається тим, що:

30 - як комплексуючий компонент розчин може містити динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б) або інший відомий комплексуювач, наприклад, тетрацин кальцію;

- як буферну суміш розчин може містити суміш лимонної кислоти і, щонайменше, однієї речовини, вибраної з групи, що включає: натрію цитрат, натрію дигідроцитрат, натрію

35 гідрофосфат, натрію дигідрофосфат або кристалогідрати вищезгаданих речовин;
- згадана суміш може містити 0,1-3,4 мас. % кислоти лимонної, як стабілізатор розчин може містити натрію хлорид, зокрема 0,18-0,22 мас. % натрію хлориду;

- додатково розчин може містити антиоксиданти в кількості 0,2-2,0 мас. %, як такі можуть бути використані натрію гідросульфід а/або натрію метабісульфіт, і/або натрію тіосульфат.

40 Використання як допоміжних матеріалів буферної суміші, стабілізаторів і додаткове введення комплексуючого компонента в заявлених кількостях дозволяє покращити стабільність розчину налфубіну.

Великий вплив на процес окислення лікарського засоби має присутність іонів важких металів Fe^{+3} , Mn^{2+} тощо, котрі являються каталізаторами окислення. Іони важких металів часто

45 переходять у розчини з скла, апаратури чи можуть бути присутні як виробничі домішки.
Для стабілізації легкоокислюваних речовин використовуються комплексуючі речовини ЕДТО - етилендіамінтетраоцтова кислота. Комплексуювач надає здатність до утворення внутрішньокмплесних водорозчинних зв'язків з великим числом катіонів. Найкращі в даній якості властивості як комплексуюч має трилон Б, що являє собою динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти. В даному випадку стійкість комплексних сполук настільки висока, що неможливо виявити відповідний катіон.

50 Буферна суміш в заявленій кількості вводиться в розчин для утворення оптимальних меж рН. Нами було виявлено, що як альтернативи цитрату натрію, використовуюваного як компонента буферної суміші у відомому розчині, також можуть бути використані такі речовини, що містять

натрій: натрію дигідроцитрат, натрію гідрофосфат, натрію дигідрофосфат або кристалізатори вищезгаданих речовин. При загальній кількості буферної суміші в розчині 0,5-3,5 мас. %, буде бажано, щоб вміст лимонної кислоти в ній складав 0,1-3,4 мас. %. Для більш швидкої стабілізації pH до препарату додають натрію хлорид.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Розчин для ін'єкцій, що має виражену аналгетичну дію, який містить налфубіну гідрохлорид, буферну суміш, стабілізатор і воду для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що додатково містить
- 10 комплексують компонент при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

налфубіну гідрохлорид	0,8 - 2,2
буферна суміш	0,5 - 3,5
стабілізатор	0,15 - 0,25
комплексують компонент	0,001 - 0,2
вода	решта.
2. Розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що як комплексують компонент містить динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.
3. Розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що як буферну суміш містить суміш лимонної кислоти і, щонайменше, однієї речовини, вибраної з групи, що включає натрію цитрат, натрію
- 15 дигідроцитрат, натрію гідрофосфат, натрію дигідрофосфат або кристалізатори вищезгаданих речовин.
4. Розчин за п. 3, який **відрізняється** тим, що суміш містить 0,1-3,4 мас. % кислоти лимонної.
5. Розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що як стабілізатор містить натрію хлорид.
6. Розчин за п. 5, який **відрізняється** тим, що містить 0,18-0,22 мас. % натрію хлориду.
- 20 7. Розчин за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково містить антиоксиданти в кількості 0,2-2,0 мас. %.
8. Розчин за п. 7, який **відрізняється** тим, що як антиоксиданти містить натрію гідросульфід, і/або натрію метабісульфід, і/або натрію тріосульфат.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601