



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105501** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 08396	(72) Винахідник(и): Доровський Олександр Вікторович (UA), Хорунжий Генадій Генадійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.08.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2016	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦЕВТИЧНА ГРУПА "ЗДОРОВ'Я", вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2016, Бюл.№ 6	(74) Представник: Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): a201310537, 30.08.2013	

(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ НА ОСНОВІ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ТАУРИНУ

(57) Реферат:

Спосіб приготування лікарської форми для парентерального введення включає змішування діючих та допоміжних речовин. Спочатку змішують триметамол з водою, додають до утвореного розчину альфа-ліпоєву кислоту. Додають щонайменше таурин, поліетиленгліколь 400 та спирт бензиловий.

UA 105501 U

Корисна модель належить до галузі фармацевтичної промисловості, а саме до способів одержання лікарських форм для парентерального введення на основі альфа-ліпоевої кислоти та таурину, що можуть бути використані для профілактики та лікування діабетичної та алкогольної поліневропатії, коронарного атеросклерозу, захворювань печінки, інтоксикації.

Цукровий діабет є захворюванням, при якому ускладнення хвороби виходять на перший план, заподіюючи основні страждання хворим. Серйозні ушкодження нервових закінчень (невропатія), капілярів (ангіопатія) служать основною причиною інвалідизації і смерті у таких хворих. Дистальна поліневропатія й автономна невропатія є причинами низької якості життя, порушення працездатності та інвалідизації у великій кількості хворих цукровим діабетом. У той же час згідно із даними ВООЗ смертність від алкоголізму та його ускладнень займає третє місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань, при цьому найбільш постійним та таким, що часто зустрічається, ураженням нервової системи при алкоголізмі є поліневропатія. Таким чином, дуже важливо вчасно діагностувати ускладнення та прийняти відповідні максимально ефективні заходи для його лікування. Відомі препарати на основі альфа-ліпоевої кислоти, спрямовані на лікування діабетичної та алкогольної поліневропатії. Також відомі лікарські засоби для лікування цукрового діабету та його ускладнень на основі альфа-ліпоевої кислоти і таурину. Таким чином актуальною є проблема розробки лікарських форм на основі альфа-ліпоевої кислоти і таурину, що забезпечують максимальний терапевтичний ефект поряд зі зниженням небажаних побічних ефектів.

Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб одержання ін'єкційної форми препарату на основі альфа-ліпоевої кислоти за патентом України № 96239, опублікованому 10.10.2011 р. Відповідно до винаходу спочатку змішують N-метилглюкамін з водою для ін'єкцій, потім додають альфа-ліпоеву кислоту, після чого - розчин поліетиленгліколю 300 при наступному співвідношенні компонентів, мас. %: альфа-ліпоева кислота - 1,14-1,26, N-метилглюкамін - 1,121-1,239, поліетиленгліколь - 7,505-8,295, вода - решта до 100 мл.

До недоліків найближчого аналога належать висока тривалість процесу приготування (до 2-х годин), низька стабільність отриманої лікарської форми за рахунок того, що сіль альфа-ліпоевої кислоти утворена N-метилглюкамінном, що є відносно слабкою основою. Відсутність консерванту в складі отриманої лікарської форми збільшує ризик мікробної контамінації під час виробництва. Використання поліетиленгліколю 300 є недостатньо ефективним для стабілізації лікарської форми.

В основу корисної моделі поставлена задача розробка способу одержання лікарської форми для парентерального введення на основі альфа-ліпоевої кислоти та таурину, що завдяки простоті й оптимальному підбору здійснюваних операцій дозволить виключити зазначені вище недоліки, а також забезпечити одержання лікарської форми, яка характеризується підвищеною розчинністю діючих речовин, а отже, зменшеним обсягом рідини при парентеральному введенні, а також необхідною стабільністю.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено спосіб приготування лікарської форми для парентерального введення, включає змішування діючих та допоміжних речовин, згідно з корисною моделлю, спочатку змішують трометамол з водою, додають до утвореного розчину альфа-ліпоеву кислоту, після чого додають щонайменше таурин, поліетиленгліколь 400 та спирт бензиловий при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

альфа-ліпоева кислота	3-6
таурин	3-6
трометамол	3-8
поліетиленгліколь 400	2-10
спирт бензиловий	0,1-1
вода	решта.

Альфа-ліпоева кислота покращує функціонування антиоксидантних систем, знижує інтенсивність "оксидантного стресу", підсилює ендоневральний кровотік та відновлює енергетичний баланс, а також активує фактор росту периферичних нервів.

Таурин інгібує формування активних форм кисню, пероксидацію ліпідів, захищає тканини при виснаженні запасів глутатіону за рахунок запобігання зниження активності глутатіонредуктази. Також таурин дозволяє одержувати більш високу антигіперглікемічну дію, що у свою чергу сприяє відновленню ноцицептивної чутливості.

Застосування трометамолу, що має буферні властивості та є малотоксичним, дозволяє одержати більш фізіологічний для організму пацієнта препарат.

Як відомо, альфа-ліпоева кислота є погано розчинною у воді. У зв'язку з цим необхідним є оптимальний підбір допоміжних речовин, а також послідовність їх змішування для того, щоб

була забезпечена достатня розчинність альфа-ліпоєвої кислоти і тим самим зменшений обсяг рідини при парентеральному введенні.

Застосування поліетиленгліколю 400 у складі лікарської форми препарату для парентерального введення, спосіб приготування якої заявляється, в зазначених співвідношеннях дозволяє підвищити розчинність діючих речовин за рахунок формування оборотних комплексів з активними субстанціями, а також забезпечує необхідну стабільність лікарської форми. Тому застосування як солюбілізатора і стабілізатора поліетиленгліколю 400 забезпечує оптимальний терапевтичний ефект, дозволяє зменшити час приготування розчину і знижує небажані побічні ефекти. Також введення до складу лікарської форми поліетиленгліколю 400 як допоміжної речовини дозволяє знизити термічну і світлову чутливість розчину альфа-ліпоєвої кислоти. Використання як консерванту бензилового спирту в зазначених співвідношеннях дозволяє знизити ризик мікробної контамінації лікарської форми під час виробництва, дозволяє не проводити термічну стерилізацію розчину, а використовувати стерилізуючу фільтрацію у комбінації з виробництвом в асептичних умовах, що відповідає сучасним стандартам ДФУ.

Використання такого якісного та кількісного співвідношення компонентів при введенні вихідних компонентів засобу дозволяє забезпечити збалансованість при здійсненні операцій способу, а також здійснення зазначених операцій при оптимальних режимах роботи використовуюваного устаткування, крім того дозволяє забезпечити одержання лікарської форми препарату з перевагами, описаними вище.

У переважному варіанті здійснення способу спочатку завантажують 3/4 всієї кількості води, при перемішуванні додають трометамол, додають альфа-ліпоєву кислоту та перемішують до повного розчинення, після чого додають таурин, поліетиленгліколь 400, спирт бензиловий та решту води і перемішують до повного розчинення компонентів.

Оскільки альфа-ліпоєва кислота та її розчин чутливі до світла, то приготування лікарської форми здійснюють у реакторі, захищеному від світла, а фасування проводять в ампули темного скла.

Оскільки одержаний розчин легко окислюється киснем повітря, то процес приготування розчину та фасування його в ампули темного скла проводять під шаром азоту.

Приклад.

Нижче наведений склад отриманого розчину для ін'єкцій/концентрату для приготування розчину для інфузій у межах заявленого співвідношення компонентів:

Назва компонента:	Кількість на 1 мл:
Альфа-ліпоєва кислота	30 мг
Таурин	50 мг
Трометамол	33,5 мг
Поліетиленгліколь 400	25 мг
Спирт бензиловий	2 мг
Вода для ін'єкцій	до 1 мл.

Таким чином, корисна модель завдяки простоті й оптимальному підбору здійснюваних операцій дозволить виключити зазначені вище недоліки, а також забезпечити одержання лікарської форми, яка характеризується підвищеною розчинністю діючих речовин, а отже, зменшеним обсягом рідини при парентеральному введенні, а також необхідною стабільністю.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб приготування лікарської форми для парентерального введення, що включає змішування діючих та допоміжних речовин, який **відрізняється** тим, що спочатку змішують трометамол з водою, додають до утвореного розчину альфа-ліпоєву кислоту, після чого додають щонайменше таурин, поліетиленгліколь 400 та спирт бензиловий при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

альфа-ліпоєва кислота	3-6
таурин	3-6
трометамол	3-8
поліетиленгліколь 400	2-10
спирт бензиловий	0,1-1
вода	решта.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що спочатку завантажують 3/4 всієї кількості води, при перемішуванні додають трометамол, додають альфа-ліпоєву кислоту та перемішують до

повного розчинення, після чого додають таурин, поліетиленгліколь 400, спирт бензиловий та решту води і перемішують до повного розчинення компонентів.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що приготування лікарської форми здійснюють у реакторі, захищеному від проникнення світла.

5 4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що приготування лікарської форми здійснюють під шаром азоту.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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

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