



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **107176**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/475** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>u 2015 11389</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>19.11.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕКОФАРМ ПАТЕНТ МЕНЕДЖМЕНТ АГ</b> , Haldenstrasse 5, Baar, CH-6342, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.05.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Єгорова Тамара Петрівна, реєстр. №174</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.05.2016, Бюл.№ 10</b>		

**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

**(57) Реферат:**

Лікарський препарат для парентерального застосування містить як активні компоненти N-акридоноцтову кислоту, N-метилглюкамін та як розчинник - воду для ін'єкцій. Компоненти розчиняють при температурі 60-90 °С до отримання розчину з показником рН від 6,0 до 8,0.

**UA 107176 U**



Корисна модель належить до медицини і фармацевтики, а саме до лікарських препаратів для парентерального застосування з широким спектром біологічної активності.

Відомі лікарські препарати для парентерального застосування, що містять як активну речовину солі N-акридоноцтової кислоти.

5 Так, лікарський препарат для парентерального застосування (патент РФ 2031650, А61К 31/33, 17.03.92 "Противірусний лікарський засіб і спосіб його одержання") містить як активну речовину натрієву сіль акридоноцтової кислоти, розчинену в трис-буфері, і як стабілізатор - трилон Б (динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти).

10 Відомий лікарський препарат "Неовір" (М.Д. Машковський, Лікарські засоби, 13 вид. - Харків: Торсінг, 1997. - Т. 2. -С. 352), який містить як активну речовину натрієву сіль N-акридоноцтової кислоти в концентрації 12,5 мас. %, а як стабілізатор - лимонну кислоту.

Відомі лікарські препарати на основі натрієвої солі N-акридоноцтової кислоти мають інтерференогенну активність, однак викликають місцево-подразнювальний і больовий ефект, обумовлений високим значенням рН, а також є світлочутливими і, отже, нестійкими при виготовленні та зберіганні готової лікарської форми.

Відомий також лікарський препарат для парентерального застосування на основі 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-іл-ацетат)]-амоній-Д-глюцитолу у вигляді 22,5 %-го водного розчину цієї солі, отриманої шляхом ліофілізації. Приготування цього препарату проводиться з додаванням стабілізатора N-метилглюкаміну. Дана сполука має широкий спектр біологічної активності (ЕА патент 002462 від 26.03.2001). Лікарський препарат зазначеного складу вибраний як прототип.

Задачею корисної моделі є досягнення стабільності готової лікарської форми при оптимізації складу і технології виготовлення препарату для парентерального застосування зі збереженням його біологічної активності.

25 Поставлена задача вирішується тим, що лікарський препарат для парентерального застосування, що містить як активні компоненти N-акридоноцтову кислоту, N-метилглюкамін та як розчинник - воду для ін'єкцій, згідно з корисною моделлю, компоненти розчиняють при температурі 60-90 °С до отримання розчину з показником рН від 6,0 до 8,0, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

N-акридоноцтова кислота	10,0-15,0
N-метилглюкамін	7,7-12,0
вода для ін'єкції	до 100.

30 Заявлений лікарський препарат містить активні компоненти: N-акридоноцтову кислоту і N-метилглюкамін, які при хімічній реакції у водному середовищі утворюють сполуку формули: 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-іл-ацетат)]-амоній-Д-глюцитол, відому як біологічно активна речовина, що має імуномодулюючу дію (ЕА патент 000382, С07Н 5/06, 22.01.98 р.).

35 Згідно з корисною моделлю, дану активну сполуку отримують одностадійно - безпосередньо в процесі приготування лікарської форми.

Температурний режим процесу приготування препарату забезпечує повноту протікання хімічної реакції утворення активної сполуки 1-дезоксид-1-N-[метил-(2-акридон-9-он-10-іл-ацетат)]-амоній-Д-глюцитолу.

40 Заявлене співвідношення компонентів препарату і температурний режим підібрані дослідним шляхом таким чином, що для забезпечення стабільності препарату додавання будь-якого стабілізатора не потрібно. При цьому отримують розчин з показником рН від 6,0 до 8,0, який є оптимальним діапазоном для парентерального введення і підтримки стабільності препарату.

45 Заявлений лікарський препарат для парентерального застосування при експериментально встановленому оптимальному співвідношенні компонентів і параметрах технологічного процесу є препаратом, що має високу біологічну активність, стабільність при зберіганні та стійкий до високих температур в процесі виробництва.

Корисну модель здійснюють наступним чином:

50 для приготування 100 л лікарського препарату беруть 70 л води для ін'єкцій, 9,63 кг N-метилглюкаміну і розчиняють його протягом 10-30 хвилин при температурі близько 60 °С, потім додають близько 12,5 кг N-акридоноцтової кислоти і розчиняють при температурі 90 °С до отримання розчину з показником рН=7,3, потім додають воду для ін'єкцій до отримання об'єму розчину 100 л. Отриманий розчин фільтрують через стерилізуючий фільтр з діаметром пор 0,22 мкм, розливають в ампули (флакони) об'ємом 1, 2 і 5 мл з прозорого або темного скла, стерилізують. Вихід готового препарату 98,5 %. Отримана ампула (флакон) об'ємом 1, 2 або 5 мл містить 12,5 мас. % N-акридоноцтової кислоти і 9,63 мас. % N-метилглюкаміну та 77,87 мас. % води для ін'єкцій.

## Дослід 1.

Вибір оптимального співвідношення компонентів, що входять в заявлений препарат, проводили на 70 кроликах породи Шиншила масою 2,8-3,3 кг, розбитих на 10 груп по 5 тварин. Досліджували властивості лікарського препарату з вмістом N-акридоноцтової кислоти від 10,0 до 20,0 мас. % та відповідної кількості N-метилглюкаміну до отримання розчину з рН в діапазоні від 6,0 до 8,0.

У попередніх дослідженнях встановлено, що ефективна терапевтична разова доза для людини масою 70 кг становить 500 мг. Таким чином, мінімальний вміст N-акридоноцтової кислоти відповідає концентрації розчину 10,0 мас. % для одноразового внутрішньом'язового введення 5 мл препарату. Менша концентрація N-акридоноцтової кислоти не дозволить ввести ефективну дозу в максимально можливному обсязі 5 мл.

Введення препарату з концентрацією N-акридоноцтової кислоти в діапазоні 10,0-15,0 мас. % не викликає місцево-подразнюючої дії і добре переноситься тваринами.

Розчин з концентрацією N-акридоноцтової кислоти понад 15,0 мас. % має високу в'язкість, що значно ускладнює і подовжує процес розливу препарату в ампули. Крім цього, у місці введення препарату спостерігається больова реакція і почервоніння ділянки шкіри. Зі збільшенням вмісту активної речовини до 17,5-20,0 мас. % в діапазоні рН від 6,0 до 8,0 спостерігається тривала больова реакція і набряк у місці введення препарату, що пов'язано з високими значеннями осмолярності розчинів (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст N-акридоноцтової кислоти, мас. %	Вміст N-метилглюкаміну, мас. %	Теоретична осмолярність, мОсоль/л	Місцево-подразнююча дія
10,0	7,7 до рН 6,0	789	відсутня
	8,0 до рН 8,0	804	відсутня
12,5	9,6 до рН 6,0	986	відсутня
	10,0 до рН 8,0	1005	відсутня
15,0	11,5 до рН 6,0	1183	відсутня
	12,0 до рН 8,0	1206	відсутня
17,5	13,5 до рН 6,0	1381	Больова реакція і почервоніння ділянки шкіри
	14,0 до рН 8,0	1407	Больова реакція і почервоніння ділянки шкіри
20,0	15,4 до рН 6,0	1578	Тривала больова реакція, почервоніння та набряк ділянки шкіри
	16,0 до рН 8,0	1607	Тривала больова реакція, почервоніння та набряк ділянки шкіри

Таким чином, оптимальним співвідношенням компонентів для вирішення поставленої задачі в лікарському препараті для парентерального застосування є склад з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

N-акридоноцтова кислота 10,0-15,0

N-метилглюкамін 7,7-12,0

вода для ін'єкції до 100.

## Дослід 2.

Біодоступність заявленого лікарського препарату оцінювали за ступенем проникнення активних компонентів всередину клітини шляхом дослідження лімфоцитів, розділених на Т- і В-субпопуляції, периферичної крові донорів. Для фракціонування лімфоцити пропускали через стерильну колонку з синтетичним волокном, після чого сорбовані на волокні В-лімфоцити змивали 0,1 % розчином натрію етилендіамінтетраацетату (ЕДТА). Клітини були інкубовані з водними розчинами прототипу і заявленого препарату в розведенні 1: 1000.

Ступінь проникнення активних речовин всередину клітини через мембрану оцінювали за характерною флуоресценцією (для N-акридоноцтової кислоти) при ультрафіолетовому опроміненні за допомогою люмінесцентного мікроскопа. При мікроскопічному дослідженні лімфоцитів, інкубованих з заявленим препаратом і прототипом, в клітинах спостерігалось

яскраве синьо-зелене свічення, особливо помітне в ядрах, яке не зникало при дворазовому відмиванні клітин 0,1 %-вим розчином ЕДТА, при цьому ступінь проникнення активних речовин всередину клітин в заявленому препараті й прототипі зіставні. Даний факт свідчить про високу біодоступність заявленого лікарського препарату за рахунок проникнення активної речовини всередину клітини і подальшому зв'язуванні з ядром.

#### Дослід 3.

Біологічну активність заявленого лікарського препарату в порівнянні з прототипом оцінювали за динамікою утворення сумарної рибонуклеїнової кислоти (РНК), яка відображує загальну активність клітини.

Як тест-систему використовували стандартну культуру клітин моноцитів I-397. Клітини вирощували в пластикових пробірках на ростовому середовищі RPMI 1640 з 20 % фетальною телячою сироваткою, в кінцевій концентрації моноцитів  $2 \cdot 10^7$  клітин/мл. Потім клітини інкубували при температурі 37 °C в атмосфері 5 % вуглекислого газу в 96-лунковій планшеті з подальшою зміною живильного середовища протягом 7 днів. Рівну кількість клітин брали через 2, 4, 6 і 8 годин інкубації з препаратом, виготовленим згідно з прототипом і заявленим препаратом, отриманим за прикладом 1, і виділяли в них сумарну РНК (Chomczynski P., Sachi N ... "One-step method for RNA isolation from cells and tissues". Analytical Biochemistry, 1987. - V.162, № 2. -P. 156-159). Кількість сумарної РНК визначали спектрофотометрично за оптичною щільністю інкубованого розчину при довжині хвилі 260 нм.

Результати досліджень, наведені в табл. 2, показують, що при інкубації клітин моноцитів з прототипом і заявленим препаратом відбувалося наростання кількості сумарної РНК і через 8 годин досягало максимальної величини, далі (12 годин) спостерігалось зменшення кількості клітин. Таким чином, динаміка утворення сумарної РНК свідчить про аналогічну біологічну активність заявленого препарату і прототипу.

Таблица 2

Препарат	Кількість сумарної РНК на 20 млн клітин, мкг при інкубації клітин з препаратом, годин				
	2	4	6	8	12
Прототип	50,3	198,2	294,5	428,3	274,3
Заявлений препарат	52,5	204,4	319,2	425,5	312,1

#### Дослід 4.

Оцінка фотостабільності заявленого лікарського препарату в порівнянні з прототипом проводилася шляхом витримування в камері з комбінованим джерелом світла до досягнення експозиції видимим світлом не менше 1,2 Млк год., що відповідає витримуванню зразків біля спрямованого на південну сторону вікна в сонячний літній день протягом 2-3 днів, і енергетичній експозиції ультрафіолетом ближній області спектра - не менше 200 Вт·год./м<sup>2</sup> (з довжиною хвилі 320-400 нм), що відповідає 1-2 дням на освітленому сонцем підвіконні (ICH Q1B). Препарат поміщали в кварцові кювети об'ємом 10 мл. У камері підтримували постійну контрольовану температуру 30±2 °C і відносну вологість 65±5 %. Тривалість 1 циклу опромінення становить близько 12 діб. Обидва препарати були піддані 3-м циклам опромінення.

Фотостабільність препаратів оцінювали візуально за зміною забарвлення розчину, рН розчину, випадінням осаду, а також за кількісним вмістом активної речовини та продуктів деградації (домішок) методом ВЕРХ при довжині хвилі спектрофотометричного детектора 254 нм.

Таблиця 3

	Без опромінення		1-й цикл опромінення		2-й цикл опромінення		3-й цикл опромінення	
	Прото-тип	Заявле-ний препарат	Прото-тип	Заявле-ний препарат	Прототип	Заявле-ний препарат	Прото-тип	Заявле-ний препарат
Забарвлення	Жовтий розчин	Жовтий розчин	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
pH	7,54	7,43	7,65	7,59	7,86	7,81	8,29	8,14
Осад	немає	немає	немає	немає	легке помут-ніння розчину	легке помут-ніння розчину	рясний осад	рясний осад
Кількісне визначення активного компонента (N-акридоноцтова кислота), % від номіналу	99,55	99,67	98,79	99,04	97,65	98,12	91,18	92,24
Кількісний вміст домішок, % від площі N-AOK	0,08	0,07	0,64	0,62	1,9	1,6	8,2	7,6

Після першого циклу опромінення істотного збільшення кількості домішок і зниження кількості активного компонента не спостерігалось. Однак, при подальшому збільшенні експозиції (стресові випробування) в процесі опромінення прототипу і заявленого препарату спостерігалось зниження кількісного вмісту активних компонентів і наростання кількості домішок (табл. 3), виявлялось помутніння розчинів. На третьому циклі опромінення препаратів спостерігалось випадіння рясного осаду. Протягом дослідження відзначена динаміка зростання pH розчинів, пов'язана зі зменшенням кількісного вмісту N-акридоноцтової кислоти.

Таким чином, обидва препарати є чутливими до світла і для зниження ризику виникнення утворення домішок у препараті вимагають застосування світлозахисної упаковки (темне скло).

Дослід 5. У даному досліді досліджували стійкість до високих температур прототипу і заявленого препарату в умовах промислової стерилізації і його стабільність при подальшому зберіганні.

Використовували дві серії ампул з об'ємом наповнення 2 мл. Одна серія - з розчином, виготовленим згідно з прототипом, інша серія - з розчином, виготовленим згідно із заявленим препаратом.

Серії ампул із зазначеними розчинами піддавали стерилізації парою під тиском (120 °C, 15 хв). Після стерилізації визначали кількість домішок методом високоефективної рідинної хроматографії. Потім вивчали стабільність препаратів протягом 5 років при зберіганні при температурі 30±2 °C. Протягом усього терміну зберігання спостерігали за зміною зовнішнього вигляду препаратів (забарвлення, наявність осаду) і визначали кількісний вміст N-акридоноцтової кислоти і сумарний вміст домішок. Результати дослідження представлені в табл. 4.

Таблиця 4

	Вихідний аналіз		6 місяців		1 рік	
	Прототип	Заявлений препарат	Прототип	Заявлений препарат	Прототип	Заявлений препарат
Забарвлення	Жовтий розчин	Жовтий розчин	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
pH	7,54	7,43	7,49	7,39	7,41	7,35
Осад	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає
Кількісне визначення активного компонента (N-акридоноцтова кислота), % від номіналу	99,55	99,67	99,79	99,22	99,35	99,50
Кількісний вміст домішок, % від площі N-AOK	0,08	0,07	0,12	0,06	0,26	0,16

Таблиця 4

	2 роки		3 роки		5 років	
	Прототип	Заявлений препарат	Прототип	Заявлений препарат	Прототип	Заявлений препарат
Забарвлення	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
pH	7,31	7,22	7,29	7,19	7,12	7,14
Осад	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає
Кількісне визначення активного компонента (N-акридоноцтова кислота), % від номіналу	98,88	99,14	99,12	98,99	98,69	99,30
Кількісний вміст домішок, % від площі N-AOK	0,18	0,23	0,32	0,19	0,29	0,20

З даного досвіду видно, що обидва препарати стабільні при зберіганні, за весь термін спостереження не виявлено істотного зниження кількісного вмісту активного компонента і збільшення домішок. Незначне зниження показника pH до кінця терміну спостереження теж не є ознакою нестабільності препарату, так як залишається в межах нормування показника pH від 6,0 до 8,0.

Таким чином, проведені дослідження показали, що заявлений лікарський препарат для парентерального застосування при встановленому оптимальному співвідношенні компонентів стабільний у процесі виробництва й зберігання і не поступається за біологічною активністю лікарському препарату, вибраному як прототип.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Лікарський препарат для парентерального застосування, що містить як активні компоненти N-акридоноцтову кислоту, N-метилглюкамін, та як розчинник - воду для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що компоненти розчиняють при температурі 60-90 °C до отримання розчину з показником pH від 6,0 до 8,0 при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

N-акридоноцтова кислота 10,0-15,0  
 N-метилглюкамін 7,7-12,0  
 вода для ін'єкції до 100.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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