



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43402 (13) C2

(51) 7 A61K31/445, A61K31/355,
A61K31/375, A61P25/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ТІАГАБІНГІДРОХЛОРИД, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 97115367

(22) 29 04 1996

(24) 17 12 2001

(31) 0523/95

(32) 05 05 1995

(33) DK

(86) PCT/DK96/00192, 29 04 1996

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Свенссон Йорген Рюхль, DK, Нюгор Ларс, DK,
Андерсен Тіна Мейнерц, DK, Вейбель Хелле, DK,
Йорт Тюге Боруп, DK

(73) НОВО НОРДІСК А/С, DK

(56) US, A, 5010090, 23 04 1991

Weibel, H., et al, Proc. 1st World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Budapest, pp. 951-952, 1995

(57) 1 Фармацевтична композиція, що включає

(а) тіагабін або його фармацевтично прийнятну сіль,

(б) один або кілька фармацевтично прийнятних антиоксидантів у кількості, достатній для стабілізації тіагабіну або його фармацевтично прийнятної солі та

(в) фармацевтично прийнятний носій на вибір

2 Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що вона являє собою порошок або таблетку

3 Композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що у ній антиоксидант вибрано з групи, що складається з розчинних у жирі антиоксидантів

4 Композиція за п. 1, 2 або 3, яка відрізняється тим, що у ній антиоксидантом є α -токоферол

5 Композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що у ній антиоксидантом є аскорбінова кислота

6 Композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що у ній антиоксидантом є суміш розчинного у жирі й розчинного у воді антиоксидантів

7 Композиція за п. 6, яка відрізняється тим, що у ній антиоксидантом є суміш α -токоферолу та аскорбілпальмінату

8 Композиція за п. 1-7, яка відрізняється тим, що у ній кількість антиоксиданту складає 5-25 масових частин на 100 частин тіагабінгидрохлориду

9 Спосіб одержання композиції за п. 1 або 2, який включає формування суміші з

(а) тіагабіну або його фармацевтично прийнятної солі,

(б) одного або кількох фармацевтично прийнятних антиоксидантів у кількості, достатній для стабілізації тіагабіну або його фармацевтично прийнятної солі та

(в) фармацевтично прийнятного носія

10 Спосіб одержання композиції по п. 1 або 2, який включає

(а) формування суміші за п. 9,

(б) здійснення грануляції суміші шляхом розтоплення з використанням зв'язуючих речовин, що розтоплюються при низькій температурі

11 Спосіб за п. 9 або 10, який відрізняється тим, що його етапи здійснюються під низьким тиском водяної пари та низьким тиском кисню

Предметом цього винаходу є нова фармацевтична композиція, що містить тіагабінгидрохлорид як активний інгредієнт, та спосіб її одержання

В цьому винаході R ізомер N-(4,4-ди(3-метилтієн-2-іл)бут-3-єніл-ніпекотинова кислота використовується під своєю родовою назвою (INN) тіагабін, який є медикаментом, що легко переноситься хворим, і має протиепілептичну дію

Склад N-(4,4-ди(3-метилтієн-2-іл)бут-3-єніл-ніпекотинової кислоти розкривається в Патенті США № 5,010,090

Для приготування препаратів на основі тіагабінгидрохлориду були запропоновані різні розчини

Метою цього винаходу є забезпечення нової сполуки з метою приготування тіагабінгидрохлориду з підвищеною стійкістю, зокрема у дозованій твердій формі

Було фактично з'ясовано, що тіагабінгидрохлорид розкладається у безпосередній близькості з киснем та водою і при контакті з ними

Таким чином, по-перше, предметом цього винаходу є фармацевтична композиція для приготування препарату у дозованих формах, зокрема у твердій дозованій формі, що містить достатню кількість тіагабінгидрохлориду або однієї з його фармацевтично прийнятних солей як активного інгредієнта, і що характеризується тим, що містить

UA (19)
43402 (13)
C2

принаймні один фармацевтично прийнятний антиоксидант у кількості, достатній для стабілізації активного інгредієнта

Таким чином, цей винахід базується на несподіваному виявленні того факту, що стійкість тіагабінгідрохлориду або однієї з його фармацевтично прийнятних солей може бути значно підвищена у препаратах, що містять тіагабінгідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі та антиоксидатний агент

Тіагабінгідрохлорид разом з загальноприйнятим допоміжним засобом, антиоксидантним носієм або розріджувачем та, в разі потреби, його фармацевтично прийнятною кислотною сіллю може існувати у формі його фармацевтичних композицій або окремих доз, і такі композиції можуть використовуватися у твердій формі, наприклад таблетки або капсули з твердим наповнювачем, або як рідини, такі, як розчини, суспензії, емульсії, еліксири або капсули з зазначеними рідкими наповнювачами, всі для внутрішнього застосування, у формі супозиторіїв для ректального застосування, або як пеларії для вагінального застосування, або у формі стерильного розчину для ін'єкцій для парентерального (включаючи підшкірне) застосування

В межах представленого опису та його формул під назвою "порошок" мається на увазі будь-яка суміш компонентів, гранульована чи не гранульована, для приготування розчину та/або суспензії у воді, або для приймання всередину безпосередньо чи якимось іншим способом, наприклад, у суміші з харчовими продуктами

Відповідно до однієї з характеристик винаходу здійснюється грануляція, а саме - грануляція розтопом

Відповідно до іншої характеристики ця композиція також містить фармацевтично прийнятні розріджувачі

Відповідно до однієї з характеристик винаходу, вищезазначений агент вибирається з числа нижчеподаних α -токоферол, γ -токоферол, δ -токоферол, екстракти натурального походження, багаті на токоферол, L-аскорбінова кислота та її натрієві або кальцієві солі, аскорбілпальмітат, пропілгалат (PG), октилгалат, додецилгалат, бутильований гідроксианізол (BHA) та бутильований гідрокситолуол (BHT)

Як антиоксидантний агент із зазначеного списку найкраще відповідає вимогам α -токоферол

Відповідно до іншої характеристики винаходу розріджувачем є лактоза та/або поліетиленгліколь

Однак можуть використовуватися й будь-які інші фармацевтично прийнятні розріджувачі

Кількість розріджувача легко визначається досвідченим спеціалістом і, звичайно, залежить від потрібної кінцевої фармацевтичної форми

Взагалі, сполука, що відповідає вимогам цього винаходу і яка призначена для приготування таблеток, може містити, на 100 масових частин тіагабінгідрохлориду або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, таку кількість

від 100 до 4000 масових частин безводної лактози,

від 1 до 100 масових частин антиоксиданту, якщо це α -токоферол, найкраще - від 1 до 50 масових частин,

від 50 до 500 масових частин попередньо желатинованого крохмалю,

від 1000 до 10000 масових частин мікрокристалічної целюлози,

від 10 до 500 масових частин кросповідону,

від 10 до 500 масових частин діоксиду кремнію,

від 10 до 500 масових частин гідрованої рослинної олії,

від 10 до 500 масових частин стеарату магнію,

від 10 до 500 масових частин гідроксипропілової метилцелюлози,

від 10 до 500 масових частин гідроксипропілової целюлози,

від 1000 до 10 000 масових частин манну,

від 10 до 500 масових частин стеаринової кислоти,

від 10 до 500 масових частин діоксиду титану

Усі ексципієнти - фармацевтично прийнятної класу

Згідно з цим винаходом перевага віддається композиції, в якій кількість антиоксиданту складає від 1 до 50 масових частин на 100 масових частин тіагабінгідрохлориду

Згідно з цим винаходом більша перевага віддається композиції, в якій тип антиоксиданта вибрано поміж розчинних у жирах антиоксидантів, і найкращою формою є α -токоферол

Згідно з цим винаходом перевага віддається ексципієнтові з дуже низьким вмістом води. Якщо точніше, то вміст води у розріджувачі має бути дуже низьким для того, щоб мінімізувати вміст води у фармацевтичній композиції. Використовується лактоза у безводній формі

Крім того, всі ексципієнти можуть застосовуватися у сухому виді, краще, якщо перед змішуванням ексципієнти піддавалися нагріванню для мінімізації вмісту води у фармацевтичній композиції

Згідно з іншим аспектом предметом цього винаходу є приготування фармацевтичного препарату у формі таблеток або порошку, що характеризується тим, що він містить, як було означено раніше, композицію, що з'єднується, в разі потреби, принаймні з одним звичайним додатком, вибраним поміж підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та мастил

Вибір та визначення кількості цих додатків легко здійснюється досвідченим спеціалістом

Згідно з винаходом перевага при приготуванні фармацевтичної композиції віддається процесові змішування тіагабінгідрохлориду, одного чи кількох антиоксидантів та інших фармацевтичних ексципієнтів після грануляції розтопом у глибокому міксері. Можна використовувати поліетиленгліколь, віск, стеаринову кислоту або інші зв'язуючі речовини, що розтоплюються при низькій температурі. Гранулами можна наповнювати капсули, формувати з них таблетки або використовувати в інших фармацевтичних дозованих формах

Перевага віддається виробничому процесові безпосереднього штампування таблеток, перед яким змішуються тіагабінгідрохлорид, один або кілька антиоксидантів та інші ексципієнти, придатні для безпосереднього штампування

Втім, ще одним прийнятним виробничим процесом є грануляція, коли гранули отримуються шляхом змішування тіагабінгідрохлориду в рідкому виді разом з одним або кількома антиоксидантами та іншими ексципієнтами

Найбільша перевага віддається процесові, що включає етап грануляції розтопом, при якому тіагабінгідрохлорид перебуває в умовах низького тиску водяної пари

Підсолоджувачем може бути натуральний цукор, такий як цукроза або сорбіт, або синтетич-

ний продукт, такий як сахарин або аспартам. Перевага віддається сахаринові

Якщо вибраним антиоксидантом є α -токоферол, який є гідрофобним, його варто емульгувати у придатному для цього розчиннику, яким, наприклад, є вода, або в органічному розчиннику, сумісному з тіагабінгідрохлоридом

Для створення такої емульсії можуть також використовуватися різні емульгатори, які звичайно використовуються у фармацевтиці

Цей винахід ілюструють подані нижче приклади, які не можна вважати вичерпними

Приклад 1

Таблетки тіагабінгідрохлориду, стабілізовані α -токоферолом

Міцність таблеток, мг	8	8
Маса бруто таблеток, мг	320	320
Тіагабінгідрохлориду моногідрат	8,35	8,35
Поліетиленгліколь 6000, НФ	16,0	16,0
Лактоза безводна, НФ	279	279
α -Токоферол, Євр Фарм	0,800	0
Тальк, Євр Фарм	16,0	16,8

Тіагабінгідрохлориду моногідрат, α -токоферол, поліетиленгліколь 6000 та безводна лактоза змішуються у високошвидкісному міксері і піддаються грануляції розтопом. Після охолодження гранули змішуються з тальком і формуються у таблетки на штампувальній машині

Стійкість таблеток покращується через додавання α -токоферолу. Про це свідчать досліді, у яких міра деградації тіагабінгідрохлориду виражена як загальна сума продуктів деградації. Результати показано у Таблиці 1

Таблиця 1

Стійкість таблеток тіагабінгідрохлориду

Сума продуктів деградації після 18 місяців зберігання при 25°C/60% в в

Таблетки з α -токоферолом	0,5%
Таблетки без α -токоферолу	1,9%

Приклад 2

Таблетки тіагабінгідрохлориду, стабілізовані α -токоферолом та аскорбілпальмтатом

Міцність таблеток, мг	8	8
Маса бруто таблеток, мг	320	320
Тіагабінгідрохлориду моногідрат	8,35	8,35
Поліетиленгліколь 6000, НФ	16,0	16,0
Лактоза безводна, НФ	279	279
α -Токоферол, Євр Фарм	0,400	0
Аскорбілпальмтат	0,400	0
Тальк, Євр Фарм	16,0	16,8

Тіагабінгідрохлориду моногідрат, α -токоферол, аскорбілпальмтат, поліетиленгліколь 6000 та безводна лактоза змішуються у високошвидкісному міксері і гранулюються шляхом грануляції роз-

топом. Після охолодження гранули змішуються з тальком і формуються у таблетки на штампувальній машині

Приклад 3Вкриті плівкою таблетки тіагабінгідрохлориду, стабілізовані α -токоферолом

Міцність таблеток, мг	10	10
Маса бруто таблеток, мг	320	320
Тіагабінгідрохлориду моногідрат	11,5	11,5
Поліетиленгліколь 6000, НФ	20,0	20,0
α -Токоферол, Євр Фарм	1,10	0
Тальк, Євр Фарм	16,0	16,8
Лактоза безводна, НФ	до 320	до 320

Тіагабінгідрохлориду моногідрат, α -токоферол, поліетиленгліколь 6000 та безводна лактоза змішуються у високошвидкісному міксері і гранулюються шляхом грануляції розтопом. Після охолодження гранули змішуються з тальком і формуються у таблетки у штампувальній машині.

Для захисту від світла і покращення зовнішнього вигляду таблетки вкриваються плівкою.

Таблетки вкриваються плівкою, склад матеріалу для якої подається нижче. Кількість цього

матеріалу становить 5 мг/см^2 , що є достатнім для забезпечення стійкості таблеток.

Метилгідроксипропілцелюлоза, Євр Фарм $\approx 4,31 \text{ мг/таблет}$
 Поліетиленгліколь 6000, НФ $\approx 5,20$ -
 Діоксид титану, Євр Фарм $\approx 1,73$ -
 Очищена вода, Євр Фарм q.s.

Тальк, Євр Фарм (Додається як поліруючий агент наприкінці процесу покриття (0,5% маси серцевини таблетки). Абсорбована кількість не визначається.

Приклад 4Вкриті плівкою таблетки тіагабінгідрохлориду, стабілізовані α -токоферолом та аскорбілпальмітатом

Міцність таблеток, мг	10	10
Маса бруто таблеток, мг	320	320
Тіагабінгідрохлориду моногідрат	11,5	11,5
Поліетиленгліколь 6000, НФ	20,0	20,0
α -Токоферол, Євр Фарм	0,55	0
Аскорбілпальмітат	0,55	0
Тальк, Євр Фарм	16,0	16,0
Лактоза безводна, НФ	до 320	до 320

Тіагабінгідрохлориду моногідрат, α -токоферол, аскорбілпальмітат, поліетиленгліколь 6000 та безводна лактоза змішуються у високошвидкісному міксері й гранулюються шляхом грануляції розтопом. Після охолодження гранули змішуються з тальком і формуються у таблетки на штампувальній машині.

Для захисту від світла та покращення зовнішнього вигляду таблетки вкриваються плівкою.

Таблетки вкриваються плівкою, склад матеріалу для якої подається нижче. Кількість цього матеріалу становить 5 мг/см^2 , що є достатнім для забезпечення стійкості таблеток.

Метилгідроксипропілцелюлоза, Євр Фарм $\approx 4,31 \text{ мг/таблет}$
 Поліетиленгліколь 6000, НФ $\approx 5,20$ -
 Діоксид титану, Євр Фарм $\approx 1,73$ -
 Очищена вода, Євр Фарм q.s.

Тальк, Євр Фарм (Додається як поліруючий агент наприкінці процесу покриття (0,5% маси серцевини таблетки). Абсорбована кількість не визначається.

Приклад 5

Таблетки тіагабінгідрохлориду, стабілізовані α -токоферолом та цитратом натрію як хелатоутворюючим агентом

Міцність таблеток, мг	8	8
Маса бруто таблеток, мг	320	320
Тіагабінгідрохлориду моногідрат	8 35	8 35
Поліетиленгліколь 6000, НФ	16 0	16 0
Лактоза безводна, НФ	279	279
α -Токоферол, Євр Фарм	0 400	0
Цитрат натрію	0 400	0
Тальк, Євр Фарм	16 0	16 8

Тіагабінгідрохлориду моногідрат, α -токоферол, натрія цитрат, поліетиленгліколь 6000 та безводна лактоза змішуються у високошвидкісному міксері й гранулюються шляхом грануляції розто-

пом Після охолодження гранули змішуються з тальком і формуються у таблетки на штампувальній машині

Приклад 6

Таблетки тіагабінгідрохлориду, стабілізовані α -токоферолом та EDTA (*) як хелатоутворюючим агентом

Міцність таблеток, мг	8	8
Маса бруто таблеток, мг	320	320
Тіагабінгідрохлориду моногідрат	8,35	8,35
Поліетиленгліколь 6000, НФ	16,0	16,0
Лактоза безводна, НФ	279	279
α -Токоферол, Євр Фарм	0,270	0
EDTA (*)	0,530	0
Тальк, Євр Фарм	16,0	16,8

Тіагабінгідрохлориду моногідрат, α -токоферол, EDTA(*), поліетиленгліколь 6000 та безводна лактоза змішуються у високошвидкісному міксері й гранулюються шляхом грануляції розтопом Після охолодження гранули змішуються з тальком і формуються в таблетки на штампувальній машині

(*) EDTA у формі динатрійедетату

Приклад 7

Розчин, що містить тіагабінгідрохлорид

Склад

Тіагабінгідрохлорид	1,14 мг
Моногідрат глюкози	55,0 мг
Гідроксид натрію 2N	q s
Вода	до 1,00 мл
α -токоферол	0,250 мг
Цитрат натрію	0,250 мг
Аскорбілпальмітат	0,250 мг

Метод виробництва

Тіагабінгідрохлорид, цитрат натрію та антиоксиданти змішуються у колбі з водою кімнатної тем-

ператури при помішуванні, доки речовина не розчиниться (приблизно п'ять хвилин) До розчину при кімнатній температурі протягом двох хвилин домішується моногідрат глюкози Нарешті, рівень pH доводиться до 7 4 і розчин розріджується водою

Розчин використовується для ін'єкцій тіагабінгідрохлориду та для внутрішньовенного вливання Формула також використовується для введення у ніс та легені, а також як розчин або мікстура для перорального приймання

Приклад 8

Розчин, що містить тіагабінгідрохлорид

Склад

Тіагабінгідрохлорид	1,14 мг
Моногідрат глюкози	55,0 мг
Гідроксид натрію 2N	q s
Вода стерильна	до 1,00 мл
α -токоферол	0,250 мг
Аскорбілпальмітат	0,250 мг
EDTA (динатрійедетат)	0,250 мг

Метод виробництва

Тіагабінгідрохлорид, антиоксиданти та хелатоутворюючий агент змішуються у колбі з водою кімнатної температури при помішуванні, доки речовина не розчиниться (приблизно п'ять хвилин). До розчину при кімнатній температурі протягом двох хвилин домішується моногідрат глюкози. Нарешті, рівень pH доводиться до 7,4 і розчин розріджується водою.

Розчин використовується для ін'єкцій тіагабінгідрохлориду та для внутрішньовенного введення, формула також використовується для введення у ніс та легені, а також як розчин або мікстура для перорального приймання.

Приклад 9

Гель, що містить тіагабінгідрохлорид

Склад

Тіагабінгідрохлорид	1,14 мг
Карбомер 940	5,00 мг
Гідрохлорид натрію 2N	q s
Вода	до 1,00 мл
α -токоферол	0,250 мг
Цитрат натрію	0,250 мг
Аскорбілпальмітат	0,250 мг

Метод виробництва

Тіагабінгідрохлорид, цитрат натрію та антиоксиданти змішуються у колбі з водою кімнатної температури при помішуванні, доки речовина не розчиниться (приблизно 5 хвилин). Під час помішування малу помалу додається карбомер. Для створення оптимальної в'язкості додається гідроксид натрію при помішуванні протягом п'яти хвилин.

Гель використовується для шкірного, вагінального та ректального введення.

Приклад 10

Гель, що містить тіагабінгідрохлорид

Склад

Тіагабінгідрохлорид	1,14 мг
Карбомер 940	5,00 мг
Гідрохлорид натрію 2N	q s
Вода	до 1,00 мл
α -токоферол	0,250 мг
Аскорбілпальмітат	0,250 мг
EDTA (динатрійедетат)	0,500 мг

Метод виробництва

Тіагабінгідрохлорид, антиоксиданти та хелатоутворюючий агент змішуються у колбі з водою кімнатної температури при помішуванні, доки речовина не розчиниться (приблизно 5 хвилин). Під час помішування помалу додається карбомер. Для створення оптимальної в'язкості додається гідроксид натрію при помішуванні протягом п'яти хвилин.

Гель використовується для шкірного, вагінального та ректального введення.

Приклад 11

Вплив іонів металів, хелатоутворювача та антиоксидантів на стійкість тіагабінгідрохлориду у розчинах

Вступ

Низька стійкість медикаментів у дозованих формах часто виявляється після зберігання протягом кількох місяців. Цей факт і став передумовою для запропонування моделі швидкої оцінки ефекту різних ексципієнтів.

Вступні дослідження показали, що зразок речовини, яку було вибрано для роботи ($C_{20}H_{26}NO_2S_2Cl$, тіагабінгідрохлорид), може окислюватися. Таким

чином, як окисдент було вибрано перекис водню для сприяння процесові окислення.

Експериментальні методи

* Хімічні препарати

Для експериментів використовувався тіагабінгідрохлорид, Lot № 2908L 315 (NN). Усі інші використовувані хімічні препарати піддавалися аналізу.

* Аналітичний метод

Були здійсненні аналізи HPLC з використанням насосів моделі Waters 501 та 516, обладнаних ультрафіолетовим детектором Waters 490 E UV та автоінжектором Waters 700 WISP. Колонка 125 мм/4 мм, була набита нуклеосилом C_{18} (5 мкм). Рухомою фазою складала 0,1% трифторооцтової кислоти в ацетонітрилі/воді (35/65). Швидкість потоку складала 1,0 мл/хв, об'єм впорскування 50 мкл, при температурі оточення колонки та довжині хвилі детектора 250 нм.

* Деградація тіагабінгідрохлориду у рекомендованих розчинах

Досліджувався розчин тіагабінгідрохлориду (100 мкг/мл (0,2 мкмоль/мл)), що містив 80% v/v етанолу у воді. Для започаткування деградації тіагабінгідрохлориду до розчину додали 1% v/v перекису водню. HPLC-пляшки були щільно закриті і деградація тіагабінгідрохлориду відбувалася при кімнатній температурі або 50°C. З належними інтервалами для визначення кількості HPLC здійснювалися впорскування.

* Деградація тіагабінгідрохлориду в присутності іонів металів \pm хелатоутворювач

В деяких експериментах до контрольного розчину додавалися іони металів для вивчення спроможності іонів металів каталізувати деградацію тіагабінгідрохлориду. Додавалися іони металів, кількість яких відповідала 35 мл⁻¹ (\approx 0,6 мкмоль/мл) катіонів Cr^{3+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} або Co^{2+} .

В інших експериментах додавався хелатоутворювач 250 мкг/мл (\approx 0,9 мкмоль/мл) цитрат натрію для запобігання каталізуючому ефектові іонів металів.

* Деградація тіагабінгідрохлориду в присутності антиоксидантів

До контрольних розчинів здійснювалося додавання антиоксидантів для запобігання деградації тіагабінгідрохлориду. Концентрація вибраних антиоксидантів була максимально високою для етанол-водного середовища. Антиоксиданти випробувалися у розчинах тіагабінгідрохлориду окремо або у поєднанні з іншими антиоксидантами.

Розрахунки

Кінетика деградації йшла в усіх випадках за кінетикою нульового порядку, тому константа швидкості K_{obs} була розрахована як падіння кривої, що представляє зниження ефективності тіагабінгідрохлориду як функції часу.

Результати та обговорення

Деградація тіагабінгідрохлориду в присутності іонів металів \pm хелатоутворювач

Значення, подані у Таблиці 2, показують константи швидкості (K_{obs}) нульового рівня для деградації тіагабінгідрохлориду у розчинах Fe^{3+} та Cr^{3+} виступали як каталізатори деградації тіагабінгідрохлориду, тоді як Zn^{2+} або Ni^{2+} не мали ніякого помітного впливу на процес деградації. Експеримент показав, що каталізуючий ефект Cr^{3+} та Fe^{3+} знижувався через додавання цитрату натрію.

Таблиця 2

Деградація 100 мкг/мл тіагабінгідрохлориду в 1%-ному розчині перекису водню та 60%-ному розчині етанол/вода шляхом додавання 35 млн¹ іонів-металів, RT

	K_{obs} (мкг · мл ⁻¹ · г ⁻¹)	K_{obs} (мкг · мл ⁻¹ · г ⁻¹) + цитрат натрію
Еталон		-0,1
Іон металу		
Cr ²⁺	-8,8	-1,0
Fe ³⁺	-6,1	-2,0
Ni ²⁺	-0,2	-0,1
Zn ²⁺	-0,7	

Додавання Cu²⁺ або Co²⁺ не досліджувалося, оскільки ці іони спричинювали випадіння осаду в розчинах

Деградація тіагабінгідрохлориду в присутності антиоксидантів

Таблиця 3 показує константи швидкості нульового порядку для деградації тіагабінгідрохлориду в розчинах, що містять різні антиоксиданти. Для дослідження було вибрано ефект, який

справляє комбінація BHT, BHA та PG, оскільки відомо, що ці три речовини мають синергетичний антиокислювальний ефект у продуктах харчування (Пос 1)

Антиокиснювальний ефект α -токоферолу перевищував антиокислювальний ефект аскорбінової кислоти та "BHT, BHA та PG". Присутність бісульфиту натрію знижувала стійкість тіагабінгідрохлориду у розчинах

Таблиця 3

Деградація 100 мкг/мл (0,2 ммоль/мл) тіагабінгідрохлориду у 1% розчині перекису водню та 60%-ному розчині етанол/вода через додавання антиоксидантів при 50°C

	ммоль/мл	K_{obs} (мкг · мл ⁻¹ · г ⁻¹)
Еталон		-0,12
BHT	0,45	-0,05
BHA	0,55	
PG	0,47	
α -токоферол	0,53	-0,08
Аскорбінова кислота	14,0	0,11
Бісульфіт натрію	14,0	0,34
BHT	0,45	-0,09
BHA	0,55	
PG	0,47	
Аскорбінова кислота	14,0	
α -токоферол	0,53	
Аскорбілпальмат	0,60	під час випробування зберігає стійкість

Сполучення розчинних у воді і розчинних у ліпідах антиоксидантів не покращувало стійкості тіагабінгідрохлориду. Сполучення α -токоферолу з аскорбілпальматом забезпечувало стійкість тіагабінгідрохлориду на протязі періоду випробування. З інших систем відомий взаємно підсилюючий ефект двох антиоксидантів (Пос 2)

Висновок

Було запропоновано модель оцінки впливу іонів різних металів, хелатоутворювача та антиоксидантів на стійкість тіагабінгідрохлориду у розчинах за 24 години

Дослідження показує, що додавання до тіагабінгідрохлориду цитрату натрію як хелатоутворювача і α -токоферолу та аскорбілпальмату як антиоксидантів у відповідних дозах підвищує стійкість

Започатковуючи рецептуру тіагабінгідрохлориду у відповідній дозованій формі, модель дозво-

ляє швидко оцінити показники впливу хелатоутворювачів та антиоксидантів на стійкість тіагабінгідрохлориду

Посилання

- [1] T E Furr's Handbook of Food Additives 2nd Edition Volume I CRC Press
- [2] Marinova & Yanishliev Fat Sci Technol 94 Jahrgang no 12 1992 Page 448-452

Приклад 12

Таблетки, що містили відповідно 0,04%, 0,4% та 1,0% від маси бруто таблетки (320 мг) α -токоферолу та пропілгалату відп., були приготувані як описано у Прикладі 1. Стійкість таблеток була випробувана зберіганням при 40°C та відносній вологості 75%. Результати показані у Таблиці 4, в якій продукти деградації зображені як у Таблиці 1

Таблиця 4

Сума продуктів деградації у таблетках після зберігання при 40°C та в в 75%

Антиоксидант	Концентрація, %	1 місяць	3 місяці
α -токоферол	0,04	0,5	2,2
	0,4	0,3	1,1
	1,0	0,3	1,3
Пропілгалат	0,04	0,4	1,5
	0,4	1,2	4,1
	1,0	1,1	3,9

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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