

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання ін'єкційних розчинів на основі речовин з Р-вітамінною активністю (флавонолів та похідних флавонолів).

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб одержання ін'єкційного розчину гіфларину (флавоноїдного глікозиду), який здійснюють таким чином. В реактор заливають воду для ін'єкцій, яку нагрівають до 85 - 96°C, а потім при перемішуванні завантажують порошок натрію тетраборату. Після розчинення порошку завантажують сорбіт, трилон Б і гіфларин, перемішують на протязі 20 - 30хв до повного розчинення речовин, після чого завантажують пропіленгліколь. Через 10 - 15хв розчин охолоджують до 19 - 25°C і доводять водою для ін'єкцій до 100,0л (рН 5,3 - 6,3). Одержаний розчин фільтрують спочатку на нутч-фільтрі, а потім проводять стерилізуючу фільтрацію, після чого проводять ампулювання розчину гіфларину і стерилізацію ампул текучою парою при 100°C на протязі 30хв. (1).

До недоліків прототипу слід віднести те, що послідовність та взаємозв'язок технологічних операцій, підбір режимів та параметрів, компонентів та їх комбінацій, не дозволяють досягти необхідного рівня якості і стабільності ін'єкційного розчину важкорозчинної речовини флавоноїдної природи, підвищити рівень його біодоступності.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання ін'єкційного розчину речовини з Р-вітамінною активністю - кверцетину, шляхом підбору технологічних операцій, якісних та кількісних співвідношень компонентів в такій послідовності та взаємозв'язку та з такими режимами та параметрами, які б забезпечили необхідний рівень якості і стабільності ін'єкційного розчину кверцетину, підвищити рівень біодоступності засобу.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі одержання ін'єкційного розчину на основі; речовини з Р-вітамінною активністю, що включав розчинення активної речовини в гарячій воді для ін'єкцій в присутності натрію тетраборату і трилону Б, охолодження одержаного розчину, фільтрацію та ампулювання розчину з подальшою стерилізацією ампул, у відповідності з винаходом як активну речовину використовують кверцетин, воду для ін'єкцій нагрівають до 75 - 85°C, в розчин вводять спочатку трилон Б, а потім натрію тетраборат, кверцетин і полівінілпіролідон при рН розчину 6,3 - 7,3, причому кверцетин, натрію тетраборат, полівінілпіролідон та трилон Б використовують у співвідношенні 1 : (0,7 - 1,0) : (5,5 - 8,0) : (0,01 - 0,015) відповідно.

Технічний результат, якого досягають в результаті здійснення винаходу, полягає в одержанні ін'єкційного розчину важкорозчинної речовини кверцетин необхідного! рівня якості і стабільності, а підвищеним рівнем біодоступності.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. В реактор заливають 90л води для ін'єкцій, нагрівають її до 75°C, після чого при перемішуванні завантажують 0,015кг трилону Б, потім 1,0кг натрію тетраборату, а після їх розчинення завантажують 1,0кг кверцетину і продовжують перемішування на протязі 10 - 15хв. Припиняють перемішування, завантажують 8,0кг полівінілпіролідону і поновлюють перемішування до повного розчинення всіх компонентів. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять водою для ін'єкцій до 100л, фільтрують і розливають в ампули (рН розчину 7,3). Запаяні ампули стерилізують при 120°C, тиску 0,11МПа на протязі 8 - 10хв.

Приклад 2. В реактор заливають 90л води для ін'єкцій, нагрівають її до 80°C, після чого при перемішуванні завантажують 0,01кг трилону Б, потім 0,8кг натрію тетраборату, а після їх розчинення завантажують 1,0кг кверцетину і продовжують перемішування на протязі 10 - 15хв. Припиняють перемішування, завантажують 6,0кг полівінілпіролідону і поновлюють перемішування до повного розчинення всіх компонентів. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять водою для ін'єкцій до 100л, фільтрують і розливають в ампули (рН розчину 6,6). Запаяні ампули стерилізують при 120°C, тиску 0,11МПа на протязі 8 - 10хв.

Приклад 3. В реактор заливають 90л води для ін'єкцій, нагрівають її до 85°C, після чого при перемішуванні завантажують 0,01кг трилону Б, потім 0,7кг натрію тетраборату, а після їх розчинення завантажують 1,0кг кверцетину і поновлюють перемішування на протязі 10 - 15хв. Припиняють перемішування, завантажують 5,5кг полівінілпіролідону і поновлюють перемішування до повного розчинення всіх компонентів. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, доводять водою для ін'єкцій до 100л, фільтрують і розливають в ампули (рН розчину 6,3). Запаяні ампули стерилізують при 120°C, тиску 0,11МПа на протязі 8 - 10хв.

Послідовність та взаємозв'язок технологічних операцій заявляемого способу, підбір режимів та параметрів, компонентів та їх кількісних співвідношень повністю виконують поставлене у винаході завдання.

Використання кверцетину як активну речовину обумовлено широким спектром його фармакологічних властивостей. Кверцетин (3,4,7,3'4'-пентаоксифлавонон, аглікон рутину) - є одним з представників класу флавоноїдних глікозидів - флаванолів, що мають Р-вітамінну активність (рутин, кверцетин, піперозид, кемпферол, мірицетин та інші). Застосовують препарати з Р-вітамінною активністю для профілактики та лікування гіпо- та авітамінозу Р і при захворюваннях, які супроводжуються порушенням проникності судин, геморагічних діатезах, крововиливач у сітківку ока, капіляротоксикозах, променевої хвороби, сетичному ендокардиті, ревматизмі, гломерулонефриті, гіпертонічній хворобі, арахноїдиті, алергічних захворюваннях, кору, скарлатині, висипному тифу та інше, а також дія профілактики та лікування уражень капілярів, пов'язаних з застосуванням антикоагулянтів, саліцилатів, миш'яковистих сполук.

Такий широкий спектр фармакологічної дії, різноманіття фізіко-хімічних властивостей поряд з практично повною відсутністю токсичності навіть при тривалому застосуванні великих доз робить цю групу

сполук дуже привабливою для дослідників.

Це повною мірою відноситься і до кверцетину, ін'єкційну форму якого одержують по заявляемому способу. Кверцетин впливає на ферментативні системи, імунні та обмінні процеси в організмі, викликає гіполіпідемічний, гіпоазотемічний, гіпоглікемічний ефекти, виявляє протизапальні, антигістамінні та антиоксидантні властивості.

Однак, на шляху створення лікарських форм на основі флавонолів, в тому числі кверцетину, існують певні труднощі. Відноситься це, в основному, до рідких лікарських форм, тому що ці сполуки практично нерозчинні в воді, схильні до деструктивних процесів, наприклад, до автоокислення під впливом кисню в лужних, спиртових та водноспиртових розчинах. Так, в процесі досліджень було встановлено, що при тривалому перебуванні субстанції кверцетину в водних розчинах (при pH 6 - 8 і температурі 25°C) кількість її значно зменшується за рахунок глибокої руйнації структури сполуки.

Всі ці факти ставлять дослідників перед необхідністю створення певної стратегії приготування ін'єкційних розчинів лікарських засобів на основі флавонолів шляхом підбору системи розчинників, стабілізаторів, солюбілізаторів, послідовності і взаємозв'язку технологічних операцій, встановленні температурних режимів, pH середовища та інше. Причому, незважаючи на приналежність цих речовин до одного виду сполук, незважаючи на значну подібність їх фізико-хімічних характеристик, для кожної речовини необхідно дотримання індивідуального комплексу умов при створенні лікарської форми.

Вищевказане повністю підтверджується результатами досліджень авторів заявляемого способу, коли вони здійснили спробу відтворення способу-прототипу з використанням кверцетину як активної речовини, зважаючи на подібність кверцетину та гіфларину по фізико-хімічним характеристикам та фармакологічним властивостям. При різних варіантах здійснення способу, при використанні різних компонентів у різних співвідношеннях, одержували неякісні ін'єкційні розчини кверцетину, що проявлялось, наприклад, в утворенні зависі у терміни від двох тижнів до п'яти місяців.

Тому авторам довелося вирішувати завдання створення "індивідуального" способу одержання ін'єкційного розчину кверцетину.

В таблиці наводяться результати досліджень залежності якості ін'єкційного засобу на основі кверцетину від технологічних параметрів способу, якісних та кількісних характеристик компонентів, Одержаний препарат відповідає фармакопейним вимогам саме у межах заявляємих значень.

В процесі експериментів було виявлено, що при зменшенні pH зменшується розчинність кверцетину, а при підвищенні pH зменшується стабільність розчину. За межами значень pH менше заявляємих відбувається окислення кверцетину в лужному середовищі, що проявляється у зміні кольору з жовтого на оранжевий та темно-оранжевий. При значеннях pH більше заявляємих колір розчину залишається у межах норми, але з'являються продукти розкладу кверцетину у вигляді зависі. Зміна температурних режимів та кількісних значень компонентів також призводить до цих негативних наслідків.

В процесі досліджень автори виявили, що порядок введення компонентів відіграє свою роль у підвищенні якості цільового продукту. При введенні трилону Б в розчин раніше інших компонентів досягається підвищений ефект стабілізації розчину та підвищення його чистоти за рахунок зв'язування поверхнево-активною речовиною трилоном Б слідових кількостей іонів металів, які є каталізаторами розкладу активної речовини.

В експерименті була виявлена перевага полівінілпіролідону перед пропіленгліколем при введенні його в розчин як солюбілізатора та розчинника. Кількісні значення полівінілпіролідону встановлені експериментально.

На підставі вищенаведеного можна зробити висновок, що в заявляемому способі шляхом підбору технологічних операцій, їх послідовності, режимів та параметрів, а також шляхом підбору компонентів та їх кількісних співвідношень автори змогли досягти високої якості та стабільності ін'єкційного розчину кверцетину, підвищити рівень біодоступності кверцетину за рахунок одержання його розчинної форми.

Порівняльний аналіз заявляемого способу і способу-прототипу

Спосіб-прототип	Заявляємий спосіб
1. Розчинення при перемішуванні натрію тетраборату в нагрітій до 85-95°C воді для ін'єкцій.	1. Розчинення при перемішуванні трилону Б, а потім натрію тетраборату в нагрітій до 75 - 85°C воді для ін'єкцій.
2. Додавання сорбіту, трилону В і гіфларину при перемішуванні.	2. Додавання кверцетину при перемішуванні.
3. Додавання пропіленгліколю і перемішування до повного розчинення компонентів.	3. Додавання полівінілпіролідону і перемішування до повного розчинення компонентів.
4. Охолодження одержаного розчину до 20 - 25°C при pH 5,3 - 6,3.	4. Охолодження одержаного розчину до 20 - 25°C при pH 6,3 - 7,3.
5. Фільтрація розчину.	5. Фільтрація розчину.
6. Ампулювання розчину.	6. Ампулювання розчину.
7. Стерилізація ампул при 100°C на протязі 30хв.	7. Стерилізація ампул при 120°C на протязі 8 - 10хв.

Таблиця

Залежність якості ін'єкційного засобу "Кверцетин" від технологічних параметрів способу, якісних: та кількісних характеристик компонентів

Співвідношення: кверцетину натрію тетраборату полівінілпіролідону трилону Б (в частках)	1:2:10:0,02	1:1,5:9:0,017	1:1:8:0,015	1:0,8:6:0,01	1:0,7:5,5:0,01	1:0,6:5:0,01
рН розчину	8,0	7,5	7,3	6,6	6,3	6,0
Температурні режими (°C)	40	60	75	80	86	100
Тривалість теплової обробки (хв.)	30	20	15	10	9	8
Наявність зміни забарвлення	темно- оранжевий	оранжевий	прозорий жовтий	прозорий жовтий	прозорий жовтий	проява зависі

Таким чином, заявляємий спосіб дозволяє одержати стабільний, якісний, з підвищеною біодоступністю активної речовини ін'єкційний розчин кверцетину.

Література

1. Патент України № 25318 А, кл. А 61 К 9/08. Опубл. офіц. бюл. "Промислова власність", 1998, № 6 (прототип).