

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036474**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.13

(21) Номер заявки
201891872

(22) Дата подачи заявки
2017.03.24

(51) Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА В ФОРМЕ РАСТВОРА
ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА
ГЛИБЕНКЛАМИДА**

(31) **2016111123; 2016111124**

(32) **2016.03.25**

(33) **RU**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/RU2017/000166**

(87) **WO 2017/164776 2017.09.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА
ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Нестерук Владимир Викторович,
Сыров Кирилл Константинович (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.
(RU)**

(56) **WO-A2-2009097443**
Reestr lekarstvennykh sredstv Rossii RLSHS.
Entsiklopediia lekarstv, M. RLS-2006, 2005, issue 14,
p. 700, col. 1
US-B2-7105181
Obshchaia farmakopeinaia statia. Sterilizatsiia.
OFS.1.1.0016.15. Podtverzhdeno prikazom
Ministerstva zdravookhraneniia RF from 29
October 2015 № 771 "Ob utverzhdanii obshchikh
farmakopeinykh statei i farmakopeinykh statei, p. 3,
para. 2, table 1
DE-A1-3815902

(57) Изобретение относится к области медицины, химико-фармацевтической промышленности и представляет собой фармацевтическую композицию в форме раствора, обладающую биологической активностью, характеризующуюся тем, что она включает в качестве активного начала глибенкламид, а в качестве вспомогательных веществ гидроксипропилкрахмал и воду для инъекций. Изобретение также касается способов получения фармацевтических композиций глибенкламида в форме раствора для инъекций. Композиции являются эффективными, безопасными и могут применяться длительное время.

B1

036474

036474

B1

Изобретение относится к области медицины, химико-фармацевтической промышленности и касается средств, обладающих биологической активностью в отношении рецепторов сульфонилмочевины (SUR).

К этому времени было установлено, что механизмы проявления сахароснижающих свойств производных сульфонилмочевины, к которым относится глибенкламид, связаны с молекулярными особенностями их взаимодействия со специфическими рецепторами, которые находятся на АТФ-зависимых калиевых каналах, расположенных в плазматической мембране β -клеток. Они представляют собой открывающиеся поры, регулирующие поток калия внутрь и из клетки. Препараты сульфонилмочевины, непосредственно закрывая калиевые каналы, как бы имитируют эффекты глюкозы, которые нарушаются при сахарном диабете второго типа (R.L. Engler et al., 1996; I. Muhlhauser et al., 1997; R. Matz, 1998; G. Leibowitz, 1996).

В нестимулированной β -клетке K^+ -АТФ-каналы открыты и движение калия из клетки через каналы поддерживает мембранный потенциал на отрицательном уровне (-70 мВ). Когда концентрация глюкозы в плазме крови повышается, захват и метаболизм глюкозы в β -клетках возрастают. Это приводит к закрытию K^+ -АТФ-каналов и деполяризации клеточной мембраны (F.M. Ashcroft et al., 1984), что, в свою очередь, вызывает открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и вход кальция внутрь клетки. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} стимулирует экзоцитозинсулиносодержащих секреторных гранул.

Ключом к пониманию различий в механизме действия препаратов сульфонилмочевины явились исследования, в которых было показано, что последние комплексуются с определенными участками рецептора. Так, глибенкламид комплексуются с полипептидом рецептора, имеющим молекулярную массу 140 кДа, тогда как глимепирид с полипептидом того же рецептора, но имеющим молекулярную массу 65 кДа, который обозначен как SUR X. Проведенные дополнительные исследования показали, что глибенкламид, помимо основного комплексирования с полипептидом 140 кДа, также специфически комплексуются с белками с молекулярной массой 40 и 65 кДа (F.M. Ashcroft, F.M. Gribble, 1999).

Кроме того, было установлено, что рецепторы к сульфаниламидным препаратам находятся не только в поджелудочной железе, а также в сердце, сосудах и некоторых нейронах головного мозга (F.M. Ashcroft, F.M. Gribble, 1999).

В работах M. Chen, J.M. Simard и других авторов, проведенных в период с 2001 по 2006 гг., показано, что в условиях повреждения или ишемии клеток астроглии центральной нервной системы на их мембранах в повышенных количествах экспрессируется недавно открытый особый тип неселективных Ca^{2+} - и АТФ-зависимых катионных каналов, обозначенных NCCa-АТФ. Как показали эксперименты, при истощении запасов АТФ повышается проницаемость каналов этого типа для ионов натрия и молекул воды, что приводит к развитию цитотоксического набухания, онкотической смерти нейронов и отеку головного мозга.

J.M. Simard и его коллеги обнаружили, что через 2-3 ч от начала острой ишемии мозга в эпицентре инфаркта уровень сульфонилмочевины 1 типа (SUR1) значительно повышается; затем остается высоким в течение нескольких часов, а снижается только после наступления некроза ишемизированных нейронов. В участках, прилегающих к эпицентру инфаркта, уровни SUR1 позже также увеличивались и оставались повышенными в течение длительного времени. Подобно калиевым АТФ-зависимым каналам, локализованным в β -клетках эндокринного аппарата поджелудочной железы, работа NCCa-АТФ регулируется белками-рецепторами SUR1 и может быть заблокирована ее производными, например глибенкламидом. Исследователи пришли к выводу, что NCCa-АТФ принимают непосредственное участие в патогенезе мозгового инсульта, в частности такого грозного его осложнения, как отек мозга, и предположили, что блокада регуляторных рецепторов SUR1 производными сульфонилмочевины (ПСМ) может стать новой терапевтической опцией при таком состоянии.

На модели ишемического инсульта (ИИ) у грызунов J.M. Simard и соавт. продемонстрировали возможность блокирования NCCa-АТФ путем продленной инфузии глибенкламида. В группе подопытных животных смертность, выраженность отека мозга и объем инфаркта уменьшались в 2 раза по сравнению с контрольной группой, не получавшей глибенкламид. Важно отметить, что в этих экспериментах вещество вводили животным уже после инсульта. Однако такие обнадеживающие данные не подтвердились результатами клинического исследования M. Weih и соавт. (2001). У пациентов с СД 2 типа первичное назначение ПСМ в остром периоде инсульта не уменьшало его тяжесть и не влияло на внутриспитальный исход и смертность.

Определенный положительный эффект от приема ПСМ наблюдался, но он не достиг статистической достоверности. Кроме того, в исследовании не разграничивали пациентов, которые получали ПСМ только в остром периоде инсульта, и тех, кто продолжал его прием в дальнейшем.

В 2007 г. Hagen Kunte и соавт. выдвинули гипотезу, что исходы ИИ должны быть лучшими у тех пациентов, которые принимали ПСМ и до, и после инсульта. При этом учитывались и потенциальные нежелательные явления. Помимо влияния на рецепторы сульфонилмочевины 1 типа, глибенкламид способен подавлять рецепторы 2 типа (SUR2), которые являются регуляторными субъединицами калиевых АТФ-зависимых каналов, локализованных в сердечно-сосудистой системе. Согласно данным S. Seino

(1999), действие глибенкламида на SUR2 на два порядка менее выражено, чем действие на SUR1. Тем не менее, в экспериментах J.M. Reid (1995) и K. Nakahata (2003) на грызунах подтверждена важная роль калиевых АТФ-зависимых каналов, регулируемых рецепторами SUR2, в развитии гипоксической и гиперкапнической церебральной вазодилатации. Планируя свое исследование, Н. Kunte и соавт. исходили из того, что потенциальный вазоконстрикторный эффект глибенкламида не отразится на результатах лечения больных с ИИ.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первые места в структуре смертности и, что самое печальное, это ведет к ранней инвалидизации населения трудоспособного возраста. По статистике отсроченная годовая смертность после возникновения инсульта достигает до 50% больных. Последствия инсульта весьма сложно корректируются и нередко остаются на всю жизнь.

За последнее десятилетие частота выявленных в течение года случаев острых нарушений мозгового кровообращения в мире, по данным ВОЗ, увеличилась в среднем с 1,5 до 5,1 на 1000 человек. При этом более чем у 25% пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) инсульт является повторным. Средняя распространенность больных, которые перенесли инсульт, в мире составляет 46-50 на 1 тыс. населения.

Одним из наиболее прогностически негативных осложнений инсульта является отёк мозга.

Отек головного мозга - это самое грозное осложнение любой внутричерепной патологии, заключающееся в патологическом диффузном пропитывании мозговых тканей жидкостью из сосудистого пространства. Патогенетической основой отека мозга становятся тяжелые декомпенсированные микроциркуляторные нарушения внутри мозговых тканей. Они начинают появляться в том участке мозга, где имеется патологический очаг. Если первичное заболевание слишком тяжелое или не поддается лечению, возникает сбой механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса, что заканчивается их паралитическим расширением. Эти изменения очень быстро распространяются на окружающие здоровые участки мозга, что приводит к диффузному расширению мозговых сосудов и повышению гидростатического давления в них. Сочетание неполноценности сосудистой стенки с повышенным давлением на нее приводит к тому, что жидкие компоненты крови не в состоянии удержаться в сосудистом просвете и пропотевают сквозь сосудистую стенку, пропитывая ткани мозга.

Отечность лобных тканей в организме - это вполне закономерное и частое явление, не вызывающее особых проблем. Но не в случае с отеком мозга, который находится в ограниченном пространстве. Мозг не может и не должен увеличивать свой объем в связи с тем, что черепная коробка очень плотная и не сможет расширяться под давлением увеличенных объемов и массы мозговых тканей. Возникает состояние, при котором мозг оказывается сдавленным в узком пространстве. Это и несет самую большую опасность, так как усугубляет ишемию нейронов и усиливает прогрессирование отека. Этому также способствуют повышение содержания углекислого газа на фоне снижения кислорода, падение онкотического и осмотического давления плазмы вследствие снижения содержания белка и перераспределения электролитов крови.

Поскольку головной мозг относится к тканям с усиленным кровоснабжением, вызвать расстройства микроциркуляции, переходящие в отек мозга, достаточно просто. Вероятность этого тем больше, чем более обширный очаг первичного поражения.

Таблетки проблематично использовать как средство неотложной терапии. Как правило, в этих случаях необходимо вводить растворы для инъекций. Однако глибенкламид не является легко растворимым веществом, практически нерастворим в воде (4 мг/л при температуре 27°C) и эфире, мало растворим в этаноле и метаноле, умеренно растворим в хлороформе Р. Поэтому есть необходимость увеличить растворимость субстанции.

Известен патент US 8277845 (опубл. 02.10.2012), раскрывающий лиофилизированную форму глибенкламида. Состав включает натрия или калия гидроксид, инертные носители, такие как сахар (например, глюкоза), маннитол, натрия хлорид.

При этом необходимо отметить, что приготовление растворов представляет собой определенный и дорогостоящий процесс, а для лиофилизированных растворов еще и необходимость наличия растворителя для приготовления раствора *in situ* (на месте) для введения.

Известна заявка WO 2009097443 (опубл. 06.08.2009), раскрывающая жидкую лекарственную форму глибенкламида. Жидкая форма содержащая 40%-й PEG 300, 10% этанола и 50% воды, рН 8.5-9.5, включает 1 мг глибенкламида на 1 мл раствора. Эта форма может также включать буфер, такой как диэтанол-амин, сурфактант, например Твин 80. Данный источник может быть указан в качестве ближайшего аналога. Известный раствор содержит этанол, который не желателен при повреждениях нервной системы и не обеспечивает эффективное противоотечное действие.

Заявка WO 2009097443 раскрывает также способ получения жидкой лекарственной формы глибенкламида. Способ получения заключается в том, что смешивают этанол и PEG 300 и добавляют глибенкламид с перемешиванием до его полного растворения. Буферную соль растворяют в 40% объема воды. Полученный раствор добавляют к раствору глибенкламида. Доводят рН до $9,0 \pm 0,1$ растворами гидроксида натрия или соляной кислоты. Раствор разливают во флаконы и стерилизуют путем пропуска-

ния через 0,2 μm фильтры. Известный раствор содержит этанол, который не желателен при повреждениях нервной системы и не обеспечивает эффективное противоотечное действие.

В настоящем изобретении раскрываются новые эффективные жидкие формы веществ, включающие глибенкламид. Такие жидкие формы приемлемы для внутривенного, внутриартериального, интратекального, парентерального, подкожного, внутрибрюшинного, интрацеребровентрикулярного, трансбуккального, сублингвального, местного или иных способов введения.

В настоящем изобретении раскрывается также новый способ получения эффективной жидкой формы глибенкламида.

Жидкая композиция, пригодная для введения пациентам, включает субстанцию глибенкламида, растворитель и соразтворитель.

Жидкие формы предпочтительно включают глибенкламид при концентрации от 0,04 мг/мл, и, по необходимости, поверхностно-активное вещество.

Здесь предложены несколько вариантов жидких форм глибенкламида, как-то

варианты с концентрацией свыше примерно 0,04 мг/мл, например, для болюсного введения или для инъекции с применением инфузомата или шприцевого насоса;

концентрированные варианты, пригодные для разбавления фармацевтически приемлемыми разбавителями, разбавители которых - типичные растворы на водной основе, например, для болюсного введения или инъекций с помощью инфузомата или шприцевого насоса;

разбавленные варианты могут включать фармацевтически приемлемые разбавители, разбавители которых - типичные растворы на водной основе, приемлемые для инфузии или инъекции в виде болюса или для введения в течение длительного периода времени;

разбавленные варианты с растворами, включающие производные циклодекстрина, которые в свою очередь могут включать фармацевтически приемлемые разбавители, разбавители которых - типичные растворы на водной основе, приемлемые для инфузии или инъекции в виде болюса или для введения в течение длительного периода времени;

жидкие формы, имеющие концентрацию глибенкламида, пригодного для введения пациенту в течение продолжительного периода времени, когда глибенкламид не осаждается из раствора во время или после разбавления, или в замороженном или охлажденном состоянии.

Раскрываемые здесь жидкие формы глибенкламида могут быть пригодны для введения пациентам, нуждающимся, например, в уменьшении и/или профилактики отека мозга, нервных клеток или при прочих повреждениях нервной системы пациента, которые могут стать результатом или уже стали характерными при инсульте, травме головы, повреждении спинного мозга, остановке сердца, приводящей к нарушению притока крови к клеткам головного мозга, или при иных состояниях.

Использование глибенкламида в виде заявленного раствора для инъекций можно вводить в течение первоначального этапа лечения до 4 мг, а затем, как вариант, разбавлять для постоянной инфузии в течение 5-7 дней при 20 мг/день.

Достаточная растворимость глибенкламида достигается путем объединения с гидроксипропилкрахмалом.

Обнаружено, что глибенкламид может применяться в качестве средства для лечения инсульта. Использование глибенкламида в лечении инсульта может потребоваться для внутривенного введения, и, следовательно, эксперименты относительно формы были сосредоточены на разработке соответствующего состава для инъекций глибенкламида в различных концентрациях (например, в концентрации 1 мг/мл). Например, глибенкламид для инъекций можно вводить в течение первоначального этапа лечения до 4 мг, а затем, как вариант, разбавлять для постоянной инфузии в течение 5-7 дней при 20 мг/день.

Раскрытые здесь жидкие формы могут быть использованы для введения в сосудистую систему, как, например, внутривенное или внутриартериальное введение, или в спинно-мозговую жидкость, или иное место введения пациентам, перенесшим инсульт, с травмой головы, травмой спинного мозга, с остановкой сердца, что приводит к нарушению поступления кровотока к головному мозгу или к другому состоянию, при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток.

Как вариант, раскрытые в данном описании жидкие формы могут быть использованы для интрацеребровентрикулярного или интратекального введения пациенту, перенесшему инсульт, травму головы, травму спинного мозга, остановку сердца, которая привела к нарушению притока крови к сосудам головного мозга или другому состоянию, при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток.

Жидкие составы и способы применения жидких препаратов предлагают формы введения глибенкламида, помощь при вышеописанных формах введения, упрощая тем самым введение препарата, а также делают возможным введение их пациентам, нуждающимся в таковом, особенно тем, кто, возможно, не в состоянии глотать твердые лекарственные формы, или тем, кому необходима быстрая фармакологическая доступность препарата, предотвращая задержку, часто имеющую место при пероральном введении препарата в твердой лекарственной форме.

Глибенкламид может применяться в качестве средства для лечения инсульта. Использование глибенкламида в лечении инсульта может потребоваться для внутривенного введения, и, следовательно,

эксперименты относительно формы были сосредоточены на разработке соответствующего состава для инъекций глибенкламида в различных концентрациях (например, в концентрации 1 мг/мл). Например, глибенкламид для инъекций можно вводить в течение первоначального этапа лечения до 4 мг, а затем, как вариант, разбавлять для постоянной инфузии в течение 5-7 дней при 20 мг/день.

Раскрытые здесь жидкие формы могут быть использованы для введения в сосудистую систему, как, например, внутривенное или внутриаартериальное введение, или в спинно-мозговую жидкость, или иное место введения пациентам, перенесшим инсульт, с травмой головы, травмой спинного мозга, с остановкой сердца, что приводит к нарушению поступления кровотока к головному мозгу или к другому состоянию, при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток. Раскрытые здесь жидкие препараты могут использоваться для введения, например, в течение длительного периода времени в сосудистую систему, как-то спинно-мозговая жидкость, или другое место введения у пациента, перенесшего инсульт, травму головы, травму спинного мозга, остановку сердца, ведущую к прерыванию притока крови к мозгу, или другому состоянию, при котором пострадавший имеет риск отека мозга и/или отека нервных клеток.

Достаточная растворимость глибенкламида обеспечивается путем объединения с циклодекстрином в определенных количествах.

Для этого используют видоизмененные циклодекстрины, наиболее перспективным из которых проявил себя 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (2-HP-β-CD).

Циклодекстрины - это олигосахариды с гидрофобной полостью и гидрофильной внешней поверхностью. Такая молекулярная структура и форма циклодекстрина дает уникальную возможность действовать как контейнеры для молекул путем включения гостевых молекул в свою внутреннюю полость.

При растворении глибенкламида в растворе 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина получается одно-временно раствор и комплекс включения, что может приводить к изменению физико-химических, фармакологических свойств лекарственной формы.

С увеличением концентрации 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина растворимость глибенкламида повышается. В то же время при приготовлении инъекционного раствора необходимо соблюдать определенное значение осмолярности.

Согласно изобретению предложена новая фармацевтическая композиция в форме раствора для инъекций, характеризующаяся тем, что она включает в качестве активного начала глибенкламид, в качестве вспомогательных веществ гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и воду для инъекций при следующем содержании ингредиентов, г/мл раствора:

Глибенкламид	0,0004-0,004
Гидроксиэтилкрахмал 200/0,5	0,025-0,075
Вода для инъекций	остальное

Краткое описание технологического процесса получения фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций с гидроксиэтилкрахмалом

Воду для инъекций нагревают до 85-90°C, добавляют гидроксиэтилкрахмал и перемешивают до полного растворения. Добавляют глибенкламид в виде порошка и перемешивают при температуре 75-85°C до растворения. Как правило, но не обязательно, что зависит от типа мешалки, перемешивание ведут при скорости вращения мешалки 400 об/мин. Вводят воду для инъекций до получения конечного объема раствора заданной концентрации и снова перемешивают. Полученный раствор выдерживают в течение 35-40 мин при температуре 75-85°C и охлаждают до 20-30°C. Полученный раствор стерилизуют методом фильтрации через фильтры с диаметром пор 0,22 мкм и фасуют в ампулы, которые дополнительно стерилизуют в течение 8 мин при температуре 120°C.

Технический результат: создание новой препаративной формы, которая может длительно вводиться в организм пациента за счет усовершенствования состава вспомогательных веществ, оказывающих основное влияние на фармакокинетику активного начала и снижение образования нежелательных примесей при хранении.

Кроме того, использование в растворе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 200/0,5 (со средней молекулярной массой около 200000 Да и степенью замещения около 0,5) в качестве комплексона обеспечило получение требуемой концентрации, которая обеспечивает необходимый терапевтический эффект и возможность длительного применения препарата. Хотя в настоящем изобретении ГЭК используется как вспомогательное вещество, его известные свойства (действие, направленное на улучшение микроциркуляции при инсультах головного мозга, при окклюзионных заболеваниях периферических артерий, при нарушении кровоснабжения органов зрения и слуха и др.) позволяют также повысить эффективность лечения.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения препарата глибенкламида в форме раствора для инъекций в ампулах, характеризующийся тем, что в предварительно нагретой до 75-95°C воде для инъекций растворяют 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, добавляют глибенкламид и перемешивают до полного растворения, полученный раствор выдерживают в течение 35-40 мин, охлаждают до 18-30°C, затем стерилизуют путем фильтрации через мембранные фильтры с размером пор 0,22-

0,3 мкм, разливают в ампулы из нейтрального стекла, запаивают и подвергают стерилизации при температуре 120°C в течение 8-15 мин, при этом компоненты используют в количествах, обеспечивающих осмолярность в пределах 239-376 мОсм/л.

Возможность осуществления изобретения может быть продемонстрирована следующими примерами.

Пример 1. Способ получения раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом.

Задают температурный интервал воды для инъекций в реакторе 85-90°C. В реактор подают воду в количестве 120 л. На электронных весах с точностью до 0,001 г взвешивают гидроксиэтилкрахмал в количестве 9 кг. Переносят в реактор и перемешивают в течение 10 мин до полного растворения при скорости вращения мешалки 400 об/мин. Раствор должен быть прозрачным. Добавляют глибенкламид в количестве 300 г и перемешивают в течение 20 мин при температуре 80°C до полного растворения при скорости вращения мешалки 400 об/мин. Полноту растворения проверяют визуально: раствор должен быть прозрачным. Емкость ополаскивают водой по 5 л дважды и присоединяют к общему раствору в реакторе. Добавляют воду для инъекций до получения 120 л раствора и снова перемешивают 5 мин при работающей мешалке со скоростью 400 об/мин. Полученный раствор выдерживают в течение 40 мин при температуре 75-80°C и охлаждают до температуры воды 20-30°C. Полученный раствор стерилизуют методом фильтрации в токе азота через фильтры Durgore тип CVGL с диаметром пор 0,22 мкм. Раствор подают из реактора в токе стерильного азота под давлением 0,7-1,0 МПа. Стерильный раствор фасуют в ампулы из нейтрального стекла в токе стерильного воздуха класса чистоты А по 1 мл. Ампулы запаивают и стерилизуют в течение 8 мин при температуре 120±1°C.

Полученный раствор содержит

Глибенкламид 0,0025 г

Гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 0,075 г

Вода для инъекций до 1 мл

Значения фармакокинетических параметров не показали существенных отклонений при исследовании в процессе длительного использования (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентраций глибенкламида в плазме крыс

Т, час	Концентрация глибенкламида в плазме крыс при использовании раствора по примеру 1, мкг/мл
0,25	13,95
0,5	32,84
0,75	47,5
1,0	51,65
1,25	48,90
1,5	42,75
1,75	38,15
2,0	22,30
4	17,80
8	14,40

Пример 2. Исследование подлинности и содержания примесей в процессе хранения раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом.

Образцы хранили в стандартных условиях, определяемых нормативными требованиями, в течение 12 месяцев.

УФ-спектрофотометрия. УФ-спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца глибенкламида, приготовленных для количественного определения. Измерения проводили относительно раствора сравнения.

Посторонние примеси определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинах "TLC Silicagel 60 F254". Содержание примесей менее 0,2%.

При изучении свойств полученных растворов также установлено, что при охлаждении, замораживании и размораживании растворов в течение суток свойства препарата не изменяются.

Исследования выполнялись согласно действующей "Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода "ускоренного старения" при повышенной температуре" И 42-2-82. Согласно данной инструкции был выбран температурный режим при 60±0,2°C.

Для контроля стабильности препарата были выбраны следующие показатели: описание, подлинность, прозрачность, цветность, рН, механические включения, посторонние примеси, количественное

определение. Установлено, что за весь срок хранения раствор глибенкламида оставался стабильным по всем показателям (см. табл. 2). Незначительные отклонения наблюдались при определении такого показателя, как рН и количественное содержание. Максимальное количество содержания примеси 0,15%.

Таблица 2

Изучение стабильности раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом

Показатели	Раствор после изготовления	Через 0,5 года	Через 1 год	Через 1,5 года	Через 2 года	Через 2,5 года	Через 3 года	Через 3,5 года
Прозрачность	+	+	+	+	+	+	+	Слегка мутный
рН раствора	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2	6,0
Примеси	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,45%	Более 0,5%
Количественное содержание	100%	99,8	99,7	99,7	99,6	98,6	98,4%	96%
Стерильность	+	+	+	+	+	+	+	+

Пример 3. Исследование нейтропротекторной и противовотечной активности раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом.

В проведенном исследовании крысам линии Вистар-Киото с ишемическим инсультом, вызванным посредством окклюзии средней мозговой артерии, проводили подкожную инфузию раствора глибенкламида по примеру 1.

Это привело к снижению летальности с 30 до 22% по сравнению с контрольной группой (инфузионный раствор WO 2009097443). У крыс, получавших раствор глибенкламида, через 8 ч после инсульта был значительно меньше выражен отек мозгового вещества, меньше был размер очагов поражения мозговой ткани.

Пример 4. Процесс получения фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином.

В предварительно нагретую до 75-95°C воду для инъекций растворяют 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, добавляют глибенкламид и перемешивают до полного растворения, полученный раствор выдерживают в течение 35-40 мин, охлаждают до 18-30°C, затем стерилизуют путем фильтрации через мембранные фильтры с размером пор 0,22-0,3 мкм, разливают в ампулы из нейтрального стекла, запаивают и подвергают стерилизации при температуре 120°C в течение 8-15 мин, при этом компоненты используют в количествах, обеспечивающих осмолярность в пределах 239-376 мОсм/л.

Получают стабильную инъекционную лекарственную форму глибенкламида с высокой биодоступностью, содержащую компоненты при следующем соотношении в мг на 1 мл раствора:

Глибенкламид 0,04 – 0,4

2-гидроксипропил-β-циклодекстрина 0,06 – 2,4

Вода для инъекций 1 мл

Данный препарат является эффективным, безопасным и может применяться длительное время.

При изучении свойств полученных растворов также установлено, что при охлаждении, замораживании и размораживании растворов в течение суток свойства препарата не изменяются (см. табл. 3).

Таблица 3

Изучение стабильности фармацевтической композиции в форме раствора для инъекций с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином

Показатели	До замораживания	Через 0,5 суток	Через 1 сутки	Через 3 суток
Прозрачность	+	+	+	+
рН раствора	6,3	6,3	6,3	6,3
Примеси	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Количественное содержание	100%	100%	100%	100%
Стерильность	+	+	+	+

Исследования выполнялись согласно действующей "Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода "ускоренного старения" при повышенной температуре" И 42-2-82. Согласно данной инструкции был выбран температурный режим при 60±0,2°C.

Для контроля стабильности препарата были выбраны следующие показатели: описание, подлинность, прозрачность, цветность, рН, механические включения, посторонние примеси, количественное

определение. Установлено, что за весь срок хранения раствор глибенкламида оставался стабильным по всем показателям (см. табл. 4).

Таблица 4

Изучение стабильности раствора глибенкламида с гидроксиэтилкрахмалом
с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином

Показатели	Раствор после изготовления	Через 0,5 года	Через 1 год	Через 1,5 года	Через 2 года	Через 2,5 года	Через 3 года	Через 3,5 года
Прозрачность	+	+	+	+	+	+	+	Слегка мутный
pH раствора	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2	6,0
Примеси	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,45%	Более 0,5%
Количественное содержание	100%	99,8	99,7	99,7	99,6	98,6	98,4%	96%
Стерильность	+	+	+	+	+	+	+	+

Незначительные отклонения наблюдались при определении такого показателя, как pH и количественное содержание. Максимальное количество содержания примеси 0,15%, что на 30% меньше, чем согласно способу-прототипу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме раствора для инъекций, характеризующаяся тем, что содержит в качестве активного начала глибенкламид, в качестве вспомогательных веществ гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и воду для инъекций при следующем содержании ингредиентов, г/мл раствора:

глибенкламид - 0,0004-0,004,
гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 - 0,025-0,075,
вода для инъекций остальное.

2. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, характеризующийся тем, что в воду для инъекций, предварительно нагретую до 85-90°C, добавляют гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 и перемешивают до полного растворения, добавляют порошок субстанции глибенкламида и перемешивают при температуре 75-85°C до полного растворения, добавляют воду для инъекций до получения конечного объема раствора и снова перемешивают, полученный раствор выдерживают в течение 35-40 мин при температуре 75-85°C, охлаждают до 20-30°C, стерилизуют методом фильтрации через фильтры с диаметром пор 0,22 мкм и фасуют в ампулы, которые дополнительно стерилизуют в течение 8 мин при температуре 120°C.

