

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується процесу одержання лікарського розчину для ін'єкцій, що використовують як препарат для лікування серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії з метою лікування та профілактики, при цьому спосіб приготування препарату забезпечує гарантоване підвищення терміну зберігання отриманого за способом препарату в умовах масового виробництва.

Відомий спосіб виробництва засобу для лікувального впливу при серцевій недостатності (CN116211864A МПК А61К31/498; А61Р9/04; С07D405/12, дата публікації 2023-06-06), як первинні матеріали використовують о-бромфенол, анілін або його похідне, о-фенілендіамін, карбонілмалонат і хлорметилетиленоксид, а хіноксалін-3-аніліно-2-карбонова кислота-(2,4-диметоксифеніл)-1,2,3-триазол синтезують з високою специфічністю за допомогою семистадійної реакції циклізації, галогенування, гідролізу, етерифікації, розкриття кільця-утворення кільця, етерифікації і амінолізу, внаслідок чого виходить хіноксалін-3-аніліно-2-карбонова кислота-(2,4-диметоксифеніл)-1,2,3-триазол.

Недоліками такого способу виробництва засобу для лікувального впливу при серцевій недостатності є тривалий та багатостадійний шлях синтезу, неповний вихід реакції, складність процесу, недешева і важкодоступна сировина, складність та багатоетапність виконання промислового виробництва та невідоме застосування цього засобу для лікування ним випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії.

Відомий спосіб приготування складу для лікувального впливу при серцевій недостатності з пониженою фракцією викиду (CN120827598A, МПК А61К36/258; А61К36/481; А61К36/537; А61К36/899; А61Р9/04, дата публікації 2025-10-24) готується шляхом поетапного перемішування та застосування нових режимів формування препарату з наступних сировинних матеріалів: корінь астрагала, корінь женьшеню, корінь шавлії багатокореневої і рильця кукурудзи.

Отриманий за способом засіб для лікування серцевої недостатності, як стверджує заявник, здатний тонізувати, активізувати кровообіг і стимулювати сечовипускання, а також чинить вагому лікувальну дію при серцевій недостатності, але він має дуже обмежену сферу застосування внаслідок складності отримання компонентів та дорогого женьшеню. Крім того невідоме застосування отриманого в способі складу для лікування ним випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії.

Відомий спосіб одержання фармацевтичної композиції на основі дексаметазону (патент UA80835 МПК А61К31/695 дата публікації 10.06.2013, бюлетень № 11/2013), який включає розчинення поверхнево-активної речовини, змочування глюкокортикоїду, стерилізацію, підготовку допоміжних речовин та їх стерилізацію, поєднання компонентів в асептичних умовах, фармацевтичну композицію готують на основі дексаметазону у концентрації 0,09-0,20 % та ципрофлоксацину у концентрації 0,20-0,40 %, де на першій стадії натрію хлорид розчиняють у воді для ін'єкцій з одержанням 0,45-0,9 % розчину, додають розчин тілоксаполу та мікронізовану субстанцію дексаметазону, одержану суспензію стерилізують при постійному перемішуванні; на другій стадії гідроксіетилцелюлозу розчиняють у воді для ін'єкцій, при нагріванні до 55-98 °С, фільтрують, одержаний розчин стерилізують; на третій стадії у воді для ін'єкцій поступово розчиняють натрію ацетат тригідрат, кислоту оцтову льодяну, борну кислоту (до рН 3,8-4,8) та ципрофлоксацину гідрохлорид, додають окремо приготований у воді для ін'єкцій розчин бензалконію хлориду та едетату динатрію, одержаний розчин фільтрують через фільтри з розміром пор 1 мкм та 0,22 мкм; асептично змішують розчини, одержані на стадіях 2 та 3, додають суспензійну суміш, отриману на стадії 1; одержану суспензію перемішують та гомогенізують протягом 20-25 хвилин.

Недоліком отриманого за способом засобу є його непридатна специфічність і неможливість лікування ним випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії, оскільки сфера дії цього засобу обмежується застосуванням в офтальмологічній та отологічній практиці та невідоме застосування дексаметазону для лікування ним випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією.

Суттєвим недоліком є також тривалий та багатостадійний процес одержання такої фармацевтичної композиції, складність процесу, недешева і важкодоступна сировина, складність та багатоетапність виконання промислового виробництва. При цьому спосіб приготування фармацевтичної композиції не забезпечує тривалий термін зберігання отриманого за способом препарату в умовах масового виробництва.

Відомий спосіб виробництва засобу для лікувального впливу при серцевій недостатності (WO2018192001, МПК А61К31/404; А61К31/4965; А61К38/05; А61К47/32; А61К47/38; А61К9/36; А61Р9/04; А61Р9/10; А61Р9/12, дата публікації 2018-10-25) включає змішування в певних режимах формування препарату 20-40 мг солі тетраметилпразина, 2-10 мг солі периндоприлу, інгібітору ангіотензинредуктази II, 0,4-1,8 мг сульфамідного діуретика індапаміду, 30-50 мг гідроксипропілметилцелюлози K100M фармацевтичної якості, 10-30 мг полівінілпіролідону, 60-100 мг

крохмалю, 0,2-0,8 мг стеарату магнію і 0,2-0,8 мг тальку.

Недоліком при лікуванні серцевої недостатності, отриманим за способом, є його недостатня ефективність при лікуванні випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії, багатостадійний шлях виробництва, неповний вихід продукту, складність процесу, недешева і важкодоступна сировина, складність та багатоетапність виконання промислового виробництва.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб приготування препарату для лікування серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії, за яким, за рахунок застосування нових речовин для лікування патології та застосування нових режимів формування препарату, забезпечується зменшення етапів отримання препарату, спрощення способу, скорочення тривалості процесу отримання цільового продукту та пов'язане з цим зменшення трудомісткості отримання препарату, та підвищення виходу цільового продукту. При цьому отриманий способом препарат має високу специфічність і можливість лікування ним випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі приготування препарату для лікування серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії, що включає змішування активних компонентів та здійснення стерильного наповнення ємностей, згідно з корисною моделлю, здійснюють приготування 1,5 % першого розчину, в якому розчинений калію хлорид, та готують 0,4 % другий розчин, в якому розчинений дексаметазон, змішують розчин калію хлориду та дексаметазону у масовому співвідношенні 375:1 до отримання прозорого розчину, а після цього витримують суміш протягом 16-18 с та здійснюють стерильне наповнення.

Після змішування розчину калію хлориду та дексаметазону до суміші додають 0,05-0,1 мас. % активованого вугілля, і проводять адсорбцію при температурі 35-38 °С впродовж 25-45 хвилин, потім проводять фільтраційну стерилізацію з використанням мікрофільтраційної мембрани 0,22 мкм, і здійснюють стерильне наповнення.

Технічним результатом корисної моделі є створення нового способу, виконання ознак якого характеризується низькою трудомісткістю такого способу, короткостроковим терміном його здійснення. Підібрані емпіричним шляхом суттєві ознаки режимів приготування цього препарату дозволяють покращити плинність сировинної системи компонентів, щоб розподіл щільності компонентів у суміші був рівномірним.

Виконання зазначених ознак способу характеризується можливістю його реалізації із застосуванням мінімального виробничого обладнання.

Отриманий у способі приготування препарат забезпечує подовження терміну використання отриманого препарату без ускладнень що вимагають відміну препарату.

При цьому отриманий способом препарат має високу специфічність і можливість лікування ним випадків серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії.

Внаслідок синергетичного ефекту застосування у способі зазначених речовин та їх співвідношення отриманий у способі приготування препарат додатково забезпечує релаксацію гладкої мускулатури в стінках кровоносних судин, що веде до розширення просвіту судин, зменшення набряку тканин ішемічного ґенезу, та протизапальний ефект.

В окремих варіантах виконання способу приготування препарату для лікування серцевої недостатності, ускладненої артеріальною гіпотензією на фоні гіпокаліємії та шлуночкової екстрасистолії, після змішування розчину калію хлориду та дексаметазону до суміші додають 0,05-0,1 мас. % активованого вугілля і проводять адсорбцію при температурі 35-38 °С впродовж 25-45 хвилин, після чого проводять фільтраційну стерилізацію з використанням мікрофільтраційної мембрани 0,22 мкм і здійснюють стерильне наповнення у ємності.

Застосування зазначених додаткових ознак забезпечує гарантоване підвищення терміну зберігання отриманого препарату в умовах масового виробництва.

Спосіб ілюструється прикладами приготування препарату за способом та додатково прикладами та характеристиками використання препарату отриманого у прикладах приготування.

При застосуванні способу приготування препарату використовували традиційні ємності для здійснення технологічних операцій. Також при застосуванні способу використовували мікрофільтраційну мембрану (суміш ацетатів целюлози, пори 0,22 мкм) марки МФАС-ОС-1, 293 мм, а стерильне наповнення флаконів, шприців, пляшок здійснювали на устаткуванні фірми Optima Pharma для наповнення і упаковки стерильних рідин в одноразових шприцах, флаконах і інфузійних пляшках.

Кількісні обсяги речовин у прикладах та параметри застосованих дій, в тому числі фактичні терміни здійснених дій, зазначені в Таблиці.

При здійсненні зазначених в таблиці прикладів формували або використовували отримані від постачальника 1,5 % перший розчин, в якому розчинений калію хлорид, та готували 0,4 % другий

розчин, в якому розчинений дексаметазон, змішували розчини у зазначених кількостях у співвідношенні 375:1 до отримання прозорого розчину, а потім додатково витримували суміш протягом зазначеного у таблиці терміну, та здійснювали стерильне наповнення зазначених ємностей перед можливим застосуванням.

В окремих випадках застосування, для підвищення терміну зберігання препарату в способі приготування препарату на етапі після змішування розчину калію хлориду та розчину дексаметазону, до суміші додавали активоване вугілля в зазначеній кількості, і проводили адсорбцію у зазначених режимах, потім проводили фільтраційну стерилізацію з використанням мікрофільтраційної мембрани 0,22 мкм (марки МФАС-ОС-1) і здійснювали стерильне наповнення на устаткуванні фірми Optima Pharma для наповнення і упаковки стерильних рідин в одноразових шприцах, флаконах і інфузійних пляшках.

Таблиця

Приклади	калію хлорид, 1,5 %, частин	Дексаметазон, 0,04 %, частин	Витримання суміші сек	Масса додавання активованого вугілля мас. %	Адсорбція		Стерильне наповнення в	Термін здійснення способу сек.	Наявність випадків, що вимагали відміну препарату	Наявність побічних ефектів
					Температура град С	Термін хвил.				
Приклад 1	375	1	16	-	-	-	шприц	59	відсутні	відсутні
Приклад 2	187,5	0,5	18	-	-	-	інфузійна пляшка	76	відсутні	відсутні
Приклад 2	375	1	16	0,05	35	25	шприц	1620	відсутні	відсутні
Приклад 4	375	1	20	0,1	37	45	інфузійна пляшка	2910	відсутні	відсутні
Приклад 5	187,5	0,5	16	0,05	36	25	шприц	1610	відсутні	відсутні
Приклад 6	375	1	18	0,1	38	45	інфузійна пляшка	2730	відсутні	відсутні

Технічні характеристики способу приготування препарату оцінювались визначеними в прикладах технічними характеристиками, зокрема за терміном здійснення способу, зазначеним в таблиці, та за показниками терміну здійснення стерильного наповнення. Технічні характеристики препарату отриманого в прикладах приготування додатково оцінювались при застосуванні препарату за показниками наявності побічних ефектів, які можуть виникнути при застосуванні ефективних доз препарату при довготривалій терапії, та за наявністю випадків, що вимагали відміни препарату.

Як показують представлені у прикладах результати досліджень, отриманий у способі приготування препарат забезпечує довготривалий термін використання препарату без ускладнень, що вимагають відміни препарату. Побічні ефекти, наявність, яких присутня у аналогах, в наведених прикладах приготування препарату не виникала.