



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 157 698** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 38/28**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99118063/14, 19.08.1999
(24) Дата начала действия патента: 19.08.1999
(46) Дата публикации: 20.10.2000
(56) Ссылки: Регистр лекарственных средств России, - М.: РЛС-2000, 1999, с. 948. RU 2066551 C1, 20.09.96. M. Saffran et al. "Insulin and the gastr." J.Cont.release. 1997, 46, p.89-98.
(98) Адрес для переписки:
109044, Москва, Лавров пер. 6, ГИКИМП,
патентный отдел

(71) Заявитель:
Государственный институт кровезаменителей и
медицинских препаратов
(72) Изобретатель: Хлябич Г.Н.,
Пак М.Ф., Пак Т.В., Поваляева Н.Н., Бондарева
Л.Н., Новохатский А.С., Рябцев М.Н.
(73) Патентообладатель:
Государственный институт кровезаменителей и
медицинских препаратов

(54) СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕНСУЛИН СС СУСПЕНЗИИ ИНСУЛИНА ДЛЯ КАРТРИДЖА

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а именно к приготовлению применяемой в терапии сахарного диабета суспензии свиного протамин-инсулина в картриджах - препарата пролонгированного действия. Пригодный для длительного хранения препарат готовят смешиванием в определенной последовательности четырех растворов в инъекционной воде, содержащих следующие компоненты: фенол и м-крезол, протаминсульфат и глицерин, субстанцию

свиного монокомпонентного инсулина и глицерин, фенол, м-крезол, дигидрат натрия фосфорнокислого двузамещенного и 1М соляную кислоту (до pH 7,5 - 7,7). Далее фильтрация смеси растворов, добавление инъекционной воды до конечной концентрации инсулина 100 ЕД/мл, кристаллизацию при 20 - 25°C и розлив препарата в картриджи. Способ обеспечивает сохранность препаратам своих физико-химических и биологических свойств. 2 с.п. ф-лы, 1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 157 698** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 38/28**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99118063/14, 19.08.1999
(24) Effective date for property rights: 19.08.1999
(46) Date of publication: 20.10.2000
(98) Mail address:
109044, Moskva, Lavrov per. 6, GIKiMP,
patentnyj otдел

(71) Applicant:
Gosudarstvennyj institut krovezamenitelej i
meditsinskikh preparatov
(72) Inventor: Khiljabich G.N.,
Pak M.F., Pak T.V., Povaljaeva N.N., Bondareva
L.N., Novokhatskij A.S., Rjabtsev M.N.
(73) Proprietor:
Gosudarstvennyj institut krovezamenitelej i
meditsinskikh preparatov

(54) **METHOD OF PREPARING PREPARATION "PENSULIN CC" OF INSULIN SUSPENSION FOR CARTRIDGE**

(57) Abstract:
FIELD: medicine, endocrinology.
SUBSTANCE: invention relates to method of
preparing suspension of porcine
protamine-insulin in cartridge that is
sustained-release preparation used in
therapy of diabetes mellitus. Preparation
that is able for prolonged storage is
prepared by mixing four solutions in
injection water in the definite sequence.
Injection water has the following
components: phenol and m-cresol, protamine
sulfate and glycerol, substance of porcine

monocomponent insulin and glycerol, phenol,
m-cresol, sodium hydrogen phosphate
dihydrate and 1 M hydrochloric acid (to pH
7.5-7.7). Then method involves filtration of
mixture of solutions, addition of injection
water to final insulin concentration 100
IU/ml, crystallization at 20-26 °C and
pouring the preparation into cartridges.
Method provides safety of physical-chemical
and biological properties of preparations.
EFFECT: improved method of preparing. 3 cl,
1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности к получению применяемых в терапии сахарного диабета препаратов инсулина пролонгированного действия. Изобретение может быть использовано в медицинской промышленности для изготовления суспензии свиного протамин-инсулина в картриджах.

Известен способ получения суспензии протамин-инсулина крупного рогатого скота с содержанием инсулина 100 ЕД/мл во флаконах (1). К недостаткам этого способа относится необходимость лиофильного высушивания раствора, содержащего инсулин и фенол в подкисленной воде, после чего к лиофилизату добавляют смесь протаминсульфата, глицерина и фенола в воде. Кроме того, этот способ получения суспензии протамин-инсулина гарантирует стабильность и сохранение биологической активности препарата лишь в течение 3 месяцев. По современным же фармакопейным требованиям срок годности препаратов инсулина должен составлять не менее 24 месяцев.

Известны препараты биосинтетического человеческого протамин-инсулина с концентрациями 40 и 100 ЕД/мл как во флаконах, так и в картриджах (2).

Что касается суспензии свиного протамин-инсулина с содержанием инсулина 100 ЕД/мл, то известен лишь такой препарат, предназначенный для розлива во флаконы, но не в картриджи (2).

Задачей изобретения является разработка способа приготовления суспензии свиного протамин-инсулина 100 ЕД/мл, предназначенной для розлива в картриджи.

Задача решается созданием способа приготовления суспензии инсулина для картриджа путем использования субстанции свиного инсулина. В картриджи разливают приготовленный препарат суспензии свиного протамин-инсулина за счет смешивания в определенной последовательности четырех растворов в инъекционной воде, а именно раствора консервантов фенола и м-крезола, раствора протамин-сульфата и глицерина, раствора свиного инсулина и глицерина и фосфатного буферного раствора с последующей кристаллизацией при 20-25°C и розливом суспензии протамин-инсулина в картриджи.

Заявляемый способ осуществляют следующим образом.

Готовят предварительно растворы следующих компонентов (в расчете на 1 мл инъекционной воды): 1,00-1,16 мг фенола и 2,50-2,83 мг м-крезола (раствор А); 4-8 мг протаминсульфата и 80-140 мг глицерина (раствор Б); 34,62-42,31 мг субстанции свиного монокомпонентного инсулина и 95-105 мг глицерина (раствор В); 0,64-0,74 мг фенола, 1,60-1,82 мг м-крезола, 5,11 мг дигидрата натрия фосфорнокислого двузамещенного и 1 М соляной кислоты (до pH 7,5-7,7) (раствор Г). Далее раствор А смешивают с раствором Б и раствором В при скорости перемешивания 90-130 об/мин с последующей стерилизующей фильтрацией. Полученную смесь при скорости перемешивания 180-260 об/мин объединяют со стерильным раствором Г, вносят инъекционную воду до конечной концентрации инсулина 100 ЕД/мл и

продолжают перемешивание 1 час. Далее проводят кристаллизацию при 20-25 °С в течение 72 часов и розлив полученной суспензии свиного протамин-инсулина в картриджи, в частности, объемом 1,5 мл, которые в дальнейшем укупоривают и обкатывают.

Разработанный способ позволяет приготовить суспензию свиного протамин-инсулина для картриджей (вкладышей), (которые обыкновенно используют в комплекте со шприц-ручками), сохраняющую свои физико-химические и биологические свойства при хранении в картриджах в течение длительного времени (см. таблицу). Для препарата разработан проект временной фармакопейной статьи (ВФС), предусматривающий срок годности 2,5 года (30 месяцев).

Разработанный препарат успешно прошел доклиническое изучение.

Фармакологическим государственным комитетом (ФГК) Минздрава России разрешены клинические испытания препарата (протокол N 7 от 25 июня 1998 года).

Комиссией по инструкциям и номенклатуре ФГК разработанному препарату рекомендовано название "ПЕНСУЛИН СС" ("PENSULIN SS") (протокол N 7 от 28 сентября 1998 года).

Заявляемый препарат ПЕНСУЛИН СС позволяет обеспечить здравоохранение новым эффективным и недорогим антидиабетическим средством и уменьшить проникновение на отечественный рынок дорогостоящих импортных препаратов инсулина.

Заявленный способ иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Приготовление раствора фенола и м-крезола. 3,0 г фенола и 7,5 г м-крезола растворяют в 2 л инъекционной воды, а затем объем раствора доводят инъекционной водой до 3,0 л.

Приготовление раствора протаминсульфата. 2 г протаминсульфата растворяют в 100 мл воды для инъекций, подогретой до температуры 50°C, в раствор добавляют 100 мл инъекционной воды, охлажденной до температуры 5-10°C, и 40,0 г глицерина. Объем раствора протаминсульфата доводят инъекционной водой до 300 мл.

Приготовление субстанции инсулина. 34,62 г субстанции инсулина с биологической активностью 26 ЕД/мг, с содержанием цинка не более 0,04 мг на 100 ЕД заливают 340 мл охлажденной до температуры 5-10°C инъекционной воды, перемешивают 1-2 минуты. Затем при перемешивании в суспензию добавляют соляную кислоту до pH 3,0-3,4. Перемешивание проводят до полного растворения кристаллов инсулина, а затем в раствор добавляют 100,0 г глицерина и доводят объем раствора инъекционной водой до 1000 мл.

К раствору фенола и м-крезола при перемешивании со скоростью 100 об/мин прибавляют раствор протаминсульфата, перемешивают раствор в течение 10 минут, затем вносят раствор субстанции инсулина. Перемешивание продолжают в течение 10 минут, далее проводят стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров "Millipore" с

диаметром пор 0,22 мкм и предфильтром 0,45 мкм.

Приготовление буферного раствора с pH 7,5. В 3,5 л инъекционной воды растворяют 24 г натрия фосфорнокислого двузамещенного, 3,0 г фенола и 7,7 г м-крезола. После полного растворения внесенных компонентов в раствор добавляют 1М соляную кислоту (до pH 7,5). Далее проводят стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров "Millipore" с диаметром пор 0,22 мкм и предфильтром 0,45 мкм.

В стерильный буферный раствор при перемешивании со скоростью 200 об/мин вносят смесь стерильных растворов инсулина, протаминсульфата и фенола с м-крезолом. Перемешивание продолжают в течение 15 минут, а затем к суспензии добавляют инъекционную воду до получения концентрации инсулина 100 ЕД/мл и продолжают перемешивание в течение 1 часа.

По истечении указанного времени перемешивание прекращают и оставляют продукт для кристаллизации на 72 часа при температуре 20-25°C. Далее осуществляют розлив препарата в картриджи на 1,5 мл с последующей их укупоркой и обкаткой.

Результаты испытаний полученного препарата приведены в таблице.

Пример 2.

Приготовление раствора фенола и м-крезола. 3,5 г фенола и 8,5 г м-крезола растворяют в 2 л инъекционной воды, а затем объем раствора доводят инъекционной водой до 3,0 л.

Приготовление субстанции протаминсульфата. 4 г протаминсульфата растворяют в 100 мл воды для инъекций, подогретой до температуры 50°C. После растворения протаминсульфата в раствор добавляют 100 мл инъекционной воды, охлажденной до температуры 5-10°C, и 70,0 г глицерина.

Объем раствора протаминсульфата доводят инъекционной водой до 300 мл.

Приготовление субстанции свиного инсулина. 42,31 г субстанции инсулина с биологической активностью 26 ЕД/мг, с содержанием цинка не более 0,04 мг на 100 ЕД заливают 340 мл охлажденной до температуры 5-10°C инъекционной воды и перемешивают 1-2 минуты. Затем при перемешивании в суспензию добавляют соляную кислоту до pH 3,0-3,4. Перемешивание проводят до полного растворения инсулина, а затем в раствор добавляют 100,0 г глицерина и доводят объем раствора инъекционной водой до 1000 мл.

К раствору фенола и м-крезола при перемешивании со скоростью 120 об/мин прибавляют раствор протаминсульфата, полученную смесь перемешивают в течение 15 минут, затем вносят раствор субстанции инсулина. Перемешивание продолжают в течение 15 минут, после чего проводят стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров "Millipore" с диаметром пор 0,22

мкм и предфильтром 0,45 мкм.

Приготовление буферного раствора с pH 7,7. В 3,5 л инъекционной воды растворяют 24 г натрия фосфорнокислого двузамещенного, 3,5 г фенола и 8,5 г м-крезола. После полного растворения внесенных компонентов в раствор добавляют 1 М соляную кислоту (до pH 7,7). Далее проводят стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров "Millipore" с диаметром пор 0,22 мкм и предфильтром 0,45 мкм.

В стерильный буферный раствор при перемешивании со скоростью 250 об/мин вносят смесь стерильных растворов инсулина, протаминсульфата и фенола с м-крезолом. Перемешивание продолжают в течение 20 минут, а затем к суспензии добавляют инъекционную воду до получения концентрации инсулина 100 ЕД/мл и продолжают перемешивание в течение 1 часа.

По истечении указанного времени перемешивание прекращают и оставляют продукт для кристаллизации на 72 часа при температуре 20-25°C. Далее осуществляют розлив препарата в картриджи на 1,5 мл с последующей их укупоркой и обкаткой.

Результаты испытаний полученного препарата приведены в таблице.

Формула изобретения:

1. Способ приготовления суспензии инсулина для картриджа, включающий подготовку препарата инсулина в виде суспензии в концентрации 100 ЕД/мл с последующим внесением его в картридж, отличающийся тем, что при подготовке препарата используют субстанцию свиного инсулина, простерилизованного с помощью предфильтра с диаметром пор 0,45 мкм и фильтра с диаметром пор 0,22 мкм с последующей кристаллизацией при 20 - 25°C.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что препарат готовят посредством смешивания раствора, содержащего 1,00 - 1,16 мг фенола, 2,50 - 2,83 мг м-крезола в 1 мл инъекционной воды, с раствором протаминсульфата со скоростью перемешивания 90 - 130 об/мин, содержащим 4 - 8 мг протаминсульфата и 80 - 140 мг глицерина в 1 мл инъекционной воды, и раствором свиного монокомпонентного инсулина при той же скорости перемешивания, содержащим 34,62 - 42,31 мг инсулина и 95 - 105 мг глицерина в 1 мл подкисленной воды, с последующей стерилизующей фильтрацией полученного раствора и объединением его при скорости перемешивания 180 - 260 об/мин со стерильным буферным раствором с pH 7,5 - 7,7, добавлением к полученному раствору инъекционной воды до конечной концентрации инсулина 100 ЕД/мл, перемешиванием приготовленной смеси с последующей кристаллизацией и розливом полученного препарата в картриджи с дальнейшей их укупоркой и обкаткой.

3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что розлив препарата суспензии свиного протамин-инсулина осуществляют в картриджи на 1,5 и 3 мл.

Сравнительные табличные данные на соответствие проекту ВФС суспензии свиного протамин-инсулина в картриджах (Пенсулин СС)

Показатели	Требования в соответствии с проектом ВФС	ПРИМЕРЫ					
		1			2		
		На момент приготовления	6 месяцев хранения	Год хранения	На момент приготовления	6 месяцев хранения	Год хранения
Описание	Суспензия белого цвета. При стоянии взвесь оседает, жидкость над осадком бесцветная и прозрачная. Осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании. При микроскопическом исследовании наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.	Суспензия белого цвета. Наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.	Суспензия белого цвета. Наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.	Суспензия белого цвета. Наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.	Суспензия белого цвета. Наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.	Суспензия белого цвета. Наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.	Суспензия белого цвета. Наблюдаются палочкообразные кристаллы свободные от крупных агрегатов.
Подлинность	1. По гликотимическому действию. 2. ВЭЖХ	Выдерживает	Выдерживает	Выдерживает	Выдерживает	Выдерживает	Выдерживает
pH	7,0 - 7,8	7,30	7,35	7,48	7,46	7,53	7,36
Фенол, мг/мл	0,52 - 0,72	0,68	0,69	0,67	0,59	0,60	0,58
m-крезол, мг/мл	1,28 - 1,76	1,53	1,53	1,53	1,39	1,34	1,39
Цинк общий, мг/100 ЕД	0,01 - 0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Инсулин в растворе, %	Не более 1	0,10	0,11	0,09	0,10	0,12	0,10
Определение номинального объема	Препарат должен выдерживать требования, указанные в ГФ 11, ч.2, с.140	Удовлетворяет требованиям			Удовлетворяет требованиям		
Стерильность	Препарат должен быть стерильными	Стерилен			Стерилен		
Пирогенность	Тест-доза 1,0 ЕД инсулина в 1 мл раствора натрия хлор (0,9 %) на 1 кг массы кролика	Апирогенный			Апирогенный		
Количественное определение, %	Не менее 90 и не более 110 от указанных на этикетке	96,80	101,57	100,72	100,10	96,53	99,82