



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103906

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2011 02549	(72) Винахідник(и):	Маріотті Франческа (ІТ),
(22) Дата подання заявки:	28.09.2009		Скарпетті Паоло (ІТ),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2013		Рагні Лорелла (ІТ),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08425654.4		Валенті Мауро (ІТ)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.10.2008	(73) Власник(и):	АЦЬЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	ЕР		ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А.,
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2011, Бюл.№ 11		Viale Amelia, 70, I-00181 Roma, Italy (IT)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2013, Бюл.№ 23	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ЕР2009/062501, 28.09.2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2006/093629 A1, 04.05.2006
			US 2007/0166336 A1, 19.07.2007
			UA 65071 A, 15.03.2004
			US 2008/085892 A1, 10.04.2008
			WO 03/047502 A1, 12.06.2003

(54) РІДКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ПАРАЦЕТАМОЛ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до медицини та стосується безцукрової рідкої фармацевтичної композиції парацетамолу. Композиція включає поліетиленгліколь як солюбілізуючий агент, ксантанову камедь як загусник і підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів, яка містить гліцерин, сорбіт та ксиліт.

UA 103906 C2

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

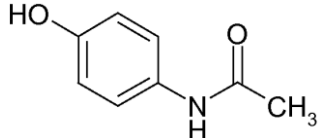
Даний винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції, яка містить парацетамол.

Більш докладно даний винахід стосується безцукрової рідкої фармацевтичної композиції, яка містить водний розчин парацетамолу, солюбілізуючий агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

З існуючого рівня техніки відомо, що з фізико-хімічної точки зору парацетамол є білим порошком без запаху, з особливо гірким смаком, помірно розчинним у воді (1,4 г/100 мл при 20 °C) з помірним рівнем рН утвореного в результаті розчину, від 5,0 до 6,5.

З хімічної точки зору парацетамол є похідною р-амінофенолу, що відповідає такій формулі:



З фармакологічної точки зору парацетамол широко застосовується як анальгетик з вираженою жарознижувальною дією. Завдяки саме цій активності, його застосовують у різних фармацевтичних формах у широкому діапазоні доз.

Парацетамол має механізм дії, пов'язаний з його здатністю до інгібування синтезу простагландинів, зокрема, інгібування активності циклооксигенази.

Введення пероральним шляхом є оптимальним способом введення парацетамолу, як і будь-якого іншого активного компонента, у рідкій чи твердій формі, оскільки цей спосіб виявляється більш швидким і практичним для кінцевого користувача. Застосовувані фармацевтичні форми можуть бути твердими та рідкими.

Взагалі, особливо гіркий смак багатьох активних компонентів не становить серйозної проблеми для введення твердих фармацевтичних форм. У цих випадках існує можливість приховування гіркого смаку активних компонентів шляхом вкривання фармацевтичної форми, яка може бути передбачена у формі таблетки або у формі капсули, синтетичними полімерами або цукровим покриттям.

Однак тверда фармацевтична форма, зокрема, має недоліки у випадках, коли кінцевим користувачем є дитина або літня людина з проблемами ковтання, або коли дозування активного компонента є пов'язаним, зокрема, з масою пацієнта, як у разі антибіотиків, протизапальних засобів та жарознижувальних засобів, доза яких є тісно пов'язаною з масою та віком пацієнта.

У цих випадках особливо зручним і практичним є введення активного компонента у рідкій фармацевтичній формі, наприклад, у формі сиропу або крапель. Рідкі композиції являють собою суспензії та розчини, залежно від того, чи є активний компонент суспендованим, чи розчиненим у середовищі. У разі активних компонентів з особливо неприємним смаком та/або дуже низькою розчинністю часто застосовують фармацевтичні форми, у яких активний компонент є суспендованим, а не розчиненим.

У Патенті США 5,409,907 описується приклад фармацевтичної форми, у якій активний компонент є не розчиненим, а перебуває у суспензії. Суспензія, описана у вищезгаданому патенті, містить на 100 мл, від 0,5 до 1,0 г мікрокристалічної целюлози, від 0,1 до 0,2 г ксантанової камеді, до 90 г підсолоджувальних цукрів, від 10 до 30 г води і до 40 г активного компонента.

Однак відомо, що фармацевтичні форми, у яких активний компонент перебуває у суспензії, мають різні недоліки, пов'язані, насамперед, з осадженням диспергованої фази з часом і з нестійкістю вищезгаданої дисперсії. Осадження викликає зміну концентрації активного компонента у суспензії. Нестійкість суспензії призводить до розділення та розшарування компонентів суспензії. Це призводить до труднощів та непевності при введенні належної дози активного компонента, зокрема, якщо враховувати, що кінцеві користувачі, особливо літні люди, є нездатними, або не дбають про те, щоб добре збовтати пляшку перед застосуванням для відновлення рівномірного розподілу активного компонента у суспензії.

Таким чином, стає очевидним, що перевагу слід віддавати введенню рідких фармацевтичних форм, у яких активний компонент є повністю розчиненим, але для того, щоб цього досягти у разі активних компонентів з особливо неприємним смаком та/або дуже низькою розчинністю, необхідними є композиції, які містять спеціальні солюбілізатори та підсолоджувальні агенти.

У Патенті США 5,154,926 описується сироп, який містить на 100 мл від 0,5 до 5 г парацетамолу або фенobarбіталу, від 5 до 30 г поліолу (гліцерину, пропіленгліколю) або його полімеру (поліетиленгліколю або поліпропіленгліколю з молекулярною масою від 300 до 400),

від 0,5 до 5 г водорозчинної макромолекули (полівінілпіролідонів), від 10 до 60 г цукрових підсолоджувачів та воду, достатню для досягнення об'єму 100 мл (q.s.).

У Патенті WO03/047502 описується рідка композиція, у якій активний компонент є розчинним або диспергованим у водному середовищі, яке містить полівінілпіролідон та/або кополівідон (співполімер вінілпіролідону та вінілацетату) та поліетиленгліколь високої молекулярної маси. Композиції, які містять ацетамінофен (синонім парацетамолу) завжди описуються як суспензії і включають кількість цукрових підсолоджувачів від 20 до 95 мас. %.

Розчини та суспензії, які містять полівінілпіролідон, з часом сильно темнішають, більшою мірою й швидше при високій температурі зберігання, що викликається утворенням забарвлювальних речовин в результаті окиснення піролідонової групи.

Крім того, високий вміст цукрових підсолоджувачів робить неприйнятним введення цих розчинів та суспензій суб'єктам, які не бажають споживати високоенергетичні речовини або які з різних причин обмежуються певними дієтами з низьким вмістом цукру, наприклад, діабетикам.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Заявником несподівано було виявлено, що безцукрова рідка фармацевтична композиція, що містить водний розчин парацетамолу, солюбілізує агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів, включаючи гліцерин, сорбіт та ксиліт, дозволяє долати вищезазначені проблеми.

Зокрема, заявником було виявлено, що фармацевтична композиція згідно з даним винаходом дозволяє підтримувати кількість парацетамолу у розчині до 5 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Заявником було виявлено, що фармацевтична композиція згідно з даним винаходом є стійкою у часі, не демонструючи явищ потемніння, яке є типовим для композицій, які містять полівінілпіролідон, і не демонструючи явищ осадження активного компонента.

Крім того, заявником несподівано було виявлено, що фармацевтична композиція згідно з даним винаходом, хоча й містить парацетамол у розчині і є повністю вільною від цукрових підсолоджувачів, все ж має відмінну й особливо приємну смакову привабливість порівняно зі смаковою привабливістю традиційних сиропів, які містять парацетамол.

Таким чином, у першому аспекті даний винахід стосується безцукрової рідкої фармацевтичної композиції, що містить водний розчин парацетамолу, солюбілізує агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів, включаючи гліцерин, сорбіт та ксиліт, у кількості приблизно від 15 % до 35 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

У другому аспекті даний винахід стосується фармацевтично прийнятного безцукрового рідкого формоутворювача для введення активних компонентів з неприємним смаком, який містить водний наповнювач, солюбілізує агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів, включаючи гліцерин, сорбіт та ксиліт, у кількості приблизно від 15 % до 35 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Термін "безцукровий" визначає формоутворювач / композицію без кількості цукрів, що піддається визначенню, а термін "цукри" включає всі природні моносахариди та дисахариди, які в цілому визначаються як сахариди або відновні цукри, такі, як глюкоза, фруктоза та цукроза (хоча останній не має відновної здатності). Вираз "% (маса/об'єм) відносно загального об'єму" визначає кількість частин за масою відносно 100 частин за об'ємом, яка зазвичай виражається у грамах на 100 мілілітрів, але є еквівалентною кілограмам на 100 літрів.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід у принаймні одному з вищезгаданих аспектів може демонструвати одну або кілька оптимальних характеристик, які описуються нижче.

Безцукрова рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом включає водний розчин парацетамолу, солюбілізує агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів, включаючи гліцерин, сорбіт та ксиліт, у кількості приблизно від 15 % до 35 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

В оптимальному варіанті рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом включає кількість парацетамолу до 5 % (маса/об'єм), у ще кращому варіанті - до 4 % (маса/об'єм), і у ще кращому варіанті - до 3 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції. Як правило, оптимальна кількість парацетамолу,

включеного до рідкої фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, становить від 2 % до 3 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Заявником було помічено, що нижче вищезгаданої максимальної межі кількість парацетамолу у рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом стійко залишається у розчині, без надання фармацевтичній композиції неприємного смаку і з забезпеченням зручної оптимальної дози активного компонента.

В оптимальному варіанті солюбілізуючим агентом, який застосовують у рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом, є поліетиленгліколь високої молекулярної маси, в оптимальному варіанті - більшої за 1000, у ще кращому варіанті – від 2000 до 10000, і у ще кращому варіанті - від 3000 до 8000. Як правило, поліетиленгліколем, який застосовують у рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом, є PEG 4000 або PEG 6000, причому останній виявився поліетиленгліколем з найвищою солюбілізуючою здатністю. Поліетиленгліколі, які можуть застосовуватися згідно з даним винаходом, є продуктами промислового виробництва, які реалізуються, наприклад, Alfa Aesar GmbH, Карлсруе, Німеччина, та CarboMer, Inc., Сан-Дієго, Каліфорнія, США.

В оптимальному варіанті рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом включає кількість поліетиленгліколю, більшу за 10 % (маса/об'єм), у ще кращому варіанті - більшу за 15 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції. Як правило, оптимальна кількість поліетиленгліколю, включеного до рідкої фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, становить від 15 % до 20 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Зручним загусником, який застосовують у рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом, є ксантанова камедь, полісахарид промислового виробництва, який одержують шляхом ферментації глюкози та/або цукрози, яку здійснюють у присутності *Xanthomonas campestris*, і який було вперше випущено на ринок у 1960-ті роки CP Kelco Company, США. У нинішній час ксантанова камедь реалізується на ринку CP Kelco Company, США під фірмовими назвами KELTROL®, KELZAN® та XANTURAL®. В оптимальному варіанті ксантанова камедь, яку застосовують у рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом, являє собою продукт XANTURAL® 75.

В оптимальному варіанті рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить кількість ксантанової камеді від 0,1 % до 2,0 % (маса/об'єм), у ще кращому варіанті - від 0,2 % до 1,0 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Підсолоджувальна система, яку застосовують у рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом, включає сукралозу та суміш поліолів, яка містить гліцерин, сорбіт та ксиліт.

В оптимальному варіанті рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить кількість сукралози від 0,05 % до 0,5 % (маса/об'єм), у ще кращому варіанті - від 0,075 % до 0,25 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

В оптимальному варіанті рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить кількість суміші поліолів від 20 % до 30 % (маса/об'єм), у ще кращому варіанті - від 22 % до 28 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Згідно з оптимальним варіантом втілення даного винаходу, підсолоджувальна система включає суміш гліцерину, ксиліту та сорбіту у загальній кількості від 23 % до 27 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

В оптимальному варіанті фармацевтична композиція згідно з даним винаходом включає підсолоджувальну систему, яка містить від 7 % до 14 % (маса/об'єм) гліцерину, від 7 % до 14 % (маса/об'єм) сорбіту і від 3 % до 7 % (маса/об'єм) ксиліту відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Заявником несподівано було помічено, що комбінація ксантанової камеді, сукралози та поліолів згідно з даним винаходом дозволяє приховувати неприємний смак парацетамолу, надаючи рідкій фармацевтичній композиції згідно з даним винаходом приємного смаку та консистенції порівняно з властивостями сиропу на цукровій основі.

Зокрема, заявником несподівано було помічено, що комбінація ксантанової камеді, сукралози та поліолів згідно з даним винаходом ізолює контакт парацетамолу зі смаковими сосочками, надаючи більш приємних смаку, який є особливо придатним для педіатричної вікової групи, та консистенції порівняно з властивостями сиропу на цукровій основі.

Рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом, крім того, може містити інші фармацевтично прийнятні домішки, традиційно відомі спеціалістам у даній галузі, наприклад, консерванти, антиоксиданти, буферні агенти, стабілізатори, барвники та ароматизатори.

Прикладами придатних консервантів та антиоксидантів є сорбінова кислота, сорбат натрію та сорбат калію, метил-р-гідроксибензоат (метилпарабен), етил-р-гідроксибензоат

(етилпарабен) та пропіл-р-гідроксибензоат (пропілпарабен), аскорбінова кислота, аскорбат натрію або аскорбат калію, галова кислота та галати натрію або калію, або їх суміші. Особливу перевагу віддають суміші сорбату калію та метилпарабену.

Прикладами придатних буферних агентів є органічні та неорганічні кислотно-основні буферні системи, наприклад, лимонна кислота та цитрати натрію або калію, фосфорна кислота та фосфати натрію та калію. Особливу перевагу віддають комбінації лимонної кислоти та цитрату натрію.

Прикладами придатних стабілізаторів є альгінова кислота та альгірати натрію та калію, агар-агар, карагенін та трагакантова камедь.

Прикладами придатних ароматизаторів є природні або синтетичні аромати, наприклад, суничний аромат, мандариновий аромат, персиковий аромат, лимонний аромат, малиновий аромат та їх суміші.

Кількість кожної з вищезгаданих домішок зазвичай становить від 0,01 % до 2,0 % (маса/об'єм), у ще кращому варіанті - від 0,05 % до 1,0 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Згідно з варіантом втілення, якому віддають особливу перевагу, рідка фармацевтична композиція згідно з даним винаходом містить інгредієнти з представленої нижче Таблиці А у кількості від мінімального значення до максимального значення, як показано у вищезгаданій Таблиці А. Кількість виражено у грамах (g), за винятком кількості демінералізованої води, яка виражається у мілілітрах (мл).

ТАБЛИЦЯ А

Інгредієнт	мінімум	максимум
Парацетамол	2,0	4,0
PEG 6000	15,0	20,0
Ксантанова камедь	0,3	0,5
Гліцерин	8,0	12,0
Сорбіт	8,0	12,0
Ксиліт	4,0	6,0
Сукралоза	0,08	0,12
Буферна система	0,50	1,00
Система консервантів	0,25	0,35
Аромати	0,25	0,50
Демінералізована вода	q.s.100	

У першому аспекті даний винахід стосується фармацевтично прийнятної безцукрової рідкої формоутворювача для введення активних компонентів з неприємним смаком, який включає водний наповнювач, солубілізуючий агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу та суміш поліолів, яка включає гліцерин, сорбіт та ксиліт, у кількості приблизно від 15 % до 35 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

Активними компонентами з неприємним смаком, які можуть вводитися, в оптимальному варіанті - у розчиненій формі у фармацевтично прийнятному рідкому формоутворювачі згідно з даним винаходом, є активні компоненти, які містять гідрофільні групи, здатні утворювати водневі зв'язки, наприклад, гідроксильну групу, карбоксильну групу та аміногрупу. Зокрема, вищезгаданими активними компонентами, крім інших, можуть бути ібупрофен, фенілпропаноламін гідрохлорид, псевдоефедрин гідрохлорид, фенілефрин гідрохлорид, дифенгідрамін гідрохлорид, гвайфенезин, декстрометорфан гідробромід, хлорфенірамін малеат, бромфенірамін малеат, терфенадин, лоратадин, бромексин гідрохлорид, амброксол гідрохлорид, сальбутамол сульфат, амоксицилін, ампіцилін, флоксацилін, флуоксацилін, цефалексин та їх комбінації.

Фармацевтично прийнятний безцукровий рідкий формоутворювач згідно з даним винаходом, у принаймні одному з його аспектів, може мати одну або кілька оптимальних характеристик, описаних вище для фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом.

Представлені нижче приклади призначені для пояснення оптимальних аспектів винаходу, хоча й без обмеження його обсягу. Спеціаліст у даній галузі зможе здійснити різні зміни, які не виходять за межі сутності винаходу та обсягу формули винаходу.

ПРИКЛАД 1

Композиції 1 та 2 одержували шляхом змішування кількості компонентів, зазначеної нижче у Таблиці 1 згідно з представленою нижче процедурою.

- PEG6000 та метил р-гідроксибензоат розчиняли у демінералізованій воді, нагрітій до 80 °С. Температуру утвореного в результаті розчину знижували до 60 °С, потім додавали сорбат калію і розчиняли. Температуру утвореного в результаті розчину знижували до 40 °С, потім додавали парацетамол і розчиняли. Температуру утвореного в результаті розчину знижували до 25 °С, потім додавали лимонну кислоту, цитрат натрію та підсолоджувальну систему (сахарин натрій та цукроза для композиції 1, сукралоза, ксиліт, сорбіт та гліцерин для композиції 2) і розчиняли. Потім до прозорого розчину додавали аромати та ксантанову камедь, розчиняли і наприкінці розчин доводили до об'єму 100 мл, застосовуючи демінералізовану воду при 25 °С.

Кількість компонентів у Таблиці 1 виражено у грамах (г), за винятком кількості демінералізованої води, яка виражається у мілілітрах (мл).

ТАБЛИЦЯ 1

Склад	1	2
Парацетамол	2,4	2,4
PEG 6000	16,0	16,0
Лимонна кислота	0,25	0,25
Цитрат натрію	0,51	0,51
Сорбат калію	0,18	0,18
Метил р-гідроксибензоат	0,13	0,13
Xantural®75	-	0,4
Гліцерин	-	10,0
Сорбіт	-	10,0
Ксиліт	-	5,0
Сукралоза	-	0,1
Сахарин натрій	0,15	-
Цукроза	35,0	-
Суничний аромат	0,12	0,12
Мандариновий аромат	0,24	0,24
Демінералізована вода	q.s. 100	q.s. 100

- Xantural®75 є фірмовою назвою ксантанової камеді, яка виробляється CP Kelco Company, США (<http://www.cpkelco.com/>).

ПРИКЛАД 2

Композиції 1 та 2, одержані згідно з Прикладом 1, піддавали випробуванню на смакову привабливість з метою перевірки їхньої прийнятності для кінцевих користувачів.

- Було відібрано тридцять суб'єктів віком від двадцяти до п'ятдесяти років. Випробування здійснювали, попросивши суб'єктів повідомити своє сприйняття і оцінити, від 0 до 3 балів, своє суб'єктивне сприйняття гіркоти, поколювання, забивання та в'язкості під час введення (T_0), під час ковтання (T_1), відразу після ковтання (T_2) і через п'ять хвилин після ковтання (T_3). Для кожного суб'єкта розраховували такі загальні показники:

- загальний показник окремих критеріїв в результаті підсумовування показників, отриманих у моменти часу T_0 , T_1 , T_2 та T_3 .
- загальний показник, отриманий при додаванні загальних показників окремих критеріїв.

У представленій нижче Таблиці 2 зведено середні отримані результати, які аналізували за допомогою статистичного критерію суми рангів Вілкоксона.

ТАБЛИЦЯ 2

Композиція	1	2	Значення р
Гіркота	3,47	3,27	не визн.
Поколювання	1,20	1,37	не визн.
Забивання	2,73	3,87	=0,07
В'язкість	2,47	4,33	<0,05

Статистичний аналіз показав:

• статистично значущу різницю ($p < 0,05$) між двома сиропами за критерієм відчуття в'язкості через більшу оліїстість продукту (середній показник $2 = 4,33$ порівняно з середнім показником $1 = 2,47$); та

5 • різницю на межі значущості ($p = 0,07$) між двома сиропами за критерієм відчуття забивання через більшу густину продукту (середній показник $2 = 3,87$ порівняно з середнім показником $1 = 2,73$).

Показники, які стосувалися відчуття в'язкості та густини, незважаючи на присутність загусника, такого, як ксантанова камедь для регулювання в'язкості та густини продукту, були лише трохи менш приємними у композиції 2 і все одно вважалися задовільними.

10 Для інших проаналізованих критеріїв (гіркоти та поколювання) і для суми всіх критеріїв між двома сиропами статистично значущих розбіжностей виявлено не було.

Відібраних суб'єктів описували і просили дати загальну оцінку продукту (незадовільна, задовільна, добра, відмінна), а також повідомити потребу у воді після введення (так, ні).

15 Нижче у Таблиця 3 та 4 зведено отримані результати, які аналізували з застосуванням статистичного аналізу МакНемара. Усі показники виражено у числових відсотках.

ТАБЛИЦЯ 3

Композиція 1

Загальна оцінка	Незадовільна	Задовільна	Добре	Відмінно
	10,0	46,7	33,3	10,0
Необхідно випити води	Так		Ні	
	50		50	

ТАБЛИЦЯ 4

Композиція 2

Загальна оцінка	Незадовільна	Задовільна	Добре	Відмінно
	13,3	56,7	26,7	3,3
Необхідно випити води	Так		Ні	
	56,7		43,3	

20 Стосовно потреби у воді та загальної оцінки, вираженої суб'єктами для двох сиропів, статистично значущих розбіжностей не було виявлено.

ПРИКЛАД 3

Композицію 2 згідно з даним винаходом піддавали оцінці на стійкість у різних умовах температури та відносної вологості.

Результати зведено нижче у Таблиці 5

25

ТАБЛИЦЯ 5

Час	Зовнішній вигляд	pH	В'язкість (сР)	Парацетамол (% від теоретичного)
Початок	В'язкий, молочно-білий, безбарвний розчин	5,18	76	100,4 %
25 °C 60 % RH				
1 місяць	Відповідає	5,20	77	99,7
6 місяців	Відповідає	5,20	77	101,1
30 °C 65 % RH				
1 місяць	Відповідає	5,21	82	99,7
6 місяців	Відповідає, з дуже слабким пожовтінням	5,21	78	99,9
40 °C 75 % RH				
1 місяць	Відповідає, зі слабким пожовтінням	5,21	82	99,7
6 місяців	Відповідає, зі слабким пожовтінням	5,17	75	99,7
50 °C 75 % RH				
1 місяць	Відповідає, зі слабким пожовтінням	5,20	82	99,7

Дані з Таблиці 5 демонструють стійкість композиції 2 згідно з даним винаходом навіть за найбільш критичних умов зберігання.

5 ПРИКЛАД 4

З метою визначення найкращої підсолоджувальної системи приготували й випробували представлені нижче композиції, які відрізнялися за числом та кількістю компонентів системи.

Композиції з 3 по 10 приготували шляхом змішування кількості компонентів, показаної нижче у Таблиці 6, застосовуючи таку саму процедуру, як у Прикладі 1. Кількість компонентів у Таблиці 6 виражено у грамах (г), за винятком кількості демінералізованої води, яка виражається у мілілітрах (мл).

ТАБЛИЦЯ 6

Склад	3	4	5	6	7	8	9	10
Парацетамол	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
PEG 6000	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
Лимонна кислота	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Цитрат натрію	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51	0,51
Сорбат калію	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Метил р-гідроксибензоат	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
Xantural 75	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Гліцерин	-	10	10	10	7	14	14	7
Сорбіт	10	-	10	10	7	14	7	14
Ксиліт	5	5	-	5	2	7	7	3
Сукралоза	0,1	0,1	0,1	-	0,05	0,2	0,075	0,2
Суничний аромат	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Мандариновий аромат	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Демінералізована вода	q.s.100							

Композиція 8 відразу було визнано непридатною, оскільки зберігання при 4 °C призводило до утворення кристалізату за рахунок надмірної кількості компонентів підсолоджувальної системи. Композиції 3-7 та 9-10 піддавали такому самому випробуванню на смакову привабливість, як описано у Прикладі 2, з обмеженням випробуванням на гіркоту (варіювання компонентів підсолоджувальної системи не мали впливу на результати випробування на поколювання, забивання та в'язкість). Показники, отримані для композицій 1 та 2, також представлено для порівняння. Отримані середні значення представлено нижче у Таблиці 7.

ТАБЛИЦЯ 7

Композиція	1	2	3	4	5	6	7	9	10
Гіркота	3,5	3,3	9,3	9,2	9,1	9,8	4,4	3,5	3,8

Композиції з 3 по 6 усі виявилися дуже негативними у випробуванні на гіркоту через відсутність одного з чотирьох компонентів підсолоджувальної системи (сукралози, гліцерину, сорбіту або ксиліту). Композиція 7 виявилася єдиною задовільною, завдяки мінімальному вмістові всіх компонентів підсолоджувальної системи. Композиції 9 та 10 демонструють показники, порівнянні з показниками, отриманими для композицій 1 та 2.

Дані у Таблицях 6 та 7 підтвердили, що лише безцукрові фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, при одночасній присутності всіх чотирьох компонентів підсолоджувальної системи у належній кількості, мають добру смакову привабливість, яка є порівнянною з показником композицій на основі цукрози.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Безцукрова рідка фармацевтична композиція, яка включає водний розчин парацетамолу, солюбілізуєчий агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, і підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу у межах 0,05 % та 0,5 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції та суміш поліолів, яка містить від 7 % до 14 % (маса/об'єм) гліцерину, від 7 % до 14 % (маса/об'єм) сорбіту та від 3 % до 7 % (маса/об'єм) ксиліту, у загальній кількості від 15 % до 30 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що солюбілізуючим агентом є поліетиленгліколь з молекулярною масою, більшою за 1000, присутній у кількості, більшій за 10 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що солюбілізуючим агентом є поліетиленгліколь з молекулярною масою від 3000 до 8000, присутній у кількості від 15 % до 20 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що загусником є ксантанова камедь, присутня у кількості від 0,1 % до 2,0 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що загусником є XANTURAL®75.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що підсолоджувальна система включає суміш поліолів у кількості від 20 % до 30 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що підсолоджувальна система включає суміш поліолів у кількості від 22 % до 28 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція включає принаймні одну додаткову фармацевтично прийнятну добавку, вибрану з групи, яка включає консерванти, антиоксиданти, буферні агенти, стабілізатори, барвники та ароматизатори.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятна добавка є присутньою у кількості від 0,01 % до 2,0 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція включає інгредієнти з представленої нижче таблиці у кількості від мінімального значення до максимального значення, вираженій у відсотках (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції:

Інгредієнт	мінімум	максимум
парацетамол	2,0	4,0
PEG 6000	15,0	20,0
ксантанова камедь	0,3	0,5
гліцерин	8,0	12,0
сорбіт	8,0	12,0
ксиліт	4,0	6,0
сукралоза	0,08	0,12
буферна система	0,50	1,00
система консервантів	0,25	0,35
сунічний аромат	0,25	0,50
демінералізована вода	q.s. 100	

11. Застосування фармацевтично прийнятного безцукрового рідкого формоутворювача для одержання безцукрової фармацевтичної композиції для введення активних компонентів з неприємним смаком, де зазначений безцукровий рідкий формоутворювач включає водний носій, солюбілізуєчий агент, який містить поліетиленгліколь, загусник, який містить ксантанову камедь, та підсолоджувальну систему, яка містить сукралозу у межах 0,05 % та 0,5 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції та суміш поліолів, яка містить від 7 % до 14 % (маса/об'єм) гліцерину, від 7 % до 14 % (маса/об'єм) сорбіту та від 3 % до 7 % (маса/об'єм) ксиліту, у загальній кількості від 15 % до 30 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

12. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що солюбілізуючим агентом є поліетиленгліколь з молекулярною масою, більшою за 1000, присутній у кількості, більшій за 10 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції, або солюбілізуючим агентом є поліетиленгліколь з молекулярною масою від 3000 до 8000, присутній у кількості від 15 % до 20 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

13. Застосування за п. 11 або 12, яке **відрізняється** тим, що загусник вибраний з ксантанової камеді або XANTURAL®75 та присутній у кількості від 0,1 % до 2,0 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції.

14. Застосування за будь-яким з пп. 11-13, яке **відрізняється** тим, що підсолоджувальна система включає суміш поліолів у кількості від 20 % до 30 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції, або підсолоджувальна система включає суміш поліолів у кількості від 22 % до 28 % (маса/об'єм) відносно загального об'єму вищезгаданої фармацевтичної композиції.

15. Застосування за будь-яким з пп. 11-14, яке **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція включає принаймні одну додаткову фармацевтично прийнятну добавку, вибрану з групи, яка включає консерванти, антиоксиданти, буферні агенти, стабілізатори, барвники та ароматизатори.

16. Застосування за будь-яким з пп. 11-15, яке **відрізняється** тим, що рідкий формоутворювач включає неактивні інгредієнти з представленої нижче таблиці у кількості від мінімального значення до максимального значення, вираженій у відсотках (маса/об'єм) відносно загального об'єму фармацевтичної композиції, яка містить парацетамол:

Інгредієнт	мінімум	максимум
парацетамол	2,0	4,0
PEG 6000	15,0	20,0
ксантанова камедь	0,3	0,5
гліцерин	8,0	12,0
сорбіт	8,0	12,0
ксиліт	4,0	6,0
сукралоза	0,08	0,12
буферна система	0,50	1,00
система консервантів	0,25	0,35
сунічний аромат	0,25	0,50
демінералізована вода	q.s. 100	

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601