



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109544** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 13891	(72) Винахідник(и):	Пател Кетан Р. (IN), Пател Мілан Р. (IN), Шах Пракашчандра Дж. (IN)
(22) Дата подання заявки:	29.06.2011	(73) Власник(и):	ТРОІКАА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД, Commerce House-1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380054, Gujarat, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2015	(74) Представник:	Вуліх Олександр Наумович, реєстр. №102
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	3023/MUM/2009, 630/MUM/2010	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 00/07588 A1, 17.02.2000 WO 01/08662 A1, 08.02.2001 US 6028222 A, 22.02.2000
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.06.2010, 09.09.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2013, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2015, Бюл.№ 17		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2011/001519, 29.06.2011		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПАРАЦЕТАМОЛ, ТА СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується парентеральної композиції з високою концентрацією парацетамолу або його фармацевтично прийнятних солей, що забезпечує повну терапевтичну дозу у 500 мг парацетамолу в 2-3 мл у водній розчинювальній системі, у якій концентрація парацетамолу або його фармацевтично прийнятних солей становить від 166 до 250 мг/мл, а динамічна в'язкість - 7-28 сП при 25 °С, а також способу одержання вказаної композиції.

UA 109544 C2

Пов'язана заявка

Винахід, описаний в індійській патентній заявці № 630/MUM/2010, поданій 9 вересня 2010 року, є подібним до винаходу, описаного в індійській патентній заявці № 3023/MUM/2009, поданій 30 червня 2010 року, таким чином, що вони складають один винахід.

5 Галузь винаходу

Цей винахід стосується парентеральних композицій парацетамолу, що містять терапевтично ефективну дозу парацетамолу, способу їх одержання, включаючи терапевтичне використання зазначених композицій.

Опис винаходу

10 Парацетамол (р-ацетіламінофенол) являє собою спільний анальгетичний і жарознижувальний лікарський препарат, який використовується для зняття жару, головних болів і інших незначних болів і неприємних відчуттів. Він є основним інгредієнтом у низці протизастудних і протигрипозних ліків і в багатьох анальгетичних призначеннях. Ці ліки часто використовуються в якості анальгетика й жарознижувального засобу, а також у якості

15 знеболюючого при гострому болю й хронічному болю. Ін'єкції парацетамолу використовуються для лікування гострих гарячкових станів, а також у якості анальгетика для лікування гострого болю, включаючи післяопераційний біль.

Фармацевтичні препарати, що містять парацетамол, які призначаються перорально, є загальновідомими. Також добре відомо, що концентровані парентеральні фармацевтичні композиції, що містять парацетамол у розчині, мають деякі переваги перед твердими композиціями, оскільки вони забезпечують швидкий початок фармакологічної дії, на відміну від пероральних композицій, які спочатку повинні розщепитися й розчинитися в шлунково-кишковому тракті для того, щоб почалася їхня резорбція.

20 Існують два класи звичайних парентеральних складів з парацетамолом, представлених на

25 ринку.

Перший містить 150 мг/мл парацетамолу, представленого в 2 мл розчині. Ця форма дозування забезпечує 300 мг парацетамолу на дозу, яка набагато нижча мінімальної терапевтичної дози в 500 мг. Вони мають високу в'язкість приблизно в 24,80 сП і спричиняють біль при внутрішньом'язовому введенні. Далі, ця форма дозування має додатковий недолік -

30 доставляння суб-терапевтичних кількостей.

Інша парентеральна формула містить водні розчини парацетамолу з концентрацією в 10 мг/мл, представлені у флаконах 50 мл і 100 мл, що містять відповідно 500 мг і 1000 мг парацетамолу на флакон. Ці форми дозування вводяться тільки шляхом внутрішньовенної інфузії й вочевидь не підходять для внутрішньом'язового введення. Такі форми дозування не

35 підходять для використання в обстановці амбулаторних відділень. Одночасне призначення цих форм дозування з іншими внутрішньовенними рідинами, наприклад, внутрішньовенною інфузією ципрофлоксацину, є незручним. Більше того, виробництво цих форм дозування вимагає додаткової інфраструктури, більшого простору для зберігання й безтарного транспортування, що додається до кінцевої вартості цих продуктів.

40 Таким чином, існує невдоволена потреба в створенні ін'єкційних композицій, що містять парацетамол з високою концентрацією і можуть доставляти терапевтичну дозу (500 мг) в однократній дозі для внутрішньом'язового введення без заподіяння болю пацієнтові. Крім того, існує необхідність у таких формах дозування з високою концентрацією, які можуть бути пристосовані для введення шляхом внутрішньовенної інфузії.

45 Заявка РСТ/IN2009/000038 стосується водних стійких фармацевтичних композицій, що містять парацетамол для парентерального введення, причому концентрація парацетамолу в композиції становить 10 мг/1 мл. Ця форма дозування придатна тільки для внутрішньовенної інфузії.

В заявці РСТ/IB2008/003217 описуються стійкі водні склади, що містять 10 мг/1 мл ацетамінофену, які повинні вводитися винятково шляхом внутрішньовенних інфузій, а також способи їх одержання.

50 Заявка РСТ/NL2004/000819 стосується композиції у водному стані для перфузії

щонайменше активного інгредієнта, особливо фармакологічного, такого як парацетамол.

В заявці РСТ/GR2001/000047 описуються стійкі розчини парацетамолу для парентерального застосування, у яких концентрація парацетамолу становить 150 мг/мл. Вони повинні застосовуватися декількома дозами для того, щоб досягти терапевтичного дозування в 500 мг, і отже не є зручними.

55 Заявка РСТ/EP1999/005486 описується фармацевтична композиція, яка характеризується

тим, що: а) містить і) парацетамол, ii) від 1 до 4 об'ємних частин низькомолекулярного спирту на кожну масову частину парацетамолу і iii) від 1 до 5 об'ємних частин поліетіленгліколю на кожну

60

масову частину парацетамолу; b) є по суті безводною; і с) утворює прозорий розчин для ін'єкції з 4–10 об'ємними частинами води на кожен масову частину парацетамолу. Описані розчини "є по суті безводними", що, як описується в зазначеному патенті, розуміється як композиція, що містить менш 0,1 % мас. води. Очікується, що описані розчини мають високу в'язкість. Таким чином, ці розчини необхідно розчиняти водою для того, щоб підготувати розчин для ін'єкції, у якому кожна масова частина парацетамолу має i) від 1 до 4 об'ємних частин низькомолекулярного спирту, ii) від 1 до 5 об'ємних частин поліетіленгліколю і iii) від 4 до 10 об'ємних частин води.

У прикладі номер 1 зазначеного патенту описується одержання концентрованого безводного розчину, у якому титр парацетамолу складає приблизно 210 мг на мл. У прикладі 2 описується розчинення цього концентрованого безводного розчину для одержання ін'єкційних розчинів. Відповідно до розрахунків, титр парацетамолу в ін'єкційних розчинах становить приблизно 85,60 мг на мл ін'єкційних розчинів.

Заявка PCT/IB2008/003925 стосується стійкого водного розчину парацетамолу, що містить приблизно 10 мг/1 мл, який вводиться винятково за допомогою внутрішньовенної інфузії.

Заявка PCT/US2008/083458 стосується композицій, що містять 10 мг/мл парацетамолу для виняткового введення шляхом внутрішньовенної інфузії.

Заявка PCT/EP2002/011498 стосується готових до використання високостабільних ін'єкційних розчинів парацетамолу, приготовлених шляхом змішування парацетамолу, води, пропіленгліколю й цитратного буферу, причому концентрація парацетамолу становить до 40 мг/мл для введення винятково шляхом внутрішньовенної інфузії.

Заявка PCT/EP2002/002696 стосується водних парентеральних розчинів парацетамолу, які містять від 1 до 17 грамів парацетамолу на літр (тобто від 1 мг на мл до 17 мг на мл), які повинні вводитися винятково шляхом внутрішньовенної інфузії.

PCT/EP2000/006871 стосується рідких фармацевтичних композицій, які містять принаймні 10 мг/100 мл парацетамолу в безводному PEG 200. В'язкість в 22 %-ному (мас./об.) розчині парацетамолу, який описаний в прикладі 1, становить 168,4 сП, і, таким чином, він є непридатним для використання як ін'єкційна композиція.

В публікації EP2087909 описується готовий до використання ін'єкційний розчин, що має максимальну концентрацію парацетамолу 1 % мас./об. у дистильованій воді й буферній речовині для введення винятково шляхом внутрішньовенної інфузії.

В публікації EP0916347 описується ін'єкційний розчин парацетамолу й комбінації парацетамолу з іншими речовинами, такими як гіосцину n-бутилбромід і кодеїну фосфат.

Індійська патентна заявка номер 1746/MUM/2008 стосується фармацевтичного складу з парацетамолом, який забезпечує легке введення пацієнтам. У вищевказаному документі заявляється ін'єкційний розчин парацетамолу, що має максимальну концентрацію парацетамолу на рівні 15 % мас./об. з використанням комбінації глікофурулу й води. Однак, ці розчини не забезпечують необхідну терапевтичну дозу в 500 мг у 2–3 мл.

Індійська патентна заявка номер 1532/DEL/2008 стосується внутрішньовенного введення парацетамолу, при якому парацетамол розчиняється у воді для ін'єкції в комбінації з пасивними інгредієнтами, такими як буфери, ізотонічні агенти тощо. Однак, вони також не забезпечують необхідну терапевтичну дозу в 500 мг в 2–3 мл.

Індійська патентна заявка № 1529/DEL/2008 стосується композицій з парацетамолом і офлоксацином для внутрішньовенного введення з використанням водного носія.

Індійська патентна заявка № 1530/DEL/2008 описує композиції парацетамолу й ципрофлоксацину у водному носії для внутрішньовенного введення.

Індійська патентна заявка № 1531/DEL/2008 описує композицію парацетамолу й диклофенаку натрію у водному носії для внутрішньовенного введення.

Індійська патентна заявка № 2708/DEL/2006 стосується водного розчину терапевтично активних речовин; краще парацетамолу, у комплексі з гідроксилпропілбетациклодекстрином (HP-B-CD), інкапсульованих у фізіологічно й фармацевтично прийнятну маслорозчинну звичайну ліпофільну поверхнево-активну речовину, яка, у свою чергу, розчиняється у водному середовищі, що містить відому гідрофільну поверхнево-активну речовину.

Індійська патентна заявка № 3782/DELNP/2005 стосується нового ін'єкційного складу з парацетамолом, який містить водний розчинник, буферну речовину з рКа між 4,5 і 6,5, ізотонічний агент і димер парацетамолу, у якому зазначений димер використовується для стабілізації складу.

Індійська патентна заявка № 8070/DELNP/2008 стосується водного розчину парацетамолу для використання шляхом перфузії, який містить принаймні одну речовину, яка може реагувати з фенолатами.

Парацетамол важко розчиняється у воді і тому в рівні техніки використовувалися різні розчинники, такі як пропіленгліколь, поліетиленгліколь 400, гліцерин формаль, глікофуrol, етанол і т.ін., оскільки парацетамол демонструє більш високий рівень розчинності в цих розчинниках у порівнянні з водою. Однак, відсутні аналоги, що описують ін'єкційні композиції парацетамолу з 500 мг парацетамолу в однократній дозі об'ємом приблизно 2 або 3 мл.

У єдиному аналогу, а саме в IN1746/MUM/2008, повідомлялося про використання 44 % мас./об. глікофуrolу в комбінації з 10 % мас./об. спирту (назва спирту не розкривалася) разом з водою для розчинення 150 мг/мл парацетамолу. У цьому ж аналогу повідомляється про використання 48 % мас./об. глікофуrolу в поєднанні з водою для розчинення максимум 150 мг/мл парацетамолу. Завданням фармацевтичної галузі є забезпечення ін'єкційних розчинів, які містять більше, ніж 150 мг/мл парацетамолу, до приблизно 250 мг/мл, таким чином, щоб терапевтична доза в 500 мг/мл могла бути введена у вигляді ін'єкції 2–3 мл розчину. Крім того, незважаючи на такі високі концентрації, ін'єкційні розчини повинні мати в'язкість, що не перевищує 28 сП. До сьогоднішнього дня цього досягти не вдавалося.

Короткий опис винаходу

Головною метою цього винаходу є створення парентеральних композицій з високою концентрацією парацетамолу, що доставляють повну терапевтичну дозу парацетамолу, способів їх одержання й використання.

Ще однією метою цього винаходу є створення парентеральних композицій з високою концентрацією парацетамолу, що доставляють терапевтичну дозу в 500 мг парацетамолу в 2–3 мл.

Іншою метою цього винаходу є створення парентеральних композицій з парацетамолом, що містять парацетамол у кількості приблизно від 166 мг до 250 мг на мл.

Крім того, ще однією метою цього винаходу є одержання парентеральних композицій, що містять парацетамол у кількості від 166 до 250 мг на мл у розчинювальній системі, що містить глікофуrol, етанол і воду.

Крім того, ще однією метою винахід є одержання парентеральних композицій, що містять парацетамол у кількості від 166 до 250 мг на мл у розчинювальній системі, що містить глікофуrol, етанол, поліетиленгліколь і воду.

Ще однією метою цього винахід є одержання парентеральної фармацевтичної формули з парацетамолу або його фармацевтично прийнятної солі, яка має в'язкість менш 28 сП, що придатна для внутрішньом'язового й внутрішньовенного введення.

Вищенаведені й інші цілі цього винаходу досягаються у відповідності з наступними кращими варіантами втілення цього винаходу. Однак, обсяг винаходу не обмежується конкретними втіленнями, які обговорюються нижче.

В одному з варіантів втілення цього винаходу створені парентеральні фармацевтичні склади з парацетамолом або його фармацевтично прийнятними солями, у яких концентрація активного інгредієнта в розчинювальній системі становить >150 мг/мл, причому зазначений склад має в'язкість <28 сП.

У іншому варіанті втілення цього винаходу створені парентеральні фармацевтичні склади з парацетамолом або його фармацевтично прийнятними солями, у яких концентрація активного інгредієнта становить >150 мг/мл в розчинювальній системі з в'язкістю від 7 до 28 сП, краще - від 7 до 22 сП.

Далі, у способі одержання парентеральних композицій з парацетамолом або його фармацевтично прийнятними солями, які мають концентрацію активного інгредієнта в діапазоні приблизно від 166 до 250 мг/мл:

а) розчинюють необхідні кількості парацетамолу або його фармацевтично прийнятної солі в розчинювальній системі в інертному середовищі;

б) за бажанням, додають антиоксидант, хелатостворюючий агент, бензиловий спирт,

в) за бажанням, коректують рН у межах від 4 до 8;

г) коректують об'єм розчину до заданої величини;

д) фільтрують розчин через 0,22-мікронне фільтраційне середовище;

е) заповнюють розчином ампули/флакони в інертному середовищі;

є) за бажанням, обробляють ампули/флакони в автоклаві.

Детальний опис винаходу

Цей винахід створює парентеральні композиції з високою концентрацією парацетамолу або його фармацевтично прийнятної солі, які містять терапевтичну дозу парацетамолу у невеликому об'ємі ін'єкційних розчинів, які можуть вводитися як внутрішньом'язовим, так і внутрішньовенним методами.

Нами була визначена розчинність парацетамолу в різних розчинниках, таких як глікофурол, поліетиленгліколь, етанол і пропіленгліколь. Розчинність парацетамолу в глікофуролі, поліетиленгліколі 400, етанолі, пропіленгліколі й воді становить, відповідно, приблизно 205 мг/мл, 190 мг/мл, 160 мг/мл, 113 мг/мл і 14 мг/мл. Крім того, в'язкість розчину парацетамолу в глікофуролі при концентрації в 205 мг/мл становить приблизно 57 сП, що є неприйнятним для використання в якості ін'єкційних композицій. Як вказувалося в попередніх розділах, рівень техніки не зміг забезпечити ін'єкційні композиції з високою концентрацією парацетамолу (500 мг у розчинах об'ємом 2 або 3 мл) у будь-яких розчинювальних системах. Завдання полягає в тому, щоб приготувати належну розчинювальну систему, щоб створити ін'єкційні композиції, що містять парацетамол у кількості від 166 мг/мл до 250 мг/мл, таким чином, щоб терапевтична доза парацетамолу (500 мг) могла вводитися в 2–3 мл без погіршення в'язкості таких ін'єкційних композицій.

Ми несподівано виявили, що розчини парацетамолу з досить високою концентрацією можуть бути приготовлені без значного збільшення в'язкості за допомогою розумно підібраної комбінації розчинників для створення розчинювальних систем із глікофуролу, етанолу й води або розчинювальних систем із глікофуролу, етанолу, поліетиленгліколю й води. Висока концентрація парацетамолу, досягнута в таких композиціях, значно перевищує ті, які раніше отримані в рівні техніки або в ін'єкційних розчинах парацетамолу серійного виробництва.

Концентрація парацетамолу, якої вдалося досягти в композиції за цим винаходом, знаходиться в діапазоні приблизно від 166 мг/мл до 250 мг/мл, тим самим забезпечуючи повну терапевтичну дозу парацетамолу як ін'єкційного розчину, який містить 500 мг в 2–3 мл і 1 г в 4 мл або 6 мл відповідно.

Композиції цього винаходу можуть вводитися внутрішньом'язово, внутрішньовенно або як внутрішньовенна інфузія після розчинення в одній із зазвичай використовуваних рідин для внутрішньовенного введення (ін'єкційний розчин глюкози 5 % мас./об., ін'єкційний розчин натрію хлориду 0,9 % мас./об., педіатричний підтримуючий розчин з глюкозою 5 % мас./об., ін'єкційний розчин натрію хлориду 0,9 % мас./об. і глюкози 5 % мас./об., ін'єкційний розчин натрію хлориду 0,45 % мас./об., ін'єкційний розчин декількох електролітів і глюкози 10 % мас./об. Тип-3, ін'єкційний розчин сполуки лактату натрію, ін'єкційний розчин глюкози 10 % мас./об., ін'єкційний розчин декількох електролітів і глюкози 10 % мас./об. Тип-IV, ін'єкційний розчин декількох електролітів і глюкози 10 % мас./об. Тип-V, лактат Рінгера і т.д.), а також після розчинення в інфузійних розчинах антибактеріальних, протигрибкових і амебоцидних лікарських препаратів, таких як ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, празуфлоксацин, гатіфлоксацин, моксіфлоксацин, метронідазол, флюконазол, лінезолід і т.д.

Композиції цього винаходу також можуть вводитися спільно як внутрішньовенні інфузії після розчинення необхідної дози у зазвичай застосовуваних внутрішньовенних рідинах разом з седативними препаратами (наприклад, ін'єкційним розчином мідазоламу) або наркотичними анальгетиками (наприклад, ін'єкційним розчином фентанілу цитрату).

Композиції за цим винаходом можуть бути представлені в ампулах/флаконах, що містять приблизно від 2 мл до приблизно 3 мл ін'єкційних розчинів або мульти-дозових флаконах, які містять ін'єкційні розчини, що забезпечують декілька однократних доз парацетамолу, які доставляють 500 мг парацетамолу.

За бажанням, в композиції вводять належний консервант.

Композиції за цим винаходом можуть доставлятися в ампулах/флаконах з однократною дозою, що містить від 500 мг до 2 г парацетамолу для внутрішньовенного введення.

Відповідно, для внутрішньовенного введення 4 або 8 мл ін'єкційного розчину з вмістом 250 мг/мл парацетамолу, будуть забезпечувати дозу в 1 грам або 2 грами парацетамолу, відповідно. Подібним чином 6 або 12 мл ін'єкційного розчину з вмістом приблизно 166 мг/мл парацетамолу, описаного в цьому документі, будуть забезпечувати дозу в 1 грам або 2 грама парацетамолу відповідно.

Далі, кількість парацетамолу, яке забезпечується ін'єкційними розчинами приблизно в 166 мг/мл, становить приблизно 1 г/6 мл, приблизно 1,5 г/9 мл, приблизно 2 г/12 мл. Точно так само, кількість парацетамолу, яке забезпечується ін'єкційними розчинами з вмістом 250 мг/мл, становить приблизно 1 г/4 мл, приблизно 1,5 г/6 мл, приблизно 2 г/8 мл.

Обрані фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть вводитися внутрішньом'язово в сідничний, дельтоподібний або внутрішньо-стегновий м'язи з використанням голки 22 або 23 розміру.

У одному варіанті втіленні парентеральні композиції за цим винаходом містять парацетамол або його фармацевтично прийнятні солі в концентрації в діапазоні від 166 до 250 мг/мл, розчинені в глікофуролі, етанолі й воді.

В іншому варіанті втілення парентеральні композиції за цим винаходом містять парацетамол або його фармацевтично прийнятні солі в концентрації в діапазоні від 166 до 250 мг/мл, розчинені в глікофуrolі, поліетиленгліколі, етанолі й воді.

Поліетиленгліколь вибирається з поліетиленгліколю 400/600.

Відповідно до іншого втілення цього винаходу до композиції, за бажанням, вводять придатний антиоксидант або суміші таких речовин.

Придатні антиоксиданти вибираються з тіогліцерину, аскорбінової кислоти, аскорбату натрію, ізоаскорбінової кислоти, метабісульфіту калію, метабісульфіту натрію, пропіонової кислоти, формальдегідсульфоксидату натрію, редукованого глутатіону, тіосечовини, цистеїну, N-ацетілцистеїну, метіоніну, сірчанокислого натрію, цитрату натрію і т.д.

У ще одному втіленні цього винаходу до композиції, за бажанням, вводять хелатотворюючий агент або суміш таких агентів.

Придатні хелатотворюючі агенти, які використовуються тут, включають тринатрію едетат, динатрію едетат, натрію едетат, динатрію кальцію едетат, фумарову кислоту, яблучну кислоту.

Ін'єкційні розчини за цим винаходом забезпечують стійкість парацетамолу під час його строку зберігання.

Більш того, ін'єкційні композиції, які виготовляються згідно з цим винаходом, являють собою чисті прозорі розчини, і при розчиненні в одній із зазвичай використовуваних рідин для внутрішньовенного введення розчини залишаються чистими й прозорими протягом принаймні шести годин після розчинення, що робить їх безпечними для внутрішньовенного введення.

Більш того, композиції за цим винаходом сумісні з інфузійними розчинами антибактеріальних, протигрибкових і амебоцидних лікарських препаратів, таких як, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, празуфлоксацин, гатіфлоксацин, моксифлоксацин, метронідазол, флюконазол, лінезолід і т.д., і такі інфузійні розчини залишаються стійкими, чистими й прозорими протягом принаймні шести годин після розчинення.

Більш того, композиції за цим винаходом утворюють чисті прозорі розчини при розчиненні у зазвичай застосовуваних внутрішньовенних рідинах разом з седативними препаратами (ін'єкційним розчином мідазоламу) або наркотичними анальгетиками (ін'єкційним розчином фентанілу цитрату і т.д.) і залишаються стійкими, чистими й прозорими протягом принаймні шести годин після розчинення.

Як зазначено в розділі щодо рівня техніки, серійно вироблені ін'єкційні розчини парацетамолу 150 мг/мл демонструють в'язкість приблизно в 25 сП при 25 °С. Єдиний аналог, у якому розчин містив парацетамол у концентрації в діапазоні від 60 мг/мл (6 % мас./об.) до 150 мг/мл (15 % мас./об.), був приготовлений у суміші глікофуrol:етанол:вода (в співвідношенні приблизно 44:10:46 або приблизно 4:1:4) або у суміші глікофуrol:вода (при співвідношенні 48:52 або приблизно 1:1). В'язкість прикладів, які описуються в аналогу, не була зазначена в описі патенту, і, тому, вони були приготовлені в нашій лабораторії, і в'язкість згідно з прикладами 1 і 2 становила 13,5 сП і 14,8 сП, відповідно. Необхідно відзначити, що концентрація у розчинах, наведена в зазначеному аналогу, становить від 60 мг/мл до 150 мг/мл.

Як це ні дивно, але композиції цього винаходу, у яких концентрація парацетамолу становить від 166 до 250 мг на мл, тобто приблизно від 16,6 % до 25 % мас./об. (що значно перевищує будь-яку ін'єкційну композицію у рівні техніки й продукцію серійного виробництва), мають в'язкість в діапазоні від 7 до 28 сП при 25 °С. Далі, необхідно відзначити, що належним чином обрана розчинювальна система в даному винаході забезпечує істотне зниження в'язкості, незважаючи на значно більш високу концентрацію парацетамолу в композиціях за цим винаходом, в порівнянні з в'язкістю розчинів з низькою концентрацією, про які повідомлялося в аналогах.

У кращому втіленні композиції за цим винаходом, що мають концентрацію парацетамолу приблизно 250 мг/мл, дають можливість уводити повну терапевтичну дозу в 500 мг парацетамолу в 2 мл ін'єкційного розчину більш низької в'язкості (приблизно 16 сП) у порівнянні з в'язкістю серійно вироблених ін'єкційних розчинів парацетамолу з концентрацією 150 мг/мл, а також композицій, що описуються в рівні техніки.

В іншому кращому втіленні композиції за цим винаходом, що мають концентрацію парацетамолу приблизно 166,66 мг/мл, дають можливість уводити повну терапевтичну дозу в 500 мг парацетамолу в 3 мл ін'єкційних розчинів набагато більш низької в'язкості (7,45 сП) у порівнянні із серійно виробленими ін'єкціями парацетамолу 150 мг/мл, а також композиціями, що описані в рівні техніки.

Рівень рН композицій знаходиться в діапазоні приблизно від рН 4 до рН 8, краще рН 5 до рН 7, і ще краще від рН 5,5 до рН 7. Відповідно до винаходу, рівень рН композиції за бажанням

корегується до вищевказаних значень за допомогою придатних кислоти/лугу. За бажанням, рівень pH регулюють шляхом додавання буферних композицій для одержання pH у діапазоні від pH 4 до pH 8, краще від pH 5 до pH 7, і ще краще від pH 5,5 до pH 7.

5 Кислоту/луг вибирають із хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, оцтової кислоти, лимонної кислоти, гідрооксиду натрію, гідрооксиду калію, бікарбонату натрію, бікарбонату калію і т.д.

Належні буфери для композицій включають лимоннокислий буфер, фосфатний буфер і таке інше.

10 В одному втіленні композиція цього винаходу містить приблизно від 166 до 200 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 25–40 % об. глікофурулу, 20–37 % об. етанолу й воду (у достатній кількості).

В іншому втіленні композиція цього винаходу містить приблизно від 200 до 250 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 25–40 % об. глікофурулу, 23–35 % об. етанолу й воду (у достатній кількості).

15 У ще одному втіленні композиція цього винаходу містить приблизно від 166 до 200 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 25–42 % об. глікофурулу, 10–35 % об. етанолу, 3–19 % об. поліетиленгліколю і воду (у достатній кількості).

У ще одному втіленні композиція цього винаходу містить приблизно від 200 до 250 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 30–40 % об. глікофурулу, 24–35 % об. етанолу, 3–6 % об. поліетиленгліколю і воду (у достатній кількості).

20 За бажанням в композицію вводять від 2 до 6 % об. бензилового спирту.

За бажанням в композицію вводять антиоксиданти й хелатотворючі агенти.

За бажанням в композицію можуть бути введені буфер, кислота / луг.

25 Розчинювальна система, що включає глікофурул, етанол і воду для композиції, яка містить приблизно від 166 мг/мл до 250 мг/мл, має співвідношення глікофурул:етанол:вода від приблизно 2,8:2,0:5,1 (приклад № 7) до приблизно 1:1:1 (приклади 12 і 19).

Це різко відрізняється від співвідношення глікофурулу й етанолу, про яке повідомляється в IN1746/MUM/2008, у розмірі 10:1 або розчинювальної системи, що містить тільки глікофурул і воду.

30 В'язкість композицій за цим винаходом, що мають концентрацію парацетамолу в діапазоні приблизно від 166 мг/мл до 200 мг/мл, приготовлених з використанням розчинювальної системи, яка містить глікофурул, етанол і воду, знаходиться в діапазоні приблизно від 7 до приблизно 16 сП.

35 В'язкість композицій за цим винаходом, що мають концентрацію парацетамолу в діапазоні приблизно від 200 мг/мл до 250 мг/мл, приготовлених з використанням розчинювальної системи, яка містить глікофурул, етанол і воду, знаходиться в діапазоні приблизно від 16 до приблизно 28 сП.

40 В'язкість композицій за цим винаходом, що мають концентрацію парацетамолу в діапазоні приблизно від 166 мг/мл до 200 мг/мл, приготовлених з використанням розчинювальної системи, яка містить глікофурул, етанол, пропіленгліколь і воду, знаходиться в діапазоні приблизно від 9 до приблизно 14 сП.

45 В'язкість композицій за цим винаходом, що мають концентрацію парацетамолу в діапазоні приблизно від 200 мг/мл до 250 мг/мл, приготовлених з використанням розчинювальної системи, яка містить глікофурул, етанол, пропіленгліколь і воду, знаходиться в діапазоні приблизно від 14 до приблизно 28 сП.

У способі одержання парентеральних композицій з парацетамолу або його фармацевтично прийнятних солей, які мають концентрацію активного інгредієнта в діапазоні приблизно від 166 до 250 мг/мл:

50 а) розчинюють необхідні кількості парацетамолу або його фармацевтично прийнятної солі в розчинювальній системі в інертному середовищі;

б) за бажанням, додають антиоксидант, хелатотворючий агент, бензиловий спирт,

в) за бажанням, корегують pH у межах від 4 до 8;

г) корегують об'єм розчину до заданої величини;

55 д) фільтрують розчин через 0,22-мікронне фільтраційне середовище;

е) заповнюють розчином ампули/флакони в інертному середовищі;

є) за бажанням, обробляють ампули/флакони в автоклаві.

60 Глікофурул додають до необхідної кількості етанолу й частини води для ін'єкції з перемішуванням під потоком інертного газу. До вищевказаного розчину, за бажанням, додають необхідну кількість бензилового спирту та/або поліетиленгліколю 400/600, після чого додають необхідну кількість парацетамолу, поки він повністю не розчиниться. До вищевказаного розчину

додають необхідну кількість антиоксиданту. Далі додають необхідну кількість придатного хелатотворюючого агента й буфера, а також додають воду для ін'єкції, щоб досягти необхідного об'єму. Якщо рівень рН розчину не знаходиться в бажаному діапазоні, то додають придатні кислоти/луг, щоб відкоригувати рівень рН у межах від 4 до 8. Для підтримання рівня рН розчину в межах від 4 до 8 використовують, за бажанням, придатний буфер. Розчин фільтрують через 0,2-мікронний фільтр, і їм заповнюють контейнери для однократної дози або багатократної дози належного об'єму під потоком інертного газу. За бажанням, ін'єкційний розчин стерилізують шляхом автоклавного оброблення, й після цього їм заповнюють контейнери для однократної дози або багатократної дози належного об'єму.

В одному із втілень антиоксидант, при його використанні, може додаватися на початку процесу в розчин глікофуrolу, етанолу й частини ін'єкційного розчину.

В іншому втіленні розчинювальну систем із глікофуrolу, етанолу, поліетиленгліколю й частини води для ін'єкції готують при постійному перемішуванні під потоком інертного газу, а поліетиленгліколь не додають ні на будь-якому іншому етапі процесу.

У ще одному втіленні готують розчинювальну систему розчину із глікофуrolу, етанолу, поліетиленгліколю й частини води для ін'єкції, у якій антиоксидант розчиняють у водній частині ін'єкційного розчину.

Послідовність додавання інгредієнтів не обмежується втіленнями, описаними вище, а спеціаліст у цій галузі може досягти різної комбінації композицій, описаних у цьому документі.

Наступні приклади, що не мають обмежувального характеру, детально демонструють цей винахід. Однак, вони жодним чином не призначені для обмеження обсягу цього винаходу.

Приклади

Композиції за цим винаходом готують відповідно до процедури, наведеної вище, і, отже не наданої тут, щоб уникнути повторення.

Приклад 1

Таблиця 1

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,324 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,050 мл
4	Етанол	0,300 мл
5	Тіогліцерин	7,50 мг
6	Розчин 1N NaOH	достатня для корегування рН приблизно до 6,5
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 18,59 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,5.

Приклад 2

Таблиця 2

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,324 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,050 мл
4	Етанол	0,300 мл
5	Тіогліцерин	7,50 мг
6	Натрію моногідрофосфат	0,50 мг
7	Лимонна кислота (5 г/100мл)	достатня для корегування рН приблизно до 6,2
8.	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 23,42 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,25.

Приклад 3

Таблиця 3

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	200 мг
2	Глікофуrol	0,312 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,040 мл
4	Етанол	0,240 мл
5	Тіогліцерин	7,50 мг
6	Розчин 1 N NaOH	достатня для корегування рН приблизно до 6,2
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 14,44 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,20.

Приклад 4

5

Таблиця 4

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	220 мг
2	Глікофуrol	0,316 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,044 мл
4	Етанол	0,264 мл
5	Тіогліцерин	7,50 мг
6	Розчин 1 N NaOH	достатня для корегування рН приблизно до 6,2
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 18,76 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,29.

Приклад 5

10

Таблиця 5

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,280 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,033 мл
4	Етанол	0,200 мл
5	Натрій-сульфат	1,5 мг
6	Бензиловий спирт	0,02 мл
7	Розчин 1 N NaOH	достатня для корегування рівня рН приблизно до 6
8	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 9,02 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,82.

Приклад 6

Таблиця 6

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,280 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,033 мл
4	Етанол	0,200 мл
5	Піросірчastoкислий натрій	1,00 мг
6	Бензиловий спирт	0,04 мл
7	Розчин 1 N NaOH	достатня для корегування рівня рН приблизно до 6,3
8	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 10,03 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,31.

5 Приклад 7

Таблиця 7

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,279 мл
3	Етанол	0,200 мл
4	Піросірчastoкислий натрій	1 мг
5	Бензиловий спирт	0,02 мл
6	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 7,45 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,25.

Приклад 8

10 Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 8

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	200 мг
2	Глікофуrol	0,312 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,040 мл
4	Етанол	0,240 мл
5	Тіогліцерин	7,50 мг
6	Дінатрія едетат	0,50 мг
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 12,55 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,20.

15 Приклад 9

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 9

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	200 мг
2	Глікофуrol	0,300 мл
3	Етанол	0,240 мл
4	Тіогліцерин	7,50 мг
5	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 13,40 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,20.

Приклад 10

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

5

Таблиця 10

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	200 мг
2	Глікофуrol	0,320 мл
3	Етанол	0,230 мл
4	Піросірчатоокислий натрій	1,0 мг
5	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 13,90 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,40.

Приклад 11

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

10

Таблиця 11

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,360 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,060 мл
4	Етанол	0,300 мл
5	Тіогліцерин	7,50 мг
6	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 26,11 сП, а рН кінцевого розчину корегується до 6,67.

Приклад 12

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

15

Таблиця 12

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,32 мл
3	Етанол	0,37 мл
4	Аскорбінова кислота	4,0 мг
5	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 10,79 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,79.

Приклад 13

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

20

Таблиця 13

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,316 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,050 мл
4	Етанол	0,300 мл
5	Аскорбінова кислота	4,0 мг
6	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 16,02 сП, а рН кінцевого розчину становить 6,54.

Приклад 14

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

25

Таблиця 14

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,420 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,034 мл
4	Етанол	0,201 мл
5	Тіогліцерин	7,5 мг
6	Бензиловий спирт	0,020 мл
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 20,62 сП, а рН кінцевого розчину становить 6,30.

Приклад 15

5 Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 15

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,6 мг
2	Глікофуrol	0,251 мл
3	Поліетиленгліколь 400	0,188 мл
4	Етанол	0,201 мл
5	Бензиловий спирт	0,02 мл
6	Тіогліцерин	7,5 мг
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 21,55 сП, а рН кінцевого розчину становить 6,56.

Приклад 16

10 Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 16

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,403 мл
3	Етанол	0,10 мл
4	Тіогліцерин	7,5 мг
5	Бензиловий спирт	0,02 мл
6	Поліетиленгліколь 400	0,034 мл
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 14,34 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,84.

Приклад 17

15 Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 17

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	166,66 мг
2	Глікофуrol	0,422 мл
3	Етанол	0,201 мл
4	Тіогліцерин	7,5 мг
5	Бензиловий спирт	0,10 мл
6	Поліетиленгліколь 400	0,034 мл
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 19,12 сП, а рН кінцевого розчину становить 6,86.

Приклад 18

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 18

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,35 мл
3	Етанол	0,30 мл
4	Тіогліцерин	7,5 мг
5	Бензиловий спирт	0,02 мл
6	Поліетиленгліколь 400	0,05 мл
7	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 20,92 сП, а рН кінцевого розчину становить 6,79.

5 Приклад 19

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 19

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,38 мл
3	Етанол	0,30 мл
4	Піросірчатокислий натрій	2 мг
5	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 18,70 сП, а рН кінцевого розчину становить 5,07.

10 Приклад 20

Композиція ін'єкційного розчину парацетамолу:

Таблиця 20

№ за п.	Інгредієнти	Кількість
1	Парацетамол	250 мг
2	Глікофуrol	0,375 мл
3	Етанол	0,30 мл
4	Піросірчатокислий натрій	2,0 мг
5	Вода для ін'єкції	до 1 мл

В'язкість ін'єкційного розчину становить 18,80 сП, а рН кінцевого розчину становить 6,13.

15 Приклад 21

Склад у Прикладі 1, який описаний вище, був розчинений у внутрішньовенних рідинах, що зазвичай використовуються, і інфузійних розчинах антибактеріальних, протигрибкових і амебocидних лікарських препаратах, які перелічені в таблиці 21 нижче. Внутрішньовенні рідини, що містять розчинену композицію, були оцінені для того, щоб визначити їхню стійкість для внутрішньовенних інфузій.

20

Були оцінені й проаналізовані наступні параметри кожної їх внутрішньовенних рідин перед розчиненням і після нього з інтервалом у шістдесят хвилин, останній аналіз проводився по закінченню шостої години:

(i) Чистота внутрішньовенних рідин (див. результати в таблиці 22)

25

(ii) Рівень рН внутрішньовенних рідин (див. результати в таблиці 23)

(iii) Оптична щільність внутрішньовенних рідин (див. результати в таблиці 24)

Потім кожна із внутрішньовенних рідин, у якій було розчинено 4 мл композиції (1 грам парацетамолу), була оцінена на предмет вмісту парацетамолу, негайно після цього, з інтервалом у шістдесят хвилин протягом шести годин (результати див. в таблиці 25)

30

Таблиця 21

Перелік зазвичай використовуваних внутрішньовенних рідин і інфузійних розчинів антибактеріальних, протигрибкових і амебоцидних лікарських препаратів, у яких була розчинена композиція за прикладом 1. Кожній з внутрішньовенних рідин був призначений буквенний код для кожної документації.

№ за п.	Код №	Найменування бренду	Розчин, у якому був розчинений ін'єкційний розчин парацетамолу 1г/4мл.	№ партії	Дата виготовлення	Придатний до
1	A	TROGYL 100ML	МЕТРОНІДАЗОЛ ІН'ЄКЦ. ІНТРАПЕРИТ. 0,5 % МАС./ОБ.	12700190	Трав. 2010 р.	Квіт. 2015 р.
2	B	SYSCAN 100ML	ФЛЮКОНАЗОН ІН'ЄКЦ. USP 2 МГ/МЛ	F461 0004-A	Квіт. 2010 р.	Бер. 2012 р.
3	C	MOXIF IV 100ML	МОКСИФЛОКСАЦИН ІН'ЄКЦ. 4МГ/МЛ	F6759001-A	Лют. 2009 р.	Січ. 2011 р.
4	D	O-WINIV 100ML	ОФЛОКСАЦИН ІН'ЄКЦ. 2МГ/МЛ	9LA34	Січ. 2009 р.	Лют. 2011 р.
5	E	GATIQUEIN 200ML	ГАТІФЛОКСАЦИН ІНФ. ІНТРАПЕРИТ. 2МГ/МЛ	ZC9146	Серп. 2009 р.	Лип. 2011 р.
6	F	DEXTROSE INJ 250ML	ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ІНТРАПЕРИТ. 5 % МАС./ОБ.	907 005	Лип. 2009 р.	Черв. 2012 р.
7	G	SODIUM CHLORIDE 250ML	ХЛОРИД НАТРІЮ ІН'ЄКЦ. 0,9 % МАС./ОБ.	801093	Січ. 2008 р.	Груд. 2010 р.
8	H	DENILYTE 'P' 250ML	ПЕДІАТРИЧНИЙ ПІДТРИМУЮЧИЙ РОЗЧИН 5 % ДЕКСТРОЗИ (ДЕКІЛЬКА ЕЛЕКТРОЛІТІВ І ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ТИП-1 ІНТРАПЕРИТ.)	906048	Січ. 2009 р.	Трав. 2012 р.
9	I	NS	ХЛОРИД НАТРІЮ ІН'ЄКЦ. 0,9 % МАС./ОБ.	30600571	Трав. 2010 р.	Лют. 2015 р.
10	J	DNS	ХЛОРИД НАТРІЮ ІН'ЄКЦ. 0,9 % МАС./ОБ. і ДЕКСТРОЗА 5 %	31701197	Черв. 2010 р.	Трав. 2013 р.
11	K	NIRLYTE-P	ДЕКІЛЬКА ЕЛЕКТРОЛІТІВ І ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ТИП-1 ІНТРАПЕРИТ.	302622699	Трав. 2010 р.	Квіт. 2013 р.
12	L	Sodium Chloride Injection 500 MI	ХЛОРИД НАТРІЮ ІН'ЄКЦ. 0,45 % МАС./ОБ. ІНТРАПЕРИТ.	1007 987	Лип. 2010 р.	Черв. 2013 р.
13	M	5D	ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ІНТРАПЕРИТ. 5 % МАС./ОБ.	A18592	Вер. 2008 р.	Серп. 2013 р.
14	N	B.BRAUN	ДЕКІЛЬКА ЕЛЕКТРОЛІТІВ І ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ТИП-3 ІНТРАПЕРИТ.	AJ8617	Жовт. 2008 р.	Вер. 2013 р.
15	O	RL	СПОЛУКА ЛАКТАТ НАТРІЮ ІН'ЄКЦ. ІНТРАПЕРИТ.	AL7791	Груд. 2007 р.	Лист. 2012 р.
16	P	10D	ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ІНТРАПЕРИТ. 10 % МАС./ОБ.	811069	Лист. 2008 р.	Жовт. 2011 р.
17	Q	CIPLOX	ЦИПРОФЛОКСАЦИН ІН'ЄКЦ ІНТРАПЕРИТ. 2МГ/МЛ	XR9017	Лип. 2009 р.	Черв. 2012 р.
18	R	DENILYTE 'G' 500 ML	ДЕКІЛЬКА ЕЛЕКТРОЛІТІВ І ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ТИП-IV ІНТРАПЕРИТ.	1003 340	Бер. 2010 р.	Лют. 2013 р.
19	S	DENILYTE 'E' 500 ML Compound	ДЕКІЛЬКА ЕЛЕКТРОЛІТІВ І ДЕКСТРОЗА ІН'ЄКЦ. ТИП-V ІНТРАПЕРИТ.	909 015	Жовт. 2010 р.	Серп. 2012 р.
20	T	Sodium Lactate Inj IP 250 ml	СПОЛУКА ЛАКТАТА НАТРІЮ ІН'ЄКЦ. ІНТРАПЕРИТ.	902 010	Лют. 2009 р.	Січ. 2012 р.

Таблиця 22

Чистота внутрішньовених рідин перед розчиненням і після нього

№ за п.	Ідентифікатор розчину	Чистота розчину						
		Перед розчиненням (Вихідний)	Через 1 годину після розчинення	Через 2 години після розчинення	Через 3 години після розчинення	Через 4 години після розчинення	Через 5 годин після розчинення	Через 6 годин після розчинення
1	A	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
2	B	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
3	C	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
4	D	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
5	E	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
6	F	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
7	G	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
8	H	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
9	I	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
10	J	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
11	K	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
12	L	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
13	M	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
14	N	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
15	O	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
16	P	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
17	Q	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
18	R	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
19	S	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий
20	T	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий	Чистий

Таблиця 23

Рівень pH внутрішньовених рідин перед розчиненням й після нього

№ за п.	Ідентифікатор розчину	Спостережуваний рівень pH						
		Перед розчиненням (Вихідний)	Через 1 годину після розчинення	Через 2 години після розчинення	Через 3 години після розчинення	Через 4 години після розчинення	Через 5 годин після розчинення	Через 6 годин після розчинення
1	A межі pH 4,5–7,0	5,52	5,44	5,42	5,39	5,38	5,36	5,42
2	B межі pH 4,0–8,0	5,62	5,42	5,43	5,29	5,30	5,32	5,27
3	C	4,83	4,89	4,91	4,94	4,95	4,96	4,92
4	D межі pH 3,8–5,8	5,27	5,32	5,33	5,42	5,44	5,48	5,40
5	E межі pH 3,5–5,5	4,92	4,96	4,95	4,94	4,95	4,92	4,91
6	F межі pH 3,5–6,5	4,36	4,32	4,33	4,41	4,42	4,43	4,42
7	G межі pH 4,5–7,5	6,52	6,47	6,50	6,48	6,47	6,45	6,45
8	H межі pH 3,5–6,5	5,51	5,52	5,55	5,49	5,48	5,42	5,47
9	I межі pH 4,5b–7,5	5,49	5,49	5,51	5,65	5,66	5,61	5,61
10	J межі pH 3,5–6,5	4,26	4,36	4,33	4,34	4,32	4,38	4,32
11	K межі pH 3,0–7,0	5,59	5,58	5,55	5,62	5,6	5,65	5,63
12	L межі pH 4,5–7,5	5,93	5,87	5,92	5,79	5,72	5,78	5,75
13	M межі pH 3,5–6,5	4,26	4,52	4,53	4,54	4,55	4,59	4,55
14	N межі pH 3,0–7,0	5,43	5,48	5,49	5,45	5,46	5,51	5,46
15	O межі pH 4,0–6,5	5,41	5,39	5,36	5,35	5,34	5,31	5,34
16	P межі pH 3,5–6,5	3,91	3,99	3,96	4,02	3,99	3,98	4,05
17	Q межі pH 3,5–4,6	4,01	4,02	4,03	4,02	4,03	4,06	4,03
18	R межі pH 3,5–7,0	3,67	3,64	3,63	3,59	3,58	3,59	3,56
19	S межі pH 3,5–7,0	5,51	5,52	5,52	5,49	5,50	5,52	5,47
20	T межі pH 4,0–6,5	5,94	5,91	5,90	5,87	5,84	5,86	5,83

Таблиця 24

Оптична щільність внутрішньовенних рідин перед розчиненням й після нього

№ за п.	Ідентифікатор розчину	Оптична щільність						
		Перед розчиненням (Вихідний)	Через 1 годину після розчинення	Через 2 години після розчинення	Через 3 години після розчинення	Через 4 години після розчинення	Через 5 годин після розчинення	Через 6 годин після розчинення
1	A	0,023	0,074	0,075	0,074	0,073	0,073	0,072
2	B	0,002	0,002	0,006	0,002	0,001	0,001	0,002
3	C	2,601	2,356	2,353	2,310	2,329	2,329	2,304
4	D	0,136	0,112	0,113	0,107	0,107	0,108	0,112
5	E	0,046	0,040	0,040	0,041	0,039	0,040	0,045
6	F	0,002	0,008	0,009	0,008	0,007	0,004	0,006
7	G	0,002	0,008	0,005	0,006	0,007	0,005	0,006
8	H	0,014	0,001	0,004	0,006	0,005	0,005	0,006
9	I	0,008	0,005	0,006	0,003	0,008	0,005	0,003
10	J	0,001	0,003	0,003	0,004	0,003	0,002	0,003
11	K	0,009	0,001	0,003	0,003	0,004	0,003	0,002
12	L	0,00	0,00	0,00	0,001	0,001	0,002	0,001
13	M	0,002	0,000	0,002	0,001	0,003	0,003	0,005
14	N	0,008	0,009	0,006	0,005	0,004	0,006	0,005
15	O	0,004	0,006	0,001	0,001	0,002	0,001	0,004
16	P	0,012	0,009	0,015	0,014	0,013	0,009	0,010
17	Q	0,008	0,010	0,016	0,011	0,014	0,016	0,012
18	R	0,006	0,003	0,002	0,005	0,004	0,002	0,002
19	S	0,026	0,027	0,027	0,028	0,031	0,026	0,027
20	T	0,001	0,003	0,006	0,004	0,005	0,003	0,006

Таблиця 25

Аналіз парацетамолу

№ за п.	Ідентифікатор розчину	Аналіз:					
		Після 1 год.	Після 2 год.	Після 3 год.	Після 4 год.	Після 5 год.	Після 6 год.
1	A	99,8	99,47	99,32	101,33	99,51	98,57
2	B	100,7	100,89	101,91	101,88	101,58	99,41
3	C	99,8	99,12	100,41	98,94	99,95	100,39
4	D	100,65	100,53	99,72	99,99	99,82	100,47
5	E	98,81	100,95	99,16	99,39	99,5	97,71
6	F	96,19	97,88	96,76	95,31	95,28	96,39
7	G	101,5	101,4	101,01	101,09	101,32	101,08
8	H	99,39	98,55	99,03	98,84	99,03	98,27
9	I	98,96	98,37	99,28	98,67	98,26	98,22
10	J	99,54	98,68	99,96	98,86	98,44	100,06
11	K	97,73	97,41	98,27	99,95	98,27	98,78
12	L	99,37	98,31	99,43	99,78	99,84	98,54
13	M	98,36	98,03	98,01	97,79	98,11	97,99
14	N	98,89	99,67	99,79	99,57	99,71	99,51
15	O	98,90	99,71	98,36	98,98	99,14	99,04
16	P	98,56	98,43	98,45	99,03	98,40	98,06
17	Q	101,51	101,4	101,88	101,99	100,73	101,56
18	R	102,36	102,3	102,72	101,4	101,62	100,94
19	S	99,58	99,33	99,19	98,6	99,14	99,41
20	T	101,31	100,52	100,62	100,71	100,7	100,76

Висновки.

- 5 Після вивчення вищевказаних таблиць можна зробити висновок про те, що:
- відсутня значна зміна прозорості, рівня pH і оптичної щільності внутрішньовенних рідин, коли 4 мл композиції за прикладом 1 розчиняють у внутрішньовенних рідинах;
 - концентрація парацетамолу не демонструє якого-небудь значного зниження навіть через шість годин після розчинення композицій у внутрішньовенній рідині.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Парентеральна композиція з високою концентрацією парацетамолу або його фармацевтично прийнятних солей, що забезпечує повну терапевтичну дозу у 500 мг парацетамолу в 2-3 мл у

водній розчинювальній системі, у якій концентрація парацетамолу або його фармацевтично прийнятних солей становить від 166 до 250 мг/мл, а динамічна в'язкість - 7-28 сП при 25 °С.

2. Парентеральна композиція за п 1, у якій розчинювальна система включає глікофурол, етанол і воду.

5 3. Парентеральна композиція за п. 1, у якій розчинювальна система включає глікофурол, етанол, поліетиленгліколь і воду.

4. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1-3, динамічна в'язкість якої становить від 16 до 28 сП, краще - від 7 до 22 сП.

10 5. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1, 2 і 4, яка містить активний інгредієнт у перерахунку на парацетамол від 166 до 200 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 25-40 % об. глікофуролу, 20-37 % об. етанолу й воду для доведення загального об'єму розчину до 2-3 мл.

15 6. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1-2 і 4, яка містить активний інгредієнт у перерахунку на парацетамол від 200 до 250 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 25-40 % об. глікофурол, 23-35 % об. етанолу й воду для доведення загального об'єму розчину до 2-3 мл.

20 7. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1, 3 і 4, яка містить активний інгредієнт у перерахунку на парацетамол від 166 до 200 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 25-42 % об. глікофуролу, 10-35 % об. етанолу, 3-19 % об. поліетиленгліколю й воду для доведення загального об'єму розчину до 2-3 мл.

8. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1, 3 і 4, яка містить активний інгредієнт у перерахунку на парацетамол від 200 до 250 мг на мл у розчинювальній системі, що включає 30-40 % об. глікофуролу, 24-35 % об. етанолу, 3-6 % об. поліетиленгліколю й воду для доведення загального об'єму розчину до 2-3 мл.

25 9. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1, 3, 4, 7 і 8 у якій поліетиленгліколь являє собою поліетиленгліколь 400/600.

10. Парентеральна композиція за п. 5, динамічна в'язкість якої становить від 7 до 16 сП.

11. Парентеральна композиція за п. 6, динамічна в'язкість якої становить від 16 до 28 сП.

12. Парентеральна композиція за п. 7, динамічна в'язкість якої становить від 9 до 14 сП.

30 13. Парентеральна композиція за п. 8, динамічна в'язкість якої становить від 14 до 28 сП.

14. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1-13, яка, за бажанням, включає антиоксиданти, хелатоутворюючі або/і буферні агенти.

15. Парентеральна композиція за будь-яким з 1-14, яка, за бажанням, включає від 2 до 6 % об. бензилового спирту.

35 16. Спосіб одержання парентеральної композиції з парацетамолом або його фармацевтично прийнятними солями, які мають концентрацію активного інгредієнта в діапазоні приблизно від 166 до 250 мг/мл, у якому:

а) розчинюють необхідну кількість парацетамолу або його фармацевтично прийнятної солі в розчинювальній системі в інертному середовищі;

40 б) за бажанням, додають антиоксидант, хелатостворюючий агент, бензиловий спирт;

в) за бажанням, корегують рН у межах від 4 до 8;

г) корегують об'єм розчину до заданої величини;

д) фільтрують розчин через 0,22-мікронне фільтраційне середовище;

е) заповнюють розчином ампули/флакони в інертному середовищі;

45 є) за бажанням, обробляють ампули/флакони в автоклаві; причому розчинювальна система являє собою глікофурол, етанол і воду або розчинювальна система являє собою глікофурол, етанол, поліетиленгліколь і воду.

17. Спосіб за п. 16, у якому рівень рН розчину на етапі "в" корегують в межах від 4 до 8 за допомогою соляної кислоти, сірчаної кислоти, оцтової кислоти, лимонної кислоти, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідрокарбонату натрію, гідрокарбонату калію.

50 18. Спосіб за п. 16, у якому рівень рН розчину на етапі "в" корегують в межах від 4 до 8 за допомогою цитратного буфера, фосфатного буфера тощо.

19. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1-15, яка після розчинення у звичайних внутрішньовенних рідинах, інфузійних розчинах антибактеріальних, протигрибкових і амебоцидних лікарських препаратів і разом з седативними препаратами (ін'єкційним розчином мідазоламу) або наркотичними анальгетиками (ін'єкційним розчином фентанілу цитрату і т. ін.) залишається стійкою, чистою й прозорою протягом принаймні шести годин після розчинення.

20. Парентеральна композиція за будь-яким з пп. 1-15, яка може вводиться внутрішньом'язово, внутрішньовенно або шляхом внутрішньовенної інфузії.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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