



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104381** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 14331	(72) Винахідник(и): Тсеті Юлія (GR)
(22) Дата подання заявки: 18.05.2011	(73) Власник(и): УНІ-ФАРМА КЛЕОН ТСЕТІС ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРІЗ С.А., 14th Km, National Road 1, GR-145 64 Kifissia, Greece (GR), Тсеті Юлія, 3 Streit Street, GR-145 61 Kifissia, Greece (GR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.01.2014	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10005258.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0858329 B1, 04.06.2003 WO 2009/098716 A2, 13.08.2009 WO 2009/064928 A1, 22.05.2009 RUCHIRAWAT M ET AL: "The effect of thiamine deficiency on the metabolism of acetaminophen (paracetamol)", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB LNKD-DOI:10.1016/0006-2952(81)90197-0, vol. 30, no. 14, 15 July 1981 (1981-07-15), pages 1901-1906, XP023728554, ISSN: 0006-2952 [retrieved on 1981-07-15]
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19.05.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.02.2013, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.01.2014, Бюл.№ 2	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/002482, 18.05.2011	

(54) СТАБІЛЬНА ГОТОВА ДО ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОЗИЦІЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

(57) Реферат:

Винахід належить до стабільного водного розчину парацетамолу, вживаного для внутрішньовенних інфузій, що включає щонайменше одну сполуку, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибрану з групи, що складається з циклодекстринів, щонайменше одну стабілізуючу сполуку, що містить щонайменше одну тіольну функціональну групу, і щонайменше одну стабілізуючу сполуку, вибрану з групи, що складається з солей тіаміну.

UA 104381 C2

Даний винахід належить до фармацевтичної композиції, що включає парацетамол, для парентерального введення за допомогою внутрішньовенної інфузії (краплинного введення), що має оптимальне значення рН 6,0 (що становить від 5,5 до 6,5), що включає щонайменше одну сполуку, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибрану з групи, що складається з

5

циклодекстринів, щонайменше одну стабілізуючу сполуку, що містить щонайменше одну тіольну функціональну групу, і щонайменше одну стабілізуючу сполуку, вибрану з групи, що складається з солей тіаміну, що мають відповідну концентрацію, які здатні стабілізувати і солюбілізувати парацетамол навіть при підвищених температурах.

Область техніки

10

Даний винахід належить до рідкої композиції парацетамолу для ін'єкцій за пунктом 1 формули винаходу, яка стабільна навіть при підвищених температурах протягом тривалого періоду часу.

Попередній рівень техніки

15

Парацетамол вважається одним з основних активних метаболітів фенацетину і ацетанілідів, що надає знеболюючу (аналгезуючу) і жарознижуючу дію. Знеболююча і жарознижуюча дія парацетамолу еквівалентна відповідній дії аспірину, але при цьому він також надає слабку протизапальну дію, і тому його застосування для лікування запальних ревматичних захворювань обмежене.

20

Відома велика кількість фармацевтичних препаратів, які вводять перорально або навіть місцево (топічно). Проте, одержання фармацевтичного препарату для ін'єкцій і, зокрема, готового до застосування розчину для внутрішньовенного вливання (перфузії), викликає труднощі через те, що парацетамол не дуже добре розчинний у воді, і його розчини у водних середовищах нестабільні в присутності кисню та/або при дії світла і розкладаються в результаті протікання безлічі добре відомих реакцій розкладу, які описані, наприклад, у публікації: "Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol", K.T. Koshy, J.L. Lach, J. Pharmaceutical Sciences, Vol. 50 (2) (February 1961), p. 113-118. Подібна нестабільність у водному середовищі виявляється у вигляді присутності продуктів розкладу, що викликають забарвлювання розчину.

25

Різні речовини, що викликають забарвлювання розчину, включають бензохіноїміни, які справляють токсичну дію на печінку людини.

30

Крім того, забарвлювання фармацевтичних розчинів і, зокрема композицій для ін'єкцій, які повинні бути абсолютно прозорими, є серйозною проблемою, оскільки наявність забарвлювання вказує на присутність у композиції небажаних сполук і, отже, призводить до відбракування продукту для ін'єкцій ще до його застосування.

35

Однією з причин розкладання парацетамолу є протікання реакцій хімічного окислення, в яких основним ініціатором розкладання є кисень, присутній в розчині. Другою причиною розкладання може бути деацетилювання аміногрупи, в результаті якого утворюється пара-амінофенол, який, у свою чергу, швидко розкладається, утворюючи пара-бензохінонімін. Після утворення фенольної форми, реакція деацетилювання протікає як при кислому рН, так і (набагато швидше) при лужному рН.

40

Одержання стабільних розчинів парацетамолу у водних середовищах можливе при одночасній дії декількох чинників.

1) Установлення оптимального рН, при якому утворення 4-амінофенолу припиняється або зводиться до мінімуму; так, K. Thomas Koshy і Jon L. Lach в цитованій вище публікації "Stability of aqueous solutions of N-acetyl-p-aminophenol" J. of Phar. Sci., Vol. 50 No. 2 (1961), 113-118, було показано, що гідроліз ацетатної групи парацетамолу мінімальний при рН, що становить від 4.5 до 6.0.

45

2) Усунення присутності кисню в розчині. Цей спосіб описаний в іспанському патенті 2201316, виданому в Іспанії в результаті валідації Європейського патенту EP 858329 B1, виданого Pharmator SCR. У цьому документі описаний спосіб, згідно з яким окисленню парацетамолу запобігають, видаляючи основний елемент, що ініціює реакцію, тобто кисень, за допомогою барботування азоту. Додатково розчин зберігають у повністю герметичній пляшці, що забезпечує стабільність парацетамолу в розчині протягом тривалих періодів часу за наявності мінімальних рівнів забруднень і повній відсутності забарвлювання розчину. Можна припустити, що описуваний продукт згідно з попереднім рівнем техніки повинен зберігатися у відповідних пляшках, що запобігають потраплянню в розчин кисню, і тому такі розчини не можна зберігати в окремих проникних для кисню пляшках, наприклад, виготовлених з полімерних матеріалів.

50

55

Крім того, в патенті US 6028222 для одержання стабільних знеболюючих композицій, що містять парацетамол, описане застосування антагоністів вільних радикалів або акцепторів вільних радикалів, які можуть бути поліолами або органічними сполуками, заміщеними однією

60

або більше тільки функціональними групами. У патенті US 4727064 описане застосування алкільованих циклодекстринів для підвищення розчинності лікарських засобів, зокрема парацетамолу, у воді. Незважаючи на досягнення попереднього рівня техніки, через посилення вимог до якості і безпеки продукції, існує необхідність подальшого підвищення стабільності вживаних для внутрішньовенних інфузій водних розчинів парацетамолу навіть при підвищених температурах протягом тривалого періоду часу і без використання для їх зберігання абсолютно герметичних ємностей.

Розкриття винаходу

Таким чином, даний винахід належить до стабільного водного розчину парацетамолу, вживаного для внутрішньовенних інфузій, який включає щонайменше одну сполуку, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибрану з групи, що складається з циклодекстринів, щонайменше одну стабілізуючу сполуку, що містить щонайменше одну тільки функціональну групу, і щонайменше одну стабілізуючу сполуку, вибрану з групи, що складається з солей тіаміну.

Сумарна концентрація щонайменше однієї сполуки, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибраної з групи, що складається з циклодекстринів, щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, що містить щонайменше одну тільки функціональну групу, і щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, вибраної з групи, що складається з солей тіаміну, краще складає від 0,001% до 20% мас./об.

Значення рН стабільного водного розчину парацетамолу згідно з винаходом можуть складати від 4,0 до 7,0. Зазвичай розчин може являти собою буферний розчин, що містить буферну композицію, вибрану із щонайменше однієї з кислотних форм та іонізованих форм наступних сполук: лимонної, яблучної, оцтової, сорбінової, фосфорної, фумарової, молочної, глюконової і винної кислоти або їх сумішей. Краще, значення рН складає від 5,5 до 6,5, і ще краще значення рН доводять до 6. Типовий буфер включає фосфат або цитрат/ацетат натрію і краще є дигідратом фосфату динатрію.

Кращим циклодекстрином є гідроксипропіл-циклодекстрин, зокрема, 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрин. Зазвичай концентрація щонайменше однієї сполуки, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибраної з групи, що складається з циклодекстринів, складає від 0,2% мас./об. до 19% мас./об., краще її концентрація складає від 0,2% мас./об. до 6,0% мас./об. і ще краще від 0,5% до 3,0% мас./об.

2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрин (HPBCD) краще вибраний з похідних, ступінь заміщення яких складає від 2,5 до 10 гідроксипропільних замісників в одній молекулі бета-циклодекстрину, краще від 3,5 до 8 гідроксипропільних замісників в одній молекулі бета-циклодекстрину. Молярне відношення кількості парацетамолу до кількості 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину краще складає від 100:1 до 0,1:1, ще краще 5:1, найкраще 1,5:1.

Щонайменше одна стабілізуюча сполука, що містить щонайменше одну тільки функціональну групу, вибрана з групи, що складається з тіогліцеринів, цистеїну, ацетилцистеїну, тіогліколевої кислоти та/або її солей, дитіотреїтолу, відновленого глутатіону, тіомолочної кислоти та/або її солей, тіосечовини і меркаптоетансульфонової кислоти, і зазвичай є тіогліцерином, краще монотіогліцерином, і її концентрація складає від 0,001% мас./об. до 0,2% мас./об.

Щонайменше одна стабілізуюча сполука, вибрана з групи, що складається з солей тіаміну, краще є гідрохлоридом тіаміну (тіамин·HCl), і її концентрація краще складає від 0,001% мас./об. до 0,2% мас./об.

Крім того, водний розчин може додатково містити інші хелатуючі агенти або комплексотвірні агенти. Хелатуючий або комплексотвірний агент, що міститься в розчині, може бути вибраний з групи, що складається з ЕДТУ (етилендіамінтетраоцтової кислоти), нітрилотріоцтової кислоти, етилендіамін-N,N'-діоцтової-N,N'-дипропіонової кислоти, етилендіамін-тетра(метилен-фосфорної кислоти), 2,2' (етилендіаміно)-димасляної кислоти, етиленгліколь-біс(2-аміноетиловий ефір)-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти та/або їх солей, і краще є ЕДТУ. Краще, концентрація хелатуючого або комплексотвірного агента складає від 0,001% мас./об. до 0,2% мас./об.

Стабільний водний розчин парацетамолу згідно з винаходом може додатково включати ізотонізуючі агенти, краще хлорид натрію.

Стабільний водний розчин парацетамолу для внутрішньовенної інфузії може бути підданий стерилізації нагріванням або фільтруванням.

Типова концентрація парацетамолу складає від 0,20% до 10% мас./об., краще від 0,5% до 1,5% мас./об.

Кисень може бути видалений з водного середовища розчину згідно з винаходом барботуванням нерозчинного у воді інертного газу (N₂).

Композиції згідно з винаходом вводять внутрішньовенно, і вони стабільні при зберіганні протягом більше 24 місяців при кімнатній температурі. Крім того, композиції навіть можуть залишатися стабільними при зберіганні протягом більше 30 діб при підвищених температурах, наприклад, при 70 °C.

Композиція може бути одержана в розчині і може зберігатися в прозорих скляних контейнерах або пляшках, виготовлених з полімерного матеріалу, наприклад, поліетилену, або в пакетах з м'якого матеріалу, наприклад, поліетилену, полівінілхлориду або поліпропілену.

Молярне відношення кількості парацетамолу до кількості циклодекстрину краще складає від 100:1 до 0,1:1, ще краще 5:1, і найкраще 1,5:1.

Типовий розчин містить від 2 мг до 200 мг, краще більше 5 мг, найкраще 10 мг парацетамолу на один мілілітр розчину.

Вміст комплексотвірного або хелатуючого агента може складати від 0,001 до 5 мг, краще від 0,0015 до 1 мг, найкраще 0,1 мг на один мілілітр розчину.

Додатково, розчин зазвичай включає від 2 мг до 150 мг, краще більше 3 мг, найкраще від 6 мг до 7 мг циклодекстрину на один мілілітр розчину.

Вміст щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, що містить щонайменше одну тіольну функціональну групу, яка краще є монотіогліцерином, може складати від 0,01 до 5 мг, краще від 0,015 до 1 мг, найкраще 0,1 мг на один мілілітр розчину.

Вміст щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, вибраної з групи, що складається з солей тіаміну, якою краще є тіамін·HCl, може складати від 0,01 до 5 мг, краще від 0,015 до 1 мг, найкраще 0,1 мг на один мілілітр розчину.

Зручно, якщо розчин знаходиться у вигляді, що є дозуванням для одноразового введення, яке не перевищує 100 мл.

Заявник даного винаходу розробив спосіб одержання стабільного водного розчину, що включає щонайменше одну сполуку, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибрану з групи, що складається з циклодекстринів, щонайменше одну стабілізуючу сполуку, що містить щонайменше одну тіольну функціональну групу, і щонайменше одну стабілізуючу сполуку, вибрану з групи, що складається з солей тіаміну у відповідній концентрації, концентрація парацетамолу в якій може складати більше 10 мг на один мілілітр розчину, і який при цьому стабільний і не потребує зберігання в холодильнику, якщо він упакований в прозорі скляні герметично закупорені флакони або в закупорені пробками скляні флакони, або в пляшки з полімерного матеріалу, наприклад, поліетилену, або в пакети з м'якого матеріалу, наприклад, поліетилену, полівінілхлориду або поліпропілену.

"Стабільний" означає, що розчин може зберігатися щонайменше протягом 24 місяців при кімнатній температурі і щонайменше 30 діб при підвищеній температурі (70 °C), але при цьому він не забарвлюється, і в ньому не з'являється порошкоподібна речовина, яку видно неозброєним оком.

Було виявлено, що застосування стабілізувально-розчинювальних і стабілізуючих сполук згідно з винаходом і, краще, хелатуючого агента, не тільки підвищує розчинність парацетамолу до такого ступеня, що в кінцевому об'ємі, що становить 100 мл, може розчинятися 1000 мг парацетамолу, але також дозволяє стабілізувати розчин, запобігаючи утворенню порошкоподібних речовин і забарвлюванню при підвищеній температурі під час зберігання в ампулах, флаконах і пакетах.

Розчин може бути приготований у вигляді стандартної лікарської форми, де кожна стандартна лікарська форма містить від 100 мг до 1500 мг парацетамолу включно, краще від 600 мг до 1000 мг включно, найкраще 1000 мг парацетамолу в об'ємі, що не перевищує 100 мл.

Стабілізований розчин для ін'єкцій згідно з винаходом може бути одержаний способами, відомими в даній області техніки.

Стабілізований розчин для ін'єкцій згідно з винаходом може бути запакований у відповідні контейнери, відомі в даній області техніки (наприклад, у скляні ампули, флакони, картриджі, у скляні герметично закупорені флакони або в закупорені пробками скляні флакони, або в пляшки з полімерного матеріалу, наприклад, поліетилену, або в пакети з м'якого матеріалу, наприклад, поліетилену, полівінілхлориду або поліпропілену). Скляні ємності краще є прозорими скляними ємностями.

Стабілізований розчин для ін'єкцій згідно з винаходом придатний для внутрішньовенного введення.

Для досягнення терміну зберігання, що становить щонайменше 24 місяці стабілізований розчин для ін'єкцій згідно з винаходом не обов'язково повинен зберігатися не при знижених

температурах, що дозволяє знижувати витрати на охолодження під час транспортування і зберігання, а також дозволяє зменшувати дискомфорт пацієнта під час введення розчину.

Для докладнішого опису винаходу нижче наведені деякі необмежуючі приклади його здійснення.

5 Приклади

Приклад 1

Краща фармацевтична композиція згідно з винаходом включає:

Таблиця 1

Інгредієнт	Кількість/100 мл
Парацетамол	1000 мг
Гідроксипропіл-бета-циклодекстрин (HPBCD)	666 мг
Монотіогліцерин (MTG)	10 мг
ЕДТУ	10 мг
Тіамін HCl	10 мг
NaCl	600 мг
Дигідрат фосфату динатрію	35,6 мг
Вода для ін'єкцій до	100 мл
Значення pH готового розчину (HCl або NaOH) 1M	5,5-6,5

10 Приклад 2

Склад стандартної лікарської форми другої композиції (контрольної, порівняльний приклад) представлений в нижченаведеній Таблиці 2:

Таблиця 2

Інгредієнт	Кількість/100 мл
Парацетамол	1000 мг
Гідроксипропіл-бета-циклодекстрин (HPBCD)	666 мг
Монотіогліцерин (MTG)	10 мг
ЕДТУ	10 мг
NaCl	600 мг
Дигідрат фосфату динатрію	35,6 мг
Вода для ін'єкцій до	100 мл
Значення pH готового розчину (HCl або NaOH) 1M	5,5-6,5

15 Приклад 3

В лабораторному масштабі були одержані композиції, склад яких приведений в Прикладах 1 і 2 даного винаходу; цими композиціями заповнювали прозорі скляні флакони і пакети з полімерного матеріалу (пакети з м'якого матеріалу) і потім досліджували відповідно до програми оцінювання стабільності. У наведених нижче Таблицях 3 і 4 представлені одержані результати:

20

Таблиця 3

Стабільність партій 1000мг/100мл (Парацетамол-HPBCD) при 70 °C протягом 20 діб

Приклад	Хімічна стабільність	Зовнішній вигляд	Коментарі
Приклад 1	Прийнятна концентрація відомого продукту розкладання	Стабільний прозорий розчин	Задовільно, продовжували випробування

Продовження таблиці 3

Приклад	Хімічна стабільність	Зовнішній вигляд	Коментарі
Контрольний Приклад 2	Прийнятна концентрація відомого продукту розкладання	Жовтий колір	Нестабільний, контрольні випробування продовжували до досягнення терміну зберігання 30 діб

Таблиця 4

Стабільність партій 1000мг/100мл (Парацетамол-HPBCD) при 70 °C протягом 30 діб

Приклад	Хімічна стабільність	Зовнішній вигляд	Коментарі
Приклад 1	Прийнятна концентрація відомого продукту розкладання	Стабільний прозорий розчин	Задовільно, випробування продовжували
Контрольний Приклад 2	Прийнятна концентрація відомого продукту розкладання	Жовтий колір	Нестабільний, контрольні випробування продовжували до досягнення терміну зберігання 40 діб

Після витримування протягом 40 діб при 70 °C розчин, одержаний в Прикладі 1, залишався прозорим і безбарвним (як у прозорих скляних флаконах, так і в пакетах з м'якого матеріалу), і не містив видимої порошкоподібної речовини.

У Таблицях 3 і 4 приведені результати випробувань стабільності композицій парацетамолу, що містять 1000 мг парацетамолу у 100 мл розчину; ясно видно, що розчин згідно з винаходом має переваги у порівнянні з контрольним розчином, що містить стабілізуючі сполуки іншого складу.

Приклад 4

Для одержання 100 стандартних лікарських форм для внутрішньовенних ін'єкцій, що містять 1000 мг парацетамолу у 100 мл розчину, через 8000 мл води для ін'єкцій барботували газоподібний азот з метою понизити вміст кисню. Воду нагрівали до 50 °C. Обробку продовжували в атмосфері газоподібного азоту. У 60% однократного об'єму води для ін'єкцій додавали 66,675 г HPBCD (ступінь заміщення 4,69) і перемішували до розчинення. Потім розчин залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Розчин піддавали попередньому фільтруванню через 0,45P_g фільтр, і потім додавали 1 г MTG (монотіогліцерину), 1 г ЕДТУ, 60 г NaCl, 1 г тіамін·HCl і 3,56 г дигідрату фосфату динатрію. Розчин перемішували до повного розчинення MTG, ЕДТУ, NaCl, тіамін·HCl і дигідрату фосфату динатрію. Потім доводили значення рН до 6 додаванням 1M HCl. У розчин додавали 100 г парацетамолу і перемішували до розчинення. За необхідності доводили значення рН до 6 і доводили об'єм до 100%, додаючи воду для ін'єкцій. Одержаний 1000мг/100 мл розчин парацетамолу стерилізували фільтруванням через 0,22P_m фільтри і поміщали в заздалегідь стерилізовані флакони або пакети в стерильних умовах. Флакони або пакети герметично закупорювали в стерильних умовах в атмосфері азоту. За даними аналізу ЖХВР композиція містила 1000 мг парацетамолу у 100 мл розчину.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабільний водний розчин парацетамолу для застосування для внутрішньовенних інфузій, що включає щонайменше одну сполуку, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибрану з групи, що складається з циклодекстринів, щонайменше одну стабілізуючу сполуку, що містить щонайменше одну тіольну функціональну групу, і щонайменше одну стабілізуючу сполуку, вибрану з групи, що складається з солей тіаміну.

2. Стабільний водний розчин парацетамолу за п. 1, в якому сумарна концентрація щонайменше однієї сполуки, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибраної з групи, що складається з циклодекстринів, щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, що містить

щонайменше одну тільну функціональну групу, і щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, вибраної з групи, що складається з солей тіаміну, складає від 0,001 % до 20 % мас./об.

3. Стабільний водний розчин парацетамолу за п. 1 або 2, в якому щонайменше одна сполука, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, вибрана з групи, що складається з гідроксіалкіл-бета-циклодекстринів.

4. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-3, в якому щонайменше одна сполука, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, є 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрином.

5. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-4, в якому концентрація щонайменше однієї сполуки, що стабілізує і розчиняє парацетамол в розчині, складає від 0,2 % мас./об. до 19 % мас./об., краще від 0,2 % мас./об. до 6,0 % мас./об., особливо краще від 0,5 % мас./об. до 3,0 % мас./об.

6. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-5, в якому щонайменше одна стабілізуюча сполука, що містить щонайменше одну тільну функціональну групу, вибрана з групи, що складається з тіогліцеринів, цистеїну, ацетилцистеїну, тіогліколевої кислоти та/або її солей, дитіотреїтолу, відновленого глютаїону, тіомолочної кислоти та/або її солей, тіосечовини і меркаптоетансульфонової кислоти.

7. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-6, в якому щонайменше одна стабілізуюча сполука, що містить щонайменше одну тільну функціональну групу, є тіогліцерином, краще монотіогліцерином.

8. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-7, в якому концентрація щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, що містить щонайменше одну тільну функціональну групу, складає від 0,001 % мас./об. до 0,2 % мас./об.

9. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-6, в якому щонайменше одна стабілізуюча сполука, вибрана з групи, що складається з солей тіаміну, є тіамін-HCl.

10. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з пп. 1-9, в якому концентрація щонайменше однієї стабілізуючої сполуки, вибраної з групи, що складається з солей тіаміну, складає від 0,001 % мас./об. до 0,2 % мас./об.

11. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково включає хелатуючий агент.

12. Стабільний водний розчин парацетамолу за п. 11, в якому хелатуючий агент вибраний з групи, що складається з нітрлотріоцтової кислоти, етилендіамін-N,N'-діоцтової-N,N'-дипропіонової кислоти, етилендіамін-тетра(метилен-фосфорної кислоти), 2,2'-(етилендіаміно)-димасляної кислоти, етиленгліколь-біс(2-аміноетиловий ефір)-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти та/або їх солей, і краще є етилендіамінтетраоцтовою кислотою.

13. Стабільний водний розчин парацетамолу за п. 11 або 12, в якому концентрація хелатуючого агента складає від 0,001 % мас./об. до 0,2 % мас./об.

14. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з попередніх пунктів, в якому значення рН складає від 4,0 до 7,0, і розчин є буферним розчином, де буферна композиція вибрана з щонайменше однієї кислотної форми та іонізованої форми наступних сполук: лимонної, яблучної, оцтової, сорбінової, фосфорної, фумарової, молочної, глюконової і винної кислоти або їх сумішей, і краще є дигідратом фосфату динатрію.

15. Стабільний водний розчин парацетамолу за будь-яким з попередніх пунктів, в якому концентрація парацетамолу складає від 0,20 % до 10 % мас./об., краще від 0,5 % до 1,5 % мас./об.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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