

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790223** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.05.31

(22) Дата подачи заявки
2015.07.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

(54) **ВОДНЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН**

(31) **PCT/EP2014/065544**

(32) **2014.07.18**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2015/066466**

(87) **WO 2016/009067 2016.01.21**

(71) Заявитель:

**ЭВЕРБРАЙТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
С.А.Р.Л. (LU)**

(72) Изобретатель:

Якобсен Томас (LU)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к водной композиции ибупрофена и парацетамола при pH 6,3-7,3 и к ее применению. Настоящее изобретение относится к способу приготовления сочетанного продукта ибупрофена и парацетамола. Оно относится также к композициям для применения в качестве лекарственного препарата, в частности, для лечения боли и/или воспаления; в особенности для введения композиций посредством внутривенной инъекции.

A1

201790223

201790223

A1

ВОДНЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу приготовления стабильного водного препарата, объединяющего ибупрофен и парацетамол, к композициям, полученным с использованием этого способа, и к их использованию в качестве лекарственного препарата, в частности, препарата для внутривенной инъекции или вливания.

Настоящее изобретение является особенно пригодным для использования в больницах, где желательно иметь доступ к стабильным жидким фармацевтическим препаратам, объединяющим ибупрофен с парацетамолом, для введения посредством инъекции, в частности, для внутривенной инъекции или вливания.

Введение

Ибупрофен является известным нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, которое обладает анальгетической и жаропонижающей активностью. Его химическое наименование - 2-(п-изобутилфенил)пропионовая кислота. Он является показанным для лечения с целью облегчения признаков и симптомов ревматоидного артрита и остеоартрита, боли, от легкой до умеренной, и для лечения первичной дисменореи.

Ибупрофен очень плохо растворяется в воде. Вследствие этого трудно разрабатывать дозированные формы, такие как жидкости для перорального введения или для инъекций. Подход, которому следуют для улучшения водорастворимости, представляет собой использование водорастворимых солей, комплексов и приготовления солей ибупрофена, например, с натрием или с аминокислотой.

Парацетамол известный также как ацетаминофен представляет собой известное неопиатное, несалицилатное анальгетическое и жаропонижающее лекарственное средство. Его химическое наименование - N-(4-гидроксифенил)ацетамид. Он обеспечивает временное облегчение небольших ноющих болей и острых болей при изжоге или при приеме внутрь кислоты и при диспепсии, связанных с этими симптомами.

Известно, что парацетамол в водном растворе имеет склонность к тому, чтобы подвергаться гидролизу. Образование п-аминофенола после гидролиза парацетамола, который сам может деградировать до хинонимина, описано, например, в публикации J.E. Fairbrother, "Acetaminophen" в *Analytical Profiles of Drug Substances*, 1974, vol. 3, pages 1-109. Скорость деградации парацетамола увеличивается с увеличением температуры и на свету. Эта скорость является минимальной при pH, находящемся в районе 6 (K.T. Koshy et al., 1961, *J. Pharm. Sci.* 50, pages 116-118). Парацетамол также, как известно, является склонным к окислению. Поэтому его стабильность в водных растворах требует использования антиоксидантов и/или удаления кислорода из раствора. Это накладывает дополнительные ограничения на разработку препарата для внутривенных инъекций, учитывая токсичность некоторых антиоксидантов и/или сложность удаления кислорода, который легко растворяется в воде. В зависимости от используемой технологии, удаление кислорода может потребовать значительного количества времени. Другой недостаток заключается в том, что продукты окисления приводят к образованию окрашенных соединений, делаая водный раствор непригодным для терапевтических применений.

Использование одного только ибупрофена связано с рядом побочных воздействий, таких как сыпь, звон в ушах, цефалгия, головокружение, дремота, боль в животе, тошнота, диарея, констипация и изжога. Побочные воздействия могут приводить к дискомфорту у пациента и могут давать в результате плохие отдаленные результаты приема лекарственного препарата. Известный подход заключается в объединении с другими активными соединениями, дополняющими действие ибупрофена, предпочтительно, дающими возможность понижения дозы ибупрофена.

В данной области имеется потребность в продуктах, которые объединяют ибупрофен и парацетамол, в частности, в форме пригодной для внутривенной инъекции.

Значение pH существующих на рынке препаратов ибупрофена самого по себе составляет примерно 7. Препараты натрия

ибупрофена обычно имеют рН в пределах от 7,0 до 7,4 и содержат буферы. Препараты лизата ибупрофена имеют рН в пределах от 6,8 до 7,1. рН существующих на рынке препаратов парацетамола составляет примерно от 5,5 до 6,0, значение рН 7 предотвращает преципитацию ибупрофена и рН от 5,5 до 6,0 являются преимущественными для парацетамола, поскольку гидролитическая деградация парацетамола является минимальной при этих рН. При рН 7 деградация парацетамола является значительной, а при рН от 5,5 до 6,0 ибупрофен преципитирует.

Целью настоящего изобретения является создание сочетанного продукта ибупрофена и парацетамола, который решает, по меньшей мере, одну из проблем, описанных выше. В частности, настоящее изобретение имеет целью создание сочетанного продукта в водной форме пригодного для внутривенной инъекции. Другой целью настоящего изобретения является создание способа приготовления сочетания ибупрофен/парацетамол.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает решение, по меньшей мере, одной из указанных выше проблем посредством создания композиции, объединяющей ибупрофен и парацетамол, с улучшенной совместимостью.

В первом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ приготовления водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании, включающий стадии:

- a) создания водного растворителя при рН 6,0-8,0, предпочтительно, 6,2-7,5, более предпочтительно, 6,3-7,3,
- b) растворения в указанном водном растворителе ибупрофена и парацетамола,
- c) если потребуется, доведения рН до 6,3-7,3,
- d) получения при этом указанной водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании, при рН 6,3-7,3.

Более конкретно, способ приготовления водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании, включает по порядку стадии: создания водного растворителя при рН 6,0-8,0, предпочтительно, при 6,2-7,5, более предпочтительно, при 6,3-7,3, и растворения в указанном водном растворителе 2,8-3,2 мг

ибупрофена и 9,8-10,2 мг парацетамола на мл указанной композиции. рН конечной полученной композиции должен находиться в пределах рН 6,3-7,3. Таким образом, если это требуется, рН регулируется.

Этот способ имеет те преимущества, что используются условия, которые одновременно преодолевают плохую растворимость ибупрофена и склонность парацетамола к деградации. Полученный в результате продукт имеет долговременную стабильность при хранении.

Во втором аспекте, настоящее изобретение предлагает водные композиции, предпочтительно полученные с помощью способа по настоящему изобретению.

Более конкретно, настоящее изобретение предлагает водную композицию, содержащую ибупрофен и парацетамол, где рН указанной композиции составляет 6,3-7,3.

Продукты в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения отличаются тем, что они обеспечивают стабильное сочетание ибупрофена и парацетамола при физиологически приемлемых рН.

В третьем аспекте, настоящее изобретение предлагает медицинские применения композиций в соответствии с настоящим изобретением. Продукты в соответствии с настоящим изобретением могут преимущественно использоваться для одновременного введения ибупрофена и парацетамола. Преодолевается проблема отдельного распределения двух лекарственных препаратов.

В четвертом аспекте, настоящее изобретение предлагает устройство для доставки водного раствора ибупрофена и парацетамола при рН 6,3-7,3 в соответствии с настоящим изобретением.

Для этого, настоящее изобретение предлагает устройство (1), содержащее композицию в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения, для доставки указанной водной композиции посредством инъекции или вливания. Это устройство может представлять собой шприц или инфузионный мешок.

Это устройство может быть готовым для использования, то есть содержать указанный водный раствор ибупрофена и

парацетамола при рН 6,3–7,3. Оно может также быть оборудовано для смешивания отдельных компонентов раствора перед введением.

В предпочтительном варианте осуществления указанное устройство содержит

- по меньшей мере, первый и второй резервуар (2, 3), где ибупрофен содержится в первом резервуаре (2), а парацетамол содержится во втором резервуаре (3), и

- зону (9) смешивания для объединения указанного парацетамола и указанного ибупрофена перед доставкой,

отличающееся тем, что указанное сочетание представляет собой композицию в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения.

Описание фигур

Фигура 1 изображает несколько различных вариантов осуществления а-е инфузионного мешка 1, в качестве примеров устройств для доставки в соответствии с настоящим изобретением.

Подробное описание изобретения

Если не определено иного, все термины, используемые при описании изобретения, включая технические и научные термины, имеют такое значение, как обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежат это изобретение. Посредством дополнительных инструкций включаются определения терминов для лучшего понимания концепции настоящего изобретения.

Как используется в настоящем документе, следующие термины имеют следующие значения:

Обозначения единственного числа, как используется в настоящем документе, относятся к упоминанию как единственного, так и множественного числа, если только контекст четко не диктует противоположного. Например, "отделение" относится к одному отделению или к нескольким отделениям.

"Примерно", как используется в настоящем документе, относится к измеряемой величине, такой как параметр, значение, продолжительность во времени, и тому подобное, и, как подразумевается, охватывает разброс $\pm 20\%$ или меньше, предпочтительно, $\pm 10\%$ или меньше, более предпочтительно, $\pm 5\%$ или

меньше, еще более предпочтительно, $\pm 1\%$ или меньше, и еще более предпочтительно $\pm 0,1\%$ или меньше, от указанного значения, постольку, поскольку такие разбросы являются пригодными для использования при осуществлении описываемого изобретения. Однако необходимо понять, что само значение, к которому относится определение "примерно", также является конкретно описанным.

Слова "Содержать", "содержащий" и "содержит" и "состоящий из", как используется в настоящем документе, являются синонимами слов "включать", "включающий", "включает" или "включать", "включающий", "включает", и они представляют собой инклюзивные или открытые термины, которые описывают присутствие того, что за ними следует, например, компонента, и они не исключают или не устраняют присутствия дополнительных, неупомянутых компонентов, признаков, элементов, деталей, стадий, известных в данной области или описанных в ней.

Упоминание численных диапазонов с помощью конечных точек включает все целые и дробные числа, находящиеся в этом диапазоне, а также упоминаемые конечные точки. Все проценты должны пониматься как проценты массовые, и они сокращенно обозначаются как "% масс", если только не определено иного или если другое значение не является очевидным для специалиста в данной области по его использованию и в том контексте, в котором оно используется.

В первом аспекте, настоящее изобретение предлагает в способ приготовления водных композиций, содержащих ибупрофен и парацетамол в сочетании, включающий стадии:

a) создания водного растворителя при pH 6,0-8,0, предпочтительно 6,3-7,3,

b) растворения в указанном водном растворителе ибупрофена и парацетамола,

c) если потребуется, доведения pH до 6,3-7,3,

d) получения при этом указанной водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании и имеющей pH 6,3-7,3.

Более конкретно, способ приготовления водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании, в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения, включает в заданном порядке стадии: создания водного растворителя с рН 6,0–8,0, предпочтительно, с рН 6,3–7,3 и растворения в указанном водном растворителе от 2,8 до 3,2 мг ибупрофена и от 9,8 до 10,2 мг парацетамола на мл указанной композиции.

Настоящее изобретение также относится к жидкому препарату, который может быть получен с помощью способа по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к жидкому препарату, полученному с помощью способа по настоящему изобретению.

Под термином "водный" подразумевается содержащий воду. Предпочтительно, водный растворитель представляет собой воду, а более предпочтительно, солевой раствор.

Предпочтительно, ибупрофен и парацетамол растворяются в водном растворителе при механическом встряхивании, например, при перемешивании. Ибупрофен предпочтительно используется в форме натрия ибупрофена. Количество ибупрофена в сочетанном продукте составляет от 2,8 до 3,2 мг на мл композиции; предпочтительно, это количество составляет 3,0 мг/мл. Предпочтительно используется натрий ибупрофен. Для количества 3,0 мг ибупрофена/мл, используют 3,85 мг натрия ибупрофена.

Количество парацетамола в сочетанном продукте составляет 9,8–10,2 мг; предпочтительно, 10,0 мг/мл.

Водный растворитель, в который добавляют активные ингредиенты, отличается рН 6,0–8,0, предпочтительно, 6,2–7,5, более предпочтительно, 6,3–7,3. В более предпочтительном варианте осуществления, водный растворитель имеет рН 6,4–6,6. В более предпочтительном варианте осуществления, конечная композиция имеет рН 6,4–6,6. Под "конечной композицией" подразумевается композиция, которая будет заполняться в емкости и храниться. Как обнаружено, преимущественным является начинать с нижнего края диапазона рН. Конечный продукт имеет рН, который

остаётся стабильным при хранении или может находиться в конкретном диапазоне (6,3–7,3).

Этот диапазон pH одновременно предотвращает преципитацию ибупрофена и деградацию парацетамола.

pH может доводиться до желаемого уровня перед смешиванием с использованием регулятора pH, такого как NaOH или HCl.

pH раствора может поддерживаться с помощью буфера. Соответствующие буферные агенты могут включать один или несколько агентов из лимонной кислоты, цитрата натрия, фосфата натрия, цитрата калия, и тому подобное. Предпочтительно буферный агент представляет собой динатрий фосфат.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления водный растворитель имеет содержание растворенного кислорода ниже 2 м.д..

Максимальное содержание кислорода 2 м.д. представляет собой благоприятный уровень для предотвращения деградации парацетамола в присутствии ибупрофена, в настоящем способе и в композициях, полученных с его помощью.

В предпочтительном варианте осуществления, содержание кислорода в водном растворе составляет меньше 5 м.д., предпочтительно, ниже 2 м.д., более предпочтительно, ниже 1 м.д., еще более предпочтительно, ниже 0,5 м.д., наиболее предпочтительно, ниже 0,2 м.д..

Содержание растворенного кислорода может измеряться с помощью методик, известных специалистам в данной области. Начальное или остаточное содержание растворенного кислорода может быть измерено с помощью измерителя кислорода, работающего в соответствии с принципом Кларка, с получением значения содержания кислорода в мг/л. Шкала калибруется между нулевой точкой (восстанавливающий раствор) и содержанием при насыщении кислородом дистиллированной воды, с учетом температуры среды и атмосферного давления. Содержание кислорода вычисляется с использованием графика, как функция температуры и давления.

В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению пониженное содержание растворенного кислорода получается с использованием водного растворителя,

имеющего температуру, сначала, в пределах между 65°C и 99°C, предпочтительно, между 80°C и 98°C. В одном из вариантов осуществления, изобретение относится к способу, как определено в настоящем документе, где водный растворитель имеет, сначала, температуру в пределах между 85°C и 97°C или между 90°C и 95°C.

Предпочтительный способ включает смешивание активных компонентов в водном растворителе, который имеет повышенную температуру. Преимущественно, водный растворитель не охлаждается перед подмешиванием активного компонента, что не только представляет собой выигрыш во времени приготовления препарата, поскольку нет необходимости в использовании теплообменников для охлаждения водного растворителя, но также позволяет получить соответствующую концентрацию кислорода. Добавление чувствительного к кислороду парацетамола и антиоксиданта в среду с пониженным содержанием кислорода, в противоположность дезоксигенации раствора, уже содержащего эти ингредиенты, имеет то преимущество, что вредные воздействия кислорода поддерживаются минимальными. Антиоксидант не потребляется преждевременно, поскольку остается доступным для обеспечения долговременной стабильности при хранении.

В другом предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению пониженное содержание кислорода получают посредством барботирования инертного газа через указанный растворитель. Газ, который барботируют в растворе для вытеснения кислорода, может представлять собой азот, аргон или ксенон. Предпочтительным является азот. Наиболее предпочтительным является азот с низким содержанием кислорода.

В другом варианте осуществления способа по настоящему изобретению пониженное содержание кислорода получают с использованием вакуума. Вакуум может быть получен с использованием соответствующего вакуумного насоса, такого как лопастной насос.

Технологии уменьшения содержания кислорода в препарате, такие как использование теплой воды, барботирование, и/или вакуумный способ, как описано выше, могут объединяться.

В предпочтительном варианте осуществления, раствор перед заполнением емкости, заполняют сверху инертным газом, таким как азот, аргон или ксенон. Предпочтительным является аргон. Использование аргона является преимущественным, поскольку он тяжелее, чем воздух и, как предполагается, обеспечивает защитный слой поверх раствора.

В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению, рН водного растворителя на стадии а) составляет от 6,3 до 6,5. Начало осуществления способа при рН $6,4 \pm 0,1$ имеет то преимущество, что полученная в результате композиция имеет долговременную стабильность при хранении.

В предпочтительном варианте осуществления, растворы, полученные с помощью способа по настоящему изобретению, при рН $6,4 \pm 0,1$, имеют стабильность при хранении, по меньшей мере, 6 месяцев, предпочтительно, 12 месяцев, более предпочтительно, 18 месяцев, наиболее предпочтительно, 18 месяцев.

В другом предпочтительном варианте осуществления, растворы, полученные с помощью способа по настоящему изобретению, при рН от 6,3 до 6,6 во время приготовления (t_0), имеют стабильность при хранении, по меньшей мере, 6 месяцев (t_6), предпочтительно, по меньшей мере, 8 месяцев (t_8), более предпочтительно, по меньшей мере, 10 месяцев (t_{10}), наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 12 месяцев (t_{12}).

В предпочтительном варианте осуществления способа и композиции по настоящему изобретению, к водной композиции добавляют антиоксидант. Антиоксиданты для использования в настоящем изобретении предпочтительно выбираются из списка из сульфита или сульфитного производного, тиольного вещества, такого, например, как цистеин, ацетилцистеин, дитиотреитол или альфа-тиоглицерин, меркаптоянтарная кислота, тиоглицерин, метионин; из гидроксильированного вещества, такого как аскорбиновая кислота, изоаскорбиновая кислота, маннитол, сорбитол, из этилен-ненасыщенного вещества, такого как сорбиновая кислота, ундециленовая кислота или фумаровая кислота, или гидроксиполикарбоновая кислота, или из восстанавливающего

сахара, такого как трегалулоза, мальтулоза или изомальтулоза. В предпочтительном варианте осуществления антиоксидант выбирается из цистеина и ацетилцистеина. Цистеин предпочтительно представляет собой цистеин гидрохлорид. Ацетилцистеин или цистеин гидрохлорид предпочтительно представляет собой моногидрат. Под термином "(ацетил)цистеин", как используется в настоящем документе, подразумевается ацетилцистеин и/или цистеин. Ацетилцистеин или цистеин в качестве антиоксиданта подавляет генерирование неизвестных продуктов деградации парацетамола посредством окисления. Несмотря на риск того, что их использование будет давать желтые растворы, они являются предпочтительными, поскольку они могут уменьшить риск появления токсичности парацетамола.

В случае, когда используют технологию с применением теплой воды, температуру композиции понижают до 40°C или ниже перед добавлением цистеина или ацетилцистеина. Охлаждение может осуществляться при механическом встряхивании, например, при перемешивании. Антиоксидант добавляют при температуре самое большее 40°C для предотвращения деградации ацетилцистеина или цистеина при повышенных температурах. Водный раствор, содержащий ибупрофен и парацетамол, затем охлаждается до температуры самое большее 40°C, предпочтительно, до 39°C или 38°C, 37°C, 36°C или 35°C, перед добавлением ацетилцистеина или цистеина. Предпочтительно, добавление цистеина или ацетилцистеина к указанному водному растворителю не изменяет указанный pH, выводя его из диапазона от 6,3 до 7,3. В предпочтительном варианте осуществления, водная композиция имеет pH от 6,3 до 7,3 до и после добавления антиоксиданта. Предпочтительно, pH конечного продукта представляет собой примерно 6,6.

В предпочтительном варианте осуществления способа и композиции по настоящему изобретению водный растворитель дополнительно содержит изотонический агент. Использование изотонического агента имеет то преимущество, что создается осмотическое давление в том же диапазоне, что и у физиологического солевого раствора. Изотонический агент, в

настоящем документе, может представлять собой полиол, сахар, линейный или циклический глюцитол, имеющий от 2 до 10 атомов углерода, выбранный из маннитола, сорбитола, инозитола, глюкозы и глицерола. Предпочтительный изотонический агент представляет собой маннитол.

Массовое отношение (масс/масс) изотонического агента к парацетамолу, например, маннитол:парацетамол, предпочтительно составляет от 2 до 6:1, более предпочтительно, от 3 до 5:1, наиболее предпочтительно, оно составляет примерно 4:1. Предпочтительно изотонический агент добавляют к водному раствору, предпочтительно, к воде, перед добавлением ибупрофена и парацетамола.

В предпочтительном варианте осуществления, регуляторы pH, используемые в способе в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой гидроксид натрия - соль динатрий фосфат и ацетилцистеин или цистеин.

В предпочтительном варианте осуществления конечный pH препарата составляет от 6,3 до 7,3. Предпочтительно, конечный pH составляет от 6,4 до 6,9, более предпочтительно, от 6,5 до 6,8. В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению получаемая водная композиция имеет pH примерно 6,6. Предпочтительно, pH составляет от 6,3 до 7,3 после хранения в упакованном виде, по меньшей мере, шести месяцев.

После завершения добавлений, реакционную емкость закрывают, и воздух, остающийся в верхней части емкости, сжимается с помощью инертного газа, такого как азот, вводимого из верхней части емкости. Предпочтительно, давление составляет 1-1,5 бар. После введения инертного газа, осуществляется перемешивание.

Предпочтительно, массовое отношение (масс/масс) цистеина гидрохлорида к парацетамолу составляет от 0,010 до 0,040:1, предпочтительно, от 0,020 до 0,030:1, предпочтительно, оно составляет 0,025:1.

Предпочтительно, массовое отношение (масс/масс) ацетилцистеина или цистеина гидрохлорида к ибупрофену составляет от 0,20 до 0,40:1, предпочтительно, от 0,10 до 0,20:1, более предпочтительно, оно составляет 0,08:1.

Например, в препарате и способе, как определено в настоящем документе, (ацетил)цистеин гидрохлорид может присутствовать в конечном препарате в количестве, предпочтительно, находящемся в пределах между 0,015% и 0,05%, более предпочтительно, оно составляет примерно 0,025% (масс/объем).

Полученный раствор может фильтроваться, например, с помощью фильтровальной установки.

Как и во время перемешивания, контакт с кислородом или поступление кислорода в водный раствор во время заполнения/упаковки и/или хранения предпочтительно исключается.

Предпочтительно, контейнеры, такие как флаконы, для приема раствора парацетамола-ибупрофена промывают теплой водой перед заполнением. В частности, контейнеры могут промываться водой для инъекций при температуре 75°C-100°C. Эта вода имеет низкое содержание растворенного кислорода. Она является особенно пригодной для использования при извлечении кислорода из контейнера и для уменьшения содержания кислорода в нем.

На следующей стадии, промытые контейнеры могут сушиться. Предпочтительно, сушку осуществляют с помощью сухого воздуха. Сухой воздух с низким содержанием влажности, опять же, сводит к минимуму повторное поглощение кислорода упаковкой, а после этого, раствором парацетамола-ибупрофена.

После сушки, промытые и/или высушенные контейнеры могут промываться азотом. Предпочтительно, используется азот с низким содержанием кислорода.

После предварительной обработки контейнеров, указанные контейнеры заполняются раствором ибупрофена/парацетамола.

Процедура смешивания предпочтительно дает водный раствор ибупрофена/парацетамола перед заполнением/упаковкой с содержанием растворенного кислорода ниже 2,0 м.д., более предпочтительно, ниже 1,0 м.д., еще более предпочтительно, ниже 0,8 м.д., наиболее предпочтительно, ниже 0,5 м.д.; как правило, оно составляет примерно 0,4 м.д..

В предпочтительном варианте осуществления, раствор парацетамола-ибупрофена, приготовленный в соответствии со

способом по настоящему изобретению, имеет содержание растворенного кислорода равное или меньшее, чем 0,8 м.д. во время заполнения.

Предпочтительно, контейнеры герметизируют в вакууме; предпочтительно, указанный вакуум находится в пределах между 450 мбар и примерно 1 бар.

Затем контейнеры герметизируют, например, посредством закрывания пробкой, герметизации в вакууме и обеспечения крышки на резьбе, покрывающей пробку.

Эти бутылки могут впоследствии термически стерилизоваться, например, в течение 15 минут при 121°C.

В предпочтительном варианте осуществления, способ в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает в указанном порядке стадии:

- промывки указанных контейнеров водой для инъекций при температуре от 75°C до 100°C,
- сушки указанных промытых контейнеров сухим воздухом,
- промывки указанных промытых контейнеров азотом,
- заполнения указанного промытого азотом контейнера водным раствором ибупрофена/парацетамола,
- герметизации указанного контейнера в вакууме, предпочтительно, в пределах между 450 мбар и примерно 1 бар.

В более предпочтительном варианте осуществления, указанный герметизированный в вакууме контейнер с продуктом содержит пробку, изготовленную из эластичного материала, покрытую крышкой на резьбе.

В предпочтительном варианте осуществления указанный эластичный материал пробки представляет собой каучук, предпочтительно, бутиловый каучук или галогенбутиловый каучук. Эти типы каучука имеют низкий коэффициент прохождения кислорода. Предпочтительно, пробка герметизируется с помощью алюминиевых крышек на резьбе. Предпочтительно, указанный флакон закрывается пробкой из (галоген)бутилового каучука, предпочтительно, из бромбутилового каучука, и герметизируется с помощью алюминиевых крышек.

Предпочтительно контейнер, используемый для получения продукта в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения, представляет собой флакон; предпочтительно, это флакон из бесцветного стекла, type II, Eur. Ph. 3.2.1.

В предпочтительном варианте осуществления в соответствии с настоящим изобретением закрытый контейнер с продуктом имеет внутри пониженное давление. Предпочтительно, давление понижается, чтобы сделать возможным добавление растворителя для инъекций в закрытую систему, например, посредством проникновения через оболочку с помощью иглы. Предпочтительно, пониженное давление находится в пределах между 450 мбар и примерно 1 бар.

В предпочтительном варианте осуществления контейнер содержит флакон с системой блоубэк внутри фланца. Блоубэк улучшает прилегание пробки и устраняет то, что пробка выскальзывает из флакона. Фланец флакона и размеры пробки выбираются таким образом, чтобы гарантировать хорошее прилегание пробки во время закрывания пробкой и герметизации. Является предпочтительным иметь систему блоубэк с размерами, которые соответствуют размеру горлышка, для создания достаточной герметизирующей поверхности между флаконом и пробкой с целью удерживания вакуума во флаконе настолько долго, насколько это возможно.

Предпочтительно, система контейнера/оболочки имеет систему блоубэк; в особенности, когда прикладывается пониженное давление. По сравнению с системами, не имеющими системы блоубэк, системы с системой блоубэк закрываются очень плотно, и риск поступления воздуха и, таким образом, окисления может быть понижен.

Препарат в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения может, как правило, быть приготовлен следующим образом. Сначала, точные количества препарата изотонического агента (маннитола), натрия ибупрофена и хлористоводородной кислоты, в таком количестве, чтобы получить рН от 6,3 до 7,3, добавляют в реакционную емкость. Необязательно могут присутствовать один или несколько других смешиваемых с

водой растворителей и/или одно или несколько поверхностно-активных веществ. Затем, в качестве растворителя, подается вода для инъекций при температуре в пределах между 65°C и 98°C. Реакционная емкость закрывается, и воздух, остающийся в верхней части емкости, сжимается посредством введения азота, отфильтрованного на 0,22 мкм фильтре в верхней части емкости. Затем компоненты растворяются посредством перемешивания. После прекращения перемешивания, реакционную емкость быстро открывают, и быстро добавляют парацетамол. В этот момент процедуру осуществляют без перемешивания для уменьшения поступления воздуха. Затем реакционную емкость закрывают. Воздух мало растворяется в воде, когда она находится при температуре больше чем 60°C.

Оставшийся воздух в верхней части емкости сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре, поступающего из верхней части емкости, предпочтительно, при 1-1,5 бар, затем осуществляют перемешивание. Раствор охлаждается до температуры самое большее 40°C. После охлаждения, реакционную емкость быстро открывают, и быстро добавляют точные количества гидроксида натрия и динатрия фосфата для препарата, с целью получения рН 6,3-7,3, и реакционную емкость закрывают. Оставшийся воздух в верхней части емкости сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре, поступающего из верхней части емкости, предпочтительно, при давлении 1-1,5 бар, затем осуществляют перемешивание. Реакционную емкость быстро открывают, и быстро добавляют цистеин или ацетилцистеин, и реакционную емкость снова закрывают. Воздух, остающийся в верхней части емкости, сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре, поступающего из верхней части емкости, предпочтительно, при 1-1,5 бар, затем осуществляют перемешивание. Используемый азот фильтруют перед его введением на 0,22-мкм фильтре.

Во втором аспекте настоящее изобретение предлагает водную композицию, содержащую ибупрофен и парацетамол, где рН указанной композиции составляет от 6,3 до 7,3.

Более конкретно, водная композиция, содержащая 2,8-3,2 мг ибупрофена, 9,8-10,2 мг парацетамола и цистеина на мл указанной композиции, предпочтительно, приготовленная в соответствии со способом описанным ранее, отличается тем, что рН указанной композиции составляет от 6,3 до 7,3.

Автор настоящего изобретения обнаружил, что указанный диапазон рН неожиданно делает возможным удерживание сочетания ибупрофена и парацетамола в водном растворе, при этом одновременно уменьшается преципитация ибупрофена и деградация парацетамола.

Предпочтительно, водный растворитель содержит воду и изотонический агент. В более предпочтительном варианте осуществления указанный изотонический агент представляет собой маннитол.

Могут присутствовать дополнительные фармацевтически приемлемые наполнители. Однако в предпочтительном варианте осуществления, присутствующих дополнительных наполнителей нет.

Предпочтительно, водный раствор имеет осмоляльность в пределах между 285 и 320 мОсмоль/л, как определяется по понижению температуры замерзания, в соответствии с USP 788.

В предпочтительном варианте осуществления, указанная композиция имеет стабильность при хранении, по меньшей мере, 6 месяцев, предпочтительно, по меньшей мере, 9 месяцев, более предпочтительно, по меньшей мере, 12 месяцев, наиболее предпочтительно, 24 месяцев, по отношению к содержанию парацетамола/ибупрофена, как измерено с помощью ВЭЖХ в соответствии с European Pharmacopeia 2.2.29 и USP 621.

В предпочтительном варианте осуществления, количество (ацетил)цистеина в композиции при осуществлении ее приготовления составляет, по меньшей мере, 80%, предпочтительно, по меньшей мере, 85%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 90%, от начального добавляемого количества.

В предпочтительном варианте осуществления, содержание (ацетил)цистеина гидрохлорида составляет, по меньшей мере, 40% от начального добавляемого количества, предпочтительно, по меньшей мере, 50%, предпочтительно, по меньшей мере, 75%, в

течение хранения в упакованном виде раствора ибупрофена/парацетамола. Низкое расхождение (ацетил)цистеина является показателем низкого экспонирования для кислорода во время периода хранения.

В другом варианте осуществления, указанная композиция предназначена для использования в качестве лекарственного препарата. Особенно важным для ее пригодности для использования в фармацевтической и медицинской области является рН композиции.

В более предпочтительном варианте осуществления, указанная композиция предназначена для использования при лечении боли и/или воспаления.

Ее рН делает композицию особенно пригодной при введении посредством внутривенной инъекции. В наиболее предпочтительном варианте осуществления указанная композиция предназначена для введения посредством внутривенной инъекции.

Растворы, полученные таким образом, могут распределяться в готовых для использования герметично закрытых пробкой или герметизированных мешках, пакетиках или бутылках.

В третьем аспекте настоящее изобретение предлагает устройство, содержащее композицию в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения для доставки указанной водной композиции посредством инъекции или вливания.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное устройство содержит

- по меньшей мере, первый и второй резервуар, где ибупрофен содержится в первом резервуаре, а парацетамол содержится во втором резервуаре, и

- зону смешивания для объединения указанного парацетамола и указанного ибупрофена перед доставкой,

оно отличается тем, что указанное сочетание представляет собой композицию в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления, указанный первый и второй резервуар отделены друг от друга с помощью временных средств разделения. При соединении резервуаров посредством

удаления или открывания средств разделения, резервуары используются в качестве зоны смешивания.

Это дает то преимущество, что различные компоненты могут приготавливаться в условиях наиболее стабильного хранения для каждого компонента. Это делает возможным отдельное хранение всего количества парацетамола, при наиболее благоприятном для него значении рН, и всего количества ибупрофена, отдельно, при наиболее благоприятном для него значении рН. Альтернативно, это делает возможным хранение водного растворителя отдельно от всего количества парацетамола или ибупрофена. Непосредственно перед введением композиции пациенту, временные средства герметизации удаляются или открываются, и различные компоненты могут смешиваться вместе.

Термин "устройство" относится к медицинскому устройству для парентерального введения композиции, предпочтительно, для внутривенного введения жидкой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления, устройство для инъекций имеет форму шприца.

Оно имеет то преимущество, что медицинский работник знает, как использовать указанное устройство для инъекций.

В предпочтительном варианте осуществления, устройство для инъекций имеет форму инфузионного мешка.

Оно имеет то преимущество, что можно вводить пациенту большие объемы и, следовательно, могут вводиться количества ибупрофена и парацетамола большие, чем с помощью шприца. Скорость введения может контролироваться таким образом, что может достигаться введение в течение продолжительного периода времени.

Термин "временные средства герметизации" относится к средствам для предотвращения протекания текучих сред из одного резервуара в другой или для предотвращения вытекания текучих сред из резервуара в зону смешивания. Эти средства могут разрываться, открываться или удаляться, таким путем текучие среды могут протекать из указанных резервуаров. Средства герметизации могут разрываться, открываться или удаляться

обратимо или необратимо. Средства герметизации могут представлять собой кран, клапан, разрываемый выступ или ослабленную часть в перегородке между резервуарами или зоной смешивания.

В предпочтительном варианте осуществления, водный растворитель разделяется между различными резервуарами и может иметь различные значения рН в каждом резервуаре.

В предпочтительном варианте осуществления, рН растворов в указанных, по меньшей мере, двух резервуарах являются различными, предпочтительно, с различием от 1,0 до 2,0 единиц рН. Это соответствует, например, раствору парацетамола в одном из резервуаров с рН 5,8-6,0, и раствору ибупрофена с рН 7,0-8,0 в другом резервуаре.

Это имеет то преимущество, что один резервуар может удерживать ибупрофен при его наиболее стабильном значении рН, а другой резервуар может удерживать парацетамол при его наиболее стабильном значении рН.

В предпочтительном варианте осуществления, устройство для инъекций содержит в первом резервуаре указанный ибупрофен, солюбилизированный в воде при рН 7,0-8,0.

Это имеет то преимущество, что ибупрофен уже солюбилизирован, так что при введении не требуется тратить время на солюбилизацию всего количества ибупрофена. рН, при котором ибупрофен солюбилизуется, представляет собой рН, при котором раствор ибупрофена является наиболее стабильным, это означает, что происходит разложение только самого малого количества ибупрофена. Это делает возможным, чтобы раствор ибупрофена хранился, предпочтительно, по меньшей мере, один год, более предпочтительно, по меньшей мере, 2 года.

В предпочтительном варианте осуществления, устройство для инъекций содержит во втором резервуаре указанный парацетамол, солюбилизированный в водном растворителе, при рН от 5,5 до 6,0.

Это имеет то преимущество, что парацетамол уже солюбилизирован, так что при введении не требуется тратить время на солюбилизацию всего количества парацетамола. рН, при котором солюбилизирован парацетамол, представляет собой рН, при котором

раствор парацетамола является наиболее стабильным, это означает, что происходит деградация самого малого количества парацетамола. Это делает возможным хранение раствора парацетамола, предпочтительно, в течение, по меньшей мере, шести месяцев, более предпочтительно, в течение одного года, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 2 лет.

В предпочтительном варианте осуществления, устройство для инъекций содержит зону смешивания, с разделением, временно или необратимо, текучих сред в указанных резервуарах. Зона смешивания предпочтительно разделяет текучие среды в указанных резервуарах с помощью временных средств герметизации.

Это имеет то преимущество, что только условия зоны смешивания являются неблагоприятными для длительного хранения. Композиция будет присутствовать в зоне смешивания только в течение короткого времени перед введением. Это время является слишком коротким для того, чтобы один из компонентов композиции разложился.

В более предпочтительном варианте осуществления, один из резервуаров или оба резервуара превращаются в зону смешивания после удаления временных средств герметизации.

Это имеет преимущество, что не должны предусматриваться никакие пустые объемы. Пустые объемы имеют тот недостаток, что они могут заполняться воздухом, и должны предприниматься предосторожности для того, чтобы воздух не попал в кровоток при введении.

pH зоны смешивания составляет 6,3-7,3. Автор показал, что это представляет собой оптимальный диапазон pH для удерживания в растворе, как ибупрофена, так и парацетамола, с точки зрения стабильности.

В предпочтительном варианте осуществления, предусматривается устройство со средствами для инъекции, и средства для инъекции представляет собой иглу для подкожных инъекций или соединительный узел для иглы для подкожных инъекций, катетер или капельную клизму.

Это имеет то преимущество, что устройство для инъекций может быть встроено в обычную медицинскую практику.

В другом аспекте настоящего изобретения, предусматривается композиция в двухкамерном устройстве, предпочтительно, в устройстве для инъекций.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное устройство для инъекций снабжается композицией в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения. Предпочтительно, оно содержит первый и второй резервуар, где ибупрофен в количестве, обеспечивающем от 2,8 до 3,2 мг ибупрофена на мл указанной композиции, содержится в одном из резервуаров, а парацетамол в количестве, обеспечивающем от 9,8 до 10,2 мг парацетамола на мл указанной композиции, содержится в другом резервуаре, оно отличается тем, что рН указанной композиции, когда содержание обоих резервуаров смешивается, составляет от 6,3 до 7,3.

В предпочтительном варианте осуществления, указанное устройство для инъекций снабжено композицией в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения, оно содержит первой и второй резервуар, где от 2,8 до 3,2 мг ибупрофена на мл указанной композиции содержится в одном из резервуаров, и от 9,8 до 10,2 мг парацетамола на мл указанной композиции содержится в другом резервуаре, оно отличается тем, что рН указанной композиции, когда содержание обоих резервуаров смешивается, составляет от 6,3 до 7,3.

В предпочтительном варианте осуществления, устройство для инъекций содержит первый и второй резервуар, этот первый резервуар имеет первый открытый край, с помощью которого второй резервуар может устанавливаться с возможностью скольжения в первом резервуаре, этот первый резервуар имеет второй край, расположенный напротив первого края, и на нем располагаться игла для инъекций, этот второй резервуар содержит основную поверхность, которая соединена с выходом, где на выходе располагается выступ, который в установленном состоянии устройства для инъекций простирается из основной поверхности в направлении второго края, этот выступ располагается с возможностью его отрыва на основной поверхности второго

резервуара, так что, когда выступ достигает второго края, он отламывается, открывая выход второго резервуара.

Такое устройство для инъекций отличается тем, что выступ устанавливается на выходе, и в установленном состоянии устройства для инъекций, он простирается из основной поверхности в направлении второго края, этот выступ устанавливается с возможностью отрыва на основной поверхности второго резервуара, так что, когда выступ достигает второго края, он отламывается, открывая выход второго резервуара. Поскольку выступ располагается на основной поверхности второго резервуара и отламывается при достижении второго края, он не образует препятствия для вытекания медицинского препарата из первого резервуара. Следовательно, опорожнение первого резервуара является оптимальным. Поскольку, в дополнение к этому, располагается выступ на выходе второго резервуара, на основной поверхности, все это может иметь место одновременно с изготовлением устройства для инъекций без дополнительных стадий при инъекционном формовании второго резервуара. Устройство для инъекций является дешевым при изготовлении.

Соответствующие устройства, в частности, шприцы, для использования по настоящему изобретению, описаны, например, в ВЕ1020614.

Настоящее изобретение описывается более подробно в примерах, ниже, которые приводятся в качестве неограничивающих иллюстраций. В этих примерах, температура представляет собой комнатную температуру или выражается в градусах Цельсия, и давление представляет собой атмосферное давление. Вода и все используемые реагенты имеют качество пригодное для инъекций.

Кроме того, все примеры составляют неотъемлемую часть настоящего изобретения, как и любая характеристика описания, включая примеры, которая выглядит новой по сравнению с предыдущим уровнем техники, скорее в форме общей характеристики, чем конкретной характеристики примера.

Примеры

В дальнейшем, примеры предназначаются для дополнительного пояснения настоящего изобретения, и они ни в коем случае не предназначаются для ограничения рамок настоящего изобретения.

1. Приготовление жидких фармацевтических препаратов в соответствии с настоящим изобретением

Препараты приготавливают посредством смешивания изотонического агента (маннитола), ибупрофена, хлористоводородной кислоты, воды для инъекций, парацетамола и ацетилцистеина или цистеина, и pH устанавливается при 6,3-7,3 с помощью хлористоводородной кислоты, гидроксида натрия и динатрия фосфата. После приготовления композиции, следует фильтрование и заполнение стеклянных флаконов или бутылок. Фильтрование раствора имеет место при температуре ниже 40°C. Эти емкости стерилизуют в течение 15 минут при 121°C.

Соответствующие стадии изготовления осуществляются быстро и без каких-либо ненужных перерывов, чтобы исключить поступление воздуха в емкость для смешивания, и чтобы поддерживать раствор при необходимых температурах, то есть между 65°C и 98°C, для стадий смешивания, до того, как добавляют ацетилцистеин или цистеин; и ниже 40°C, в части с добавлением ацетилцистеина или цистеина.

Воздух в реакционной емкости сжимается из верхней части емкости посредством давления азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре. Давление азота, прикладываемое к раствору в емкости для смешивания, продавлиывает раствор через фильтр.

Наконец, заполненные флаконы стерилизуют при 121°C в течение 15 минут.

Таблица 1: Препарат 1

Наименование ингредиента	Формула стандартной единичной дозы 100 мл	Формула на 1 мл
Натрий ибупрофен	Эквивалент 300 мг ибупрофена	Эквивалент 3 мг ибупрофена
Парацетамол	1,0 г	10 мг
Маннитол	3,2850 г	32,850 мг
Хлористоводородная кислота	До установления pH=6,6	До установления pH=6,6
Цистеин гидрохлорид	25,0 мг	0,25 мг

моногидрат		
Динатрий фосфат дигидрат	13,0 мг	0,13 мг
Гидроксид натрия	До установления рН=6,6	До установления рН=6,6
Вода для инъекций	по потребности, до 100,0 мл	по потребности, до 1,0 мл
Азот с низким содержанием кислорода	по потребности	по потребности

2. Приготовление альтернативного жидкого фармацевтического препарата в соответствии с настоящим изобретением

Альтернативный препарат приготавливают в соответствии со способом, описанным в Примере 1.

Таблица 2: Препарат 2

Наименование ингредиента	Формула стандартной единичной дозы 100 мл	Формула на 1 мл
Натрий ибупрофен	Эквивалент 300 мг ибупрофена	Эквивалент 3 мг ибупрофена
Парацетамол	1,0 г	10 мг
Маннитол	3,2850 г	32,850 мг
Хлористоводородная кислота, 1М/гидроксид натрия, 1М	До установления рН=6,4	До установления рН=6,4
Цистеин гидрохлорид моногидрат	25,0 мг	0,25 мг
Динатрий фосфат дигидрат	15,0 мг	0,15 мг
Вода для инъекций	по потребности, до 100,0 мл	по потребности, до 1,0 мл
Азот с низким содержанием кислорода	по потребности	по потребности

3. Данные по стабильности хранения

Сочетанный продукт ибупрофен/парацетамол приготавливают следующим образом:

В смесительный танк добавляют маннитол, ибупрофен, 0,1 н хлористоводородную кислоту для получения рН от 6,3 до 7,3 и воду для инъекций (WFI) при температуре выше 75°C. Количество хлористоводородной кислоты, которая должна добавляться, вычисляют заранее, и оно является таким, чтобы поддерживалось желаемое значение рН 6,3-7,3. Емкость для смешивания закрывается, и воздух, остающийся в верхней части емкости, сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре,

поступающего из верхней части, при 1-1,5 бар, с последующим перемешиванием.

Емкость для смешивания быстро открывают, и быстро добавляют парацетамол без перемешивания. Емкость для смешивания закрывают, и остающийся воздух в верхней части емкости сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре, поступающего из верхней части емкости, при 1-1,5 бар, с последующим перемешиванием.

Раствор охлаждают до температуры ниже 40°C. Когда эта температура достигается, емкость для смешивания быстро открывают, и быстро добавляют 0,1 н гидроксид натрия и динатрий фосфат без перемешивания. Емкость для смешивания закрывают, и воздух, остающийся в верхней части емкости, сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре, поступающего из верхней части емкости, при 1-1,5 бар, с последующим перемешиванием.

Количества гидроксида натрия и динатрия фосфата, которые должны добавляться, вычисляются заранее, и они являются такими, чтобы желаемые значения pH поддерживались при 6,3-7,3 после добавления цистеина.

Емкость для смешивания быстро открывают, и быстро добавляют ацетилцистеин или цистеин без перемешивания. Емкость для смешивания закрывают, и воздух, остающийся в верхней части емкости, сжимается с помощью азота, отфильтрованного на 0,22-мкм фильтре, поступающего из верхней части емкости, при 1-1,5 бар, с последующим перемешиванием.

Образцы хранятся и анализируются через заданные интервалы времени. Результаты для растворов с pH 6,6, хранящихся при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и при относительной влажности $40\pm 5\%$, приведены в Таблице 8. Результаты для растворов с pH 7,0, хранящихся при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и при относительной влажности $40\pm 5\%$, приводятся в Таблице 9. Дополнительные результаты исследования стабильности при хранении на образцах, приготовленных, как описано ранее, приводятся в Таблице 10. Эти образцы выдерживают при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и при относительной влажности $40\pm 5\%$.

Результаты для растворов с рН 6,4, хранящихся при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и при относительной влажности $60\pm 5\%$, приведены в Таблице 11.

Осуществляют ряд анализов на образце. Внешний вид раствора определяют посредством визуальной инспекции в соответствии с USP 641, значения рН определяют с использованием потенциометрии с использованием USP 791, пожелтение определяют, следуя Eur. Ph 2.2.2 point depression USP 785, невидимые частицы оценивают методом счета частиц в режиме светотени, USP 788, цистеин·HCl·H₂O, ибупрофен и ацетаминофен идентифицируют с использованием жидкостной хроматографии, USP 621. Содержание ацетаминофена определяют с помощью ВЭЖХ, Eur. Ph. 2.2.29, 0049. Содержание ибупрофена и количество цистеина HCl·H₂O определяют с помощью жидкостной хроматографии USP 621. Примеси ацетаминофена определяют с использованием Eur. Ph 2.2.29, 0049. Примеси ибупрофена определяют с использованием Eur. Ph 2.2.29.

Из данных в обеих таблицах можно увидеть, что обеспечивается прозрачный жидкий раствор. Этот физический внешний вид получают даже через двенадцать, и более, месяцев хранения. Содержание цистеина остается высоким и по существу стабильным во времени. Уровни примесей являются очень низкими, как для парацетамола, так и для ибупрофена, несмотря на то, что рН считается неподходящим для активных соединений, когда они представлены по отдельности.

Результаты исследований стабильности при хранении показывают, что для данного продукта, время хранения в упакованном виде в течение двух лет является возможным. Можно сделать вывод, что настоящее изобретение предлагает стабильные сочетанные продукты ибупрофена/парацетамола с рН 6,3–7,3.

4. Совместимость

Для исследования совместимости ибупрофена и парацетамола в сочетании осуществляют следующий эксперимент.

рН 8,80 для 3,85 мг/мл раствора натрия ибупрофена·2H₂O, эквивалента 3 мг/мл ибупрофена, в воде, постепенно понижают, и отсутствие или присутствие преципитации наблюдают в качестве

показателя растворимости/совместимости. Результаты регистрируются и приводятся в Таблице 3. Преципитация ибупрофена наблюдается только при pH равном 5,75. Растворы ибупрофена хранят в течение 1 месяца при 25°C. Они опять же не демонстрируют признаков преципитации. Результаты приведены в Таблице 4. Растворы ибупрофена при pH 6 демонстрируют преципитацию, в то время как в растворах ибупрофена при pH 6,2, преципитация отсутствует.

Таблица 3: Растворение натрия ибупрофена·2H₂O самого по себе в воде

pH	3	4	5	5,5	5,8	6	6,2	6,4	6,6	6,8	7	7,5
Растворение	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Таблица 4: Растворение натрия ибупрофена·2H₂O в воде после 1-месячного хранения при 25°C

pH	5,8	6	6,2	6,4	6,6	6,8	7	7,5
Растворение	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да

В дополнительном эксперименте, растворение натрия ибупрофена·2H₂O изучают в сочетании с парацетамолом при концентрации 10 мг парацетамола на литр. Результаты при различных значениях pH приведены в Таблице 5. Результаты после одномесечного хранения при 25°C приведены в Таблице 6.

Таблица 5: Растворение натрия ибупрофена·2H₂O в препарате 3 мг/мл парацетамола и 10 мг/мл ибупрофена

pH	6,2	6,3	6,4	6,6	7
Растворение	Да	Да	Да	Да	Да

Таблица 6: Растворение натрия ибупрофен·2H₂O в препарате парацетамол-ибупрофен - 1 месяц

pH	6,2	6,3	6,4	6,6	7
Растворение	Нет	Да	Да	Да	Да

Таблица 7: Растворение натрия ибупрофена·2H₂O в препарате парацетамол-бупрофен - 6 месяцев, 25°C

pH	6,3	6,4	6,6	7
Растворение	Да	Да	Да	Да

Количество парацетамола исследуют в различных временных точках и для различных значений pH. Данные показывают, что минимальная дегградация парацетамола происходит в диапазоне pH 6,3-7,3.

Из приведенного выше, можно сделать вывод, что сочетание ибупрофена и парацетамола является стабильным в диапазоне pH 6,3-7,3.

5. Устройство для инъекций

Фигура 1 изображает несколько различных вариантов осуществления а-е, в соответствии с настоящим изобретением, устройств для инъекции в форме инфузионного мешка 1. Фиг.1а показывает инфузионный мешок 1 в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения, содержащий первый резервуар 2, удерживающий некоторое количество солюбилизованного ибупрофена 4 в части водного растворителя. Инфузионный мешок содержит также второй резервуар 3, удерживающий некоторое количество солюбилизованного парацетамола 5 в остальной части водного растворителя. Временные средства 8 герметизации отделяют эти резервуары 2 и 3 от зоны 9 смешивания. Средства 12 для инъекций соединены с зоной 9 смешивания, и регулятор 11 потока предусматривается между указанными средствами 12 для инъекции и указанной зоной 9 смешивания. Инфузионный мешок может подвешиваться с помощью средств 10 крепления. Фиг.1b показывает инфузионный мешок 1 в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения с похожей конструкцией, но с резервуарами 2 и 3, имеющими различные объемы. Фиг.1с показывает инфузионный мешок 1 без отдельной зоны смешивания, зона смешивания формируется с помощью резервуаров 2 и 3 после того, как временные средства 8 герметизации удаляются. Фиг.1d показывает инфузионный мешок 1 с зоной 9 смешивания, которая не находится внутри самого инфузионного мешка 1. Фиг.1е показывает инфузионный мешок 1 в соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения. Резервуар 3 содержит водный растворитель 6 с pH в пределах между 6,3 и 7,3, и резервуар 2 содержит некоторое

количество ибупрофена и некоторое количество парацетамола 7 в сухих условиях.

Любая другая примесь	<0,10%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01
Примеси в целом	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Примеси ибупрофена										
Примесь А	<0,1%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Примесь В	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Любая другая примесь	<0,10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000
Примеси в целом	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

Таблица 9: данные по стабильности хранения - 3 мг/мл ибупрофена и 10 мг/мл парацетамола с цистеином (рН 7,0, 25±2°C, относительная влажность 40±5%)

Анализ	Спецификация	Способ и № способа	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид раствора	Прозрачная жидкость	Визуальная инспекция.USP<641>	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость
Значение рН	Должно определяться	Потенциометрия.USP<791>	7,02	6,99	7,00	7,00
Пожелтение	≤ Y 6	Eur. Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Невидимые частицы	≥10 мкм: ≤6000 част./флакон	Светоблокирующие частицы	3425	2810	1142	795
	≥25 мкм: ≤600 част./флакон	Способ счета.USP<788>	37	10	3	5
Доставляемые объемы	> 100 мл	Измерение объема.USP<698>	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	103
Идентификация						
Цистеин HCl·H ₂ O	Одинаковое время удерживания	Жидкостная хроматография	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Ибупрофен	В качестве стандарта	USP<621>	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Ацетаминофен			Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание ацетаминофена согласно ВЭЖХ	95-105%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	97	98	97	95

Содержание ибупрофена согласно ВЭЖХ	95-105%	Жидкостная хроматография	99	100	99	97,00
Цистеин HCl·H ₂ O согласно ВЭЖХ	Min 60%	USP<621>	75%	72%	77%	83%
Ацетаминофен						
Примесь К (4-аминофенол)	<0,05%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,03
Примесь F (4-нитрофенол)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Любая другая примесь	<0,10%		0,01	0,01	0,01	0,01
Примеси в целом	<0,2%		0,2	0,2	0,1	0,2
Ибупрофен						
Примесь А	<0,1%	Eur. Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Примесь В	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Любая другая примесь	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Примеси в целом	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

Таблица 10: исследование стабильности при хранении - 3 мг/мл ибупрофена и 10 мг/мл парацетамола с цистеином (рН 6,6, 25±2°C, относительная влажность 40±5%)

Анализ	Спецификация	Способ и № способа	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид раствора	Прозрачная жидкость	Визуальная инспекция. USP<641>	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Значение рН	Должно определяться	Потенциометрия. USP<791>	6,96	6,95	7,02	7,00
Пожелтение	≤ Y 6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Невидимые частицы	≥10 мкм: ≤ 6000 част./флакон	Светоблокирующие частицы	3250	1690	2992	2407
	≥25 мкм: ≤ 600 част./флакон	Способ счета. USP<788>	33	0	3	15
Доставляемые объемы	> 100 мл	Измерение объема. USP<698>	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	102
Идентификация						
Цистеин HCl·H ₂ O	Одинаковое время удерживания	Жидкостная хроматография	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Ибупрофен	В качестве стандарта	USP<621>	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Ацетаминофен			Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Содержание ацетаминофена согласно ВЭЖХ	95-105%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	103	103	103	100
Содержание ибупрофена согласно ВЭЖХ	95-105%	Жидкостная хроматография	104	104	104	102
Цистеин HCl·H ₂ O согласно ВЭЖХ	Min 60%	USP<621>	90	85	90	91
Ацетаминофен						
Примесь К (4-аминофенол)	<0,05%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,02
Примесь F (4-	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00

нитрофенол)						
Любая другая примесь	<0,10%		0,00	0,00	0,02	0,03
Примеси в целом	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Ибупрофен						
Примесь А	<0,1%	Eur. Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Примесь В	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Любая другая примесь	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Примеси в целом	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

Таблица 11: исследование стабильности при хранении – 3 мг/мл ибупрофена и 10 мг/мл парацетамола с цистеином (рН 6,4, 25±2°С, относительная влажность 60±5%)

Анализ	Спецификация	Способ и № способа	При высвобождении	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Внешний вид раствора	Прозрачная жидкость	Визуальная инспекция. USP<631> Ph. Eur. 2.2.1	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость	Прозрачная жидкость
рН	6,3-7,3	Потенциометрия. USP<791> Eur. Ph 2.2.3; Eur. Ph 2.9.17	6,4	6,6	6,8	6,9	6,9	6,9
Пожелтение	≤ Y 6	Eur. Ph 2.2.2	< Y6	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5
Материал в виде частиц	≥10 мкм: ≤ 6000 част./флакон	Светоблокирующие частицы, счет	2331	1083	229	148	не сообщается	394
	≥25 мкм: ≤ 600 част./флакон	USP<788> Ph. Eur. 2.9.19	43	2	3	2	не сообщается	2
Идентификация								
Ибупрофен	Одинаковое время удерживания в качестве стандарта	USP<621> Ph. Eur. 2.2.29	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.
Ацетаминофен			Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.
Цистеин			Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.	Соответст.
Содержание ацетаминофена (ВЭЖХ)	95,0-105,0%	Eur. Ph 2.2.29; 0049	102,0%	100,4%	101,9%	100,7%	101,4%	99,9%
Содержание ибупрофена (ВЭЖХ)	95,0-105,0%	Жидкостная хроматография USP<621>	98,0%	99,7%	99,6%	98,7%	98,0%	100,2%
		Лабораторный метод -Ph. Eur. 2.2.29						

Цистеин гидрохлорид моногидрат (ВЭЖХ)	80–105% при высвобождении Min 40% (по удельной теплоемкости)	Жидкостная хроматография USP<621> Лабораторный метод – Ph. Eur. 2.2.29	84%	86%	84%	78,0%	77,2%	80,6%
Примеси ацетаминофена								
Примесь К (4- аминофенол)	$\leq 0,05\%$	Eur. Ph 2.2.29; 0049	0,020	0,021	0,020	0,025	0,028	0,030
Примесь F (4- нитрофенол)	$\leq 0,05\%$		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Любая другая примесь	$\leq 0,10\%$		0,017	0,013	0,019	0,010	0,017	0,011
Примеси в целом	$\leq 0,2\%$		0,037	0,035	0,039	0,035	0,045	0,041
Примеси ибупрофена								
Примесь А	$\leq 0,1\%$	Eur. Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Примесь В	$\leq 0,2\%$		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Любая другая примесь	$\leq 0,10\%$		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Примеси в целом	$\leq 0,2\%$		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ приготовления водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании, включающий стадии:

а) создания водного растворителя при рН 6,0-8,0, предпочтительно, при 6,2-7,5, более предпочтительно, при 6,3-7,3,

б) растворения в указанном водном растворителе ибупрофена и парацетамола,

с) если потребуется, доведения рН до 6,3-7,3,

д) получения при этом указанной водной композиции, содержащей ибупрофен и парацетамол в сочетании и имеющей рН 6,3-7,3.

2. Способ по п.1, в котором указанный водный растворитель имеет содержание растворенного кислорода ниже 2 м.д., оно может быть получено с использованием водного растворителя, имеющего температуру в пределах между 85°C и 99°C, и/или посредством барботирования инертного газа, такого как азот или аргон, через указанный растворитель.

3. Способ по любому из указанных выше пп.1-2, в котором рН водного растворителя на стадии а) составляет 6,3-6,5.

4. Способ по любому из указанных выше пп.1-3, в котором композиция содержит 2,8-3,2 мг ибупрофена и 9,8-10,2 мг парацетамола на мл указанной композиции.

5. Способ по любому из указанных выше пп.1-4, в котором композиция содержит антиоксидант; предпочтительно, указанный антиоксидант представляет собой цистеин или ацетилцистеин.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором водный растворитель содержит изотонический агент, предпочтительно, маннитол.

7. Водная композиция, содержащая ибупрофен и парацетамол, отличающаяся тем, что рН указанной композиции составляет 6,3-7,3.

8. Композиция по п.7, содержащая 2,8-3,2 мг ибупрофена и 9,8-10,2 мг парацетамола на мл указанной композиции;

предпочтительно, 3 мг ибупрофена и 10 мг парацетамола на мл указанной композиции.

9. Композиция по любому из пп.7-8, содержащая изотонический агент, предпочтительно, указанный изотонический агент представляет собой маннитол.

10. Композиция по любому из пп.7-9, в которой указанная композиция имеет стабильность при хранении, по меньшей мере, 6 месяцев, предпочтительно, 12 месяцев, более предпочтительно, 18 месяцев, наиболее предпочтительно, 18 месяцев.

11. Композиция по любому из пп.7-10, в которой указанная композиция имеет содержание растворенного кислорода ниже 2 м.д..

12. Композиция по любому из пп.7-11 для применения в качестве лекарственного препарата.

13. Композиция по любому из пп.7-12 для применения при лечении боли и/или воспаления; предпочтительно, для введения посредством внутривенной инъекции или вливания.

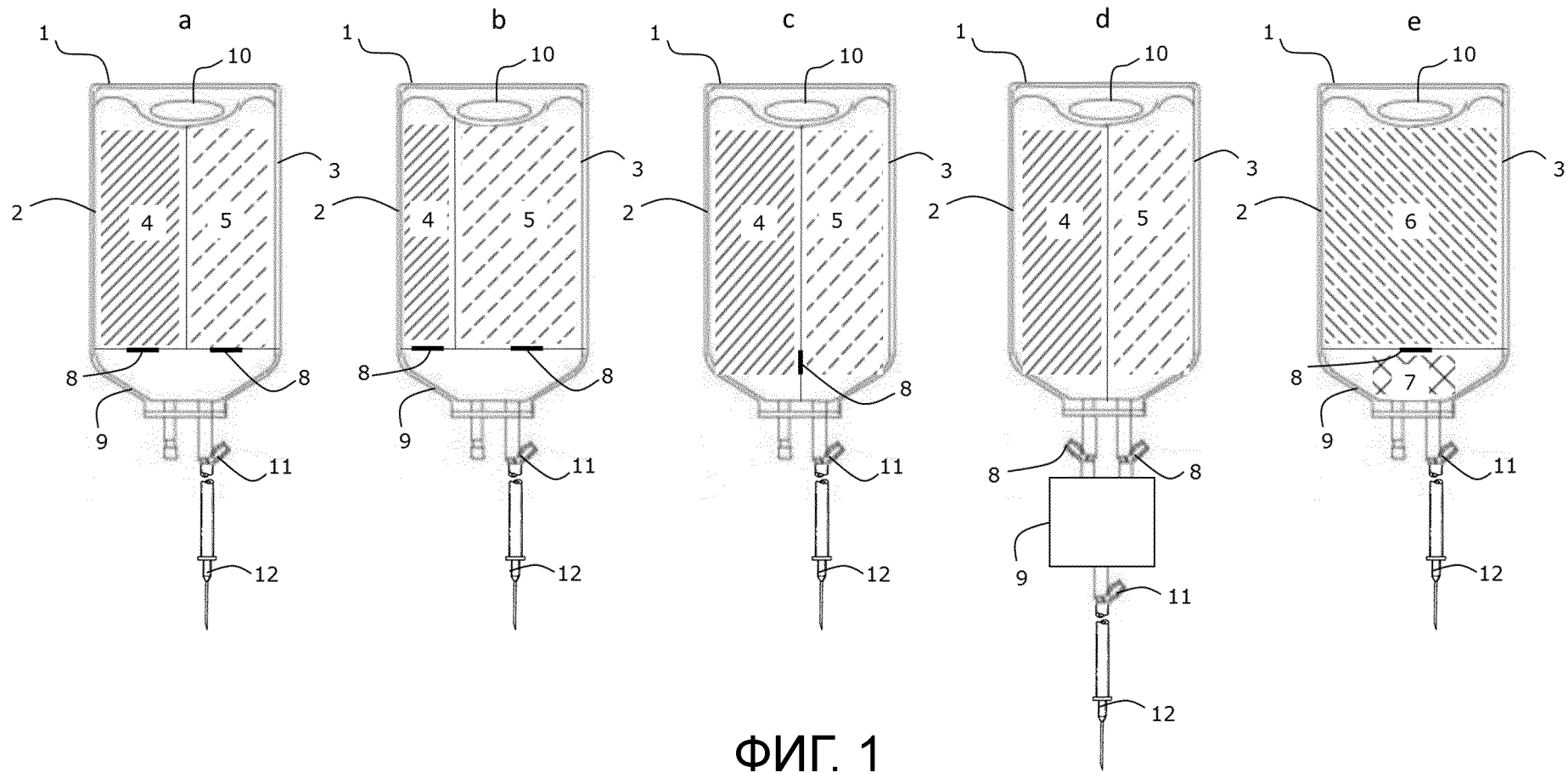
14. Устройство (1), содержащее композицию по любому из пп.8-13, для доставки указанной водной композиции посредством инъекции или вливания.

15. Устройство (1) по п.14, содержащее
- по меньшей мере, первый и второй резервуар (2,3), где ибупрофен содержится в первом резервуаре (2), а парацетамол содержится во втором резервуаре (3), и
- зону (9) смешивания для объединения указанного парацетамола и указанного ибупрофена перед доставкой,
отличающееся тем, что указанное сочетание представляет собой композицию по любому из пп.8-13.

16. Устройство (1) по п.14 или 15 в форме предварительно заполненного шприца, предпочтительно, многокамерного предварительно заполненного шприца.

17. Устройство (1) по п.14 или 15 в форме инфузионного мешка предпочтительно многокамерного инфузионного мешка.

По доверенности



ФИГ. 1