

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035079**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.04.24**

**(21)** Номер заявки  
**201591230**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.12.27**

**(51)** Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

---

**(54) КОМПОЗИЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА**

---

**(31)** **3704/MUM/2012**

**(32)** **2012.12.28**

**(33)** **IN**

**(43)** **2015.11.30**

**(86)** **PCT/IN2013/000805**

**(87)** **WO 2014/102824 2014.07.03**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ТЕМИС МЕДИКЭР ЛИМИТЕД (IN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Пател Динеш Шантилал, Пател  
Сачин Динеш, Курани Шашикант  
Прабхудас, Пател Мадхавлал  
Говиндлал (IN)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** M. MANCONI ET AL.: "Penetration enhancer-containing vesicles: Composition dependence of structural features and skin penetration ability", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, vol. 82, no. 2, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 352-359, XP055115170, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.06.Q15 Abstract page 353, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 2 paragraph [02.1] - paragraph [02.2]

WO-A2-2005027977  
WO-A2-2006126214  
US-A1-2008153914

---

**(57)** Изобретение относится к водной инъекционной композиции, содержащей диклофенак и его соль. В частности, настоящее изобретение относится к водной инъекционной композиции, содержащей 25-200 мг диклофенака или его соли и предназначенной для лечения или предотвращения боли и/или воспалительных состояний. Изобретение относится также к способу получения указанной композиции и к способу лечения или предотвращения боли и/или воспалительных состояний.

---

**B1**

**035079**

**035079**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к водной инъекционной композиции, содержащей диклофенак и его соль. В частности, настоящее изобретение относится к водной инъекционной композиции, содержащей 25-200 мг диклофенака или его соли и предназначенной для лечения или предотвращения боли и/или воспалительных состояний. Изобретение относится также к способу получения указанной композиции и к способу лечения или предотвращения боли и/или воспалительных состояний.

### **Уровень техники изобретения**

Диклофенак обладает структурными характеристиками соединений типа арилалкановых кислот и проявляет противовоспалительную, анальгезирующую и жаропонижающую активность. Диклофенак является уникальным средством среди нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), поскольку обладает механизмом действия по ингибированию системы циклооксигеназы арахидоновой кислоты, пути липоксигеназы, высвобождения арахидоновой кислоты, приводящего к уменьшению продуцированию простагландинов и тромбоксанов, лейкотриенов и снижению содержания арахидоновой кислоты, соответственно (Martindale, 2002).

Обе соли диклофенака, т.е. натриевая соль диклофенака и калиевая соль диклофенака, и подобные соли имеют почти одинаковые физико-химические свойства за исключением их молекулярных масс. Его можно также использовать и применять в виде соли диэтиламина, или соли диэтаноламина, или соли бета-диметиламиноэтанола.

Диклофенак является доступным в 120 различных странах и возможно является наиболее широко применяемым NSAID в мире, являясь 8-ым самым продаваемым лекарственным средством среди всех лекарственных средств.

Его применяют (в основном в виде натриевой соли и соли калия) для облегчения боли и воспаления при различных состояниях: нарушениях опорно-двигательного аппарата и суставов, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит и анкилозирующий спондилит, вокругсуставных нарушениях, таких как бурсит и тендинит, нарушениях мягких тканей, таких как растяжения и деформации, и других болезненных состояниях, таких как почечная колика, острая подагра, дисменорея, мигрень и состояниях после некоторых хирургических процедур. Его применяли также в некоторых странах для лечения старческого кератоза и лихорадки. Глазные капли натриевой соли диклофенака применяют для профилактики интраоперационного миоза во время удаления катаракты, для лечения воспаления после операции или случайной травмы и для облегчения признаков глазных болезней и симптомов сезонного аллергического конъюнктивита.

Обычная пероральная или ректальная доза натриевой соли диклофенака составляет от 75 до 150 мг ежедневно в виде дробных доз. В Великобритании максимальная доза, независимо от пути введения или показаний, составляет 150 мг ежедневно; однако, в США максимальная пероральная доза 200 мг ежедневно допускается при лечении ревматоидного артрита. Для перорального применения пригодными являются препараты с модифицированным высвобождением натриевой соли диклофенака. Диклофенак вводили также в эквивалентных пероральных дозах в виде свободной кислоты в таблетированных формах в виде диспергируемых препаратов для краткосрочного лечения вплоть до периода 3 месяцев. Диклофенак вводят также перорально в виде калиевой соли. Дозы калиевых солей применяют также при лечении мигрени при начальной дозе 50 мг, принимаемой при первых признаках приступа, дополнительную дозу 50 мг можно принимать спустя 2 часа, если симптомы сохраняются. При необходимости, дополнительные дозы можно применять спустя 2 ч, если симптомы сохраняются. Если необходимо, дополнительные дозы 50 мг можно применять каждые 4-6 ч до максимальной суточной дозы 200 мг.

Натриевую соль диклофенака натрия можно также вводить глубокой внутримышечной инъекцией в ягодичную мышцу при дозе 75 мг один раз в день или, при необходимости, при тяжелых состояниях 75 мг два раза в день. Натриевую соль диклофенака можно также вводить в виде непрерывной или периодической внутривенной инфузии в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе хлорида натрия (оба раствора предварительно забуферены бикарбонатом натрия) или в виде внутривенной инъекции болюса. Для лечения послеоперационной боли можно давать дозу 75 мг на протяжении от 30 до 120 мин или в виде инъекции болюса. Если необходимо, введение дозы можно повторить один раз после 4-6 ч. Для предотвращения послеоперационной боли в качестве начальной дозы 25-50 мг натриевой соли диклофенака можно вводить после операции на протяжении от 15 до 60 мин с последующим введением 5 мг/ч до максимума 150 мг ежедневно. Альтернативно, первоначальную дозу можно вводить в виде инъекции болюса на протяжении от 5 до 60 с с последующими дополнительными инъекциями до максимальной суточной дозы; если необходимо, введение можно повторять спустя 4-6 ч, хотя общая доза не должны превышать максимальную суточную дозу 150 мг. Максимальный период, рекомендованный для парентерального периода, составляет 2 дня. Натриевую соль диклофенака применяют также внутримышечно при почечной колике при дозе 75 мг, повторенной, если необходимо, однократно спустя 30 мин (Martindale, 36-е издание).

Введение инъекций натриевой соли диклофенака обычно ограничивается внутримышечным введением. Это ограничение возникло не как следствие профиля внутривенной безопасности, а главным образом вследствие физико-химических свойств данного лекарственного средства. Вследствие низкой рас-

творимости в воде натриевая соль диклофенака имеет особенно высокую тенденцию к кристаллизации из водных и органических растворов. Для физически стабильных растворов, содержащих по меньшей мере 25 мг/мл натриевой соли диклофенака, необходимо применять сильные солюбилизующие соразтворители, такие как макроголы и бензиловый спирт. Эти соразтворители имеют неблагоприятный профиль внутривенной безопасности и связаны с венозными осложнениями, высокой гемолитической и сенсibiliзирующей способностью (Reed, K.W. et al., J. Par. Sci. Technol. 39 (2) (1985) 64-68).

Кроме того, высокое значение pH продаваемого продукта диклофенака требует придания натриевой соли диклофенака растворимости, и гиперосмолярная природа препарата способствует появлению дискомфорта, который часто наблюдается в месте инъекции при внутримышечном введении.

Кроме того, известно, что использование эксципиентов, подобных пропиленгликолю, вызывает боль в месте инъекции.

Было приложено много усилий для модификации в препарате диклофенака. Имеется ряд документов, в которых указывается модификация в композиции диклофенака. Вследствие ограниченной растворимости натриевой соли диклофенака в воде, был предпринят ряд попыток для растворения указанной соли и затем применения для лечения различных патологических состояний млекопитающих.

В патенте США 4614741 описываются инъекционные препараты-депо, содержащие противовоспалительные агенты, подобные диклофенаку или натриевой соли диклофенака, которые были получены в 10-60% суспендирующих агентов, выбранных из группы, состоящей из бисколео, изопропилмиристата, этилолеата, касторового масла, кунжутного масла, арахисового масла, хлопкового масла, миндального масла, оливкового масла, копытного масла, нейтрализованного масла и кукурузного масла, и предназначенные для внутримышечного введения. Однако при использовании такого суспендирующего агента получают болезненный и вязкий инъекционный препарат, который вызывает отек и боль в месте инъекции.

В патенте США 4711906 описывается водный, стабильный, относительно концентрированный раствор диклофенака, который содержит смесь пропиленгликоля и полиэтиленгликоля в определенных количественных отношениях. Растворы предпочтительно содержат местный анестетик, такой как лидокаин, и восстанавливающий агент в качестве стабилизатора. Тем не менее, использование пропиленгликоля делает инъекцию болезненной, и для облегчения такого болезненного введения добавляют лидокаин.

В 2005/0238674 A1 США описываются стабильные инъекционные композиции для внутримышечного и внутривенного введения, содержащие либо (a) диклофенак или фармацевтически приемлемую соль диклофенака и циклодекстрин, либо (b) комплекс включения диклофенака или фармацевтически приемлемой соли диклофенака и циклодекстрина, или смесь (a) и (b). Растворы содержат диклофенак или соль диклофенака, циклодекстрин и антиоксидант, выбранный из моноиоглицерина или комбинации этилендиаминтетрауксусной кислоты и N-ацетилцистеина. Отмечают, что исключение циклодекстрина создает проблему у пациента с нарушенной почечной функцией.

В патенте США 5389681 описывается фармацевтическая композиция в форме стерилизуемого парентерального раствора, содержащего соль диклофенака и стабилизаторы, такие как этиллактат в сочетании с глутатином или N-ацетилцистеином. Глутатином является выбранное производное аминокислот, которое является очень дорогостоящим, в результате чего повышается базовая стоимость инъекции.

В патенте США 5283067 описывается лиофилизированный сухой препарат, подходящий для получения стабильной водной суспензии для парентерального введения соли диклофенака. Сухой препарат содержит фармацевтически приемлемую и микронизированную соль диклофенака и необязательно фармацевтически приемлемые вспомогательные средства.

В 2011/0275717 A1 США описывается фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль диклофенака, по меньшей мере один полиоксипропиленовый эфир гидроксизамещенной жирной кислоты, воду и необязательно соразтворитель. Данная композиция имеет ограничение при использовании производного жирной кислоты, и для получения ее требуются специальные носители.

В патенте США 5679660 A описывается способ получения инъекционной фармацевтической или ветеринарной композиции, которая содержит либо диклофенак, либо его соль и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин или комплекс включения диклофенака или его соли и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина с предпочтительной концентрацией диклофенака 25 мг/мл. Препарат для инъекции, приготовленный по данному способу, содержит 75 мг/3 мл диклофенака и может быть болезненным в виде внутримышечной лекарственной формы. Использование бета-циклодекстрина создает также проблему токсичности, которая всегда рассматривается при внутривенном введении.

В 20080153914 США описываются инъекционные препараты водорастворимых солей диклофенака в гликофуrolе. Однако гликофуrol известен как раздражитель ткани.

Из указанных выше подробностей очевидно, что препарат для инъекций диклофенака и его производство все же является сложной задачей. Существует постоянная потребность в композиции, которая является с медицинской точки зрения полезной, выгодной и экономичной. То же самое побудило авторов изобретения найти способ получения, который является простым и экономичным, в котором применяют дешевые эксципиенты, а полученный таким способом препарат является все же физиологически благоприятным для пациентов, не вызывая никакого дискомфорта.

### Задачи изобретения

Задачей изобретения является предоставление экономичной, но тем не менее физиологически эффективной композиции, содержащей диклофенак или его соли.

Другой задачей изобретения является предоставление композиции, содержащей диклофенак и подходящей для введения посредством инъекирования.

Другой задачей изобретения является предоставление композиции, содержащей диклофенак или его соли в комбинации с другим противовоспалительным, анальгезирующим и/или жаропонижающим агентом.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставление восприимчивой для пациента водной композиции диклофенака, которая не является раздражающей или болезненной и не вызывает гемолиз.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставление композиции, содержащей диклофенак, с меньшей токсичностью и более высокой биологической доступностью.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к водной инъекируемой композиции, содержащей 25-200 мг диклофенака или его соли, 5-50% (мас./об.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля и воду в качестве основного растворителя в 1 мл раствора; где величина pH указанной композиции составляет от 7,5 до 9,0; и где указанная композиция имеет вязкость от 1 до 5 сПз при 30°C.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к болюсу для инъекции с единичной дозой, содержащему водную инъекируемую композицию, предложенную в настоящем изобретении.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к многодозовой ампуле, содержащей охарактеризованную выше водную инъекируемую композицию.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения охарактеризованной выше инъекируемой водной композиции, содержащей диклофенак или его соль и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, где способ включает:

а) получение водного раствора добавлением 30-50% воды к 5-50% (масс./об.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля в расчете на общее количество композиции;

б) добавление от 25 до 200 мг диклофенака в указанный водный раствор при постоянном перемешивании в атмосфере азота;

с) регулирование значения pH указанного раствора в диапазоне 7,5-9,0 и

д) разбавление указанного раствора до конечного объема.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения боли и/или воспалительных состояний, таких как головная боль, больное горло, нарушения костно-мышечной системы и суставные нарушения, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, вокругсуставные нарушения, такие как бурсит и тендинит, нарушения мягких тканей, такие как растяжения и вывихи, болезненное состояние, такое как почечная колика, острая подагра, дисменорея и мигрень, старческий кератоз и лихорадка, послеоперационная боль, ювенильный идиопатический артрит, интраоперационный миоз, воспаление после хирургической операции, боль при общей заместительной артропластике тазобедренного сустава, где способ включает применение предложенной в настоящем изобретении водной инъекируемой композиции.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к применению предложенной в настоящем изобретении водной инъекируемой композиции для лечения или предотвращения послеоперационной боли, бурсита, растяжений и вывихов, тендинита, боли и воспаления, связанного с нарушениями костно-мышечной системы и суставных нарушений, острой подагры, дисменореи, почечной колики, ревматоидного артрита и воспаления после хирургической операции или во время хирургических процедур, обезболивания при общей заместительной артропластике тазобедренного сустава.

### Подробное описание изобретения

Изобретение относится к водной инъекируемой композиции, содержащей 25-200 мг диклофенака или его соли, 5-50% (мас./об.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля и воду в качестве основного растворителя в 1 мл раствора; где величина pH указанной композиции составляет от 7,5 до 9,0; и где указанная композиция имеет вязкость от 1 до 5 сПз при 30°C.

Соль диклофенака выбирают из натриевой соли диклофенака, калиевой соли диклофенака, соли диэтиламина диклофенака, соли диэтианоламина диклофенак или соли бета-диметиламиноэтанола диклофенака. Обычным способом изготовленные инъекционные препараты натриевой соли диклофенака ограничиваются внутримышечным введением. Это ограничение возникло не как следствие профиля внутривенной безопасности, а главным образом, вследствие физико-химических свойств лекарственного средства. Вследствие слабой растворимости в воде, натриевая соль диклофенака имеет особенно высокую тенденцию кристаллизоваться из водных и органических растворов. Изобретение обеспечивает терапевтически эффективное содержание диклофенака или его солей в водной композиции, пригодной для введения несколькими путями.

Предложенная в настоящем изобретении композиция содержит 5-50% (мас./об.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля (транскутола). Не известно, что транскутол вызывает какие-либо связанные с

токсичностью проблемы, включая раздражение или боль, при терапевтических применениях. Несмотря на то, что для получения водной композиции натриевой соли диклофенака применяют другие эксципиенты, подобный им гликофуrol известен как раздражитель тканей, и известно, что кремофор EL вызывает анафилактические шоки вследствие его склонности вызывать при инъекции продуцирование гистамина. Для применения транскутола было проведено исчерпывающее исследование профиля безопасности его с участием людей. Его величина 50 У крысы при внутривенном пути введения составляет 4 г/кг, у мыши при внутрибрюшинном пути введения LD<sub>50</sub> составляет 2300 мг/кг, у мыши при подкожном введении 5500 мкл/кг, у мыши при внутривенном введении LD<sub>50</sub> 4300 мкл/кг; у собаки при внутривенном введении 50 составляет 3 мл/кг; у кролика при внутривенном введении 50 составляет 2500 мкл/кг, у кролика при введении в глаза 500 мг. Транскутол представляет собой бесцветную и прозрачную жидкость, хорошо смешиваемую с водой. В настоящем изобретении предпочтительным является применение моноэтилового эфира диэтиленгликоля, имеющего чистоту 99% или выше, более предпочтительно 99,7% или выше и наиболее предпочтительно 99,9% или выше.

Транскутол имеет плотность 0,988. Транскутол делает композицию настоящего изобретения менее вязкой. Он усиливает поглощение и делает возможным лучшее поглощение лекарственного средства у млекопитающих при инъекции и поэтому имеет лучшее фармакологическое действие при заданной цели. Композиция, полученная согласно настоящему изобретению, имеет вязкость от приблизительно 1 до приблизительно 5 сПз при 30°C. Полученную композицию для инъекции диклофенака можно легко инъектировать и ее можно ввести внутримышечно при меньшем надавливании. Ее могут легко ввести в ткани работники медико-социальной службы, вызывая меньшую боль и применяя меньшее надавливание. Кроме того, при испытании наблюдали, что транскутол проявляет меньшую токсичность при введенной дозе и является безопасным без любого побочного анатомического или физиологического влияния.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к композициям, содержащим дополнительные эксципиенты, например, консерванты. В другом варианте осуществления композиция содержит бензиловый спирт при концентрации в диапазоне 1-15%. В предпочтительном варианте осуществления бензиловый спирт применяют в количестве 1-3%. Другими применяемыми консервантами являются, но без ограничения указанными консервантами, метабисульфит натрия [0,1-1%], этанол, хлорбутанол [0,5%], парабыны, такие как метилпарабен [0,1-0,18%], пропилпарабен [0,01-0,02%], бисульфит натрия [0,02-0,66%], сульфит натрия [0,05-0,2%], пропиленгликоль, тиомерсал [ $<$  или = 0,01%], глицерин и/или тиоглицерин, фенол [0,5%], хлоркрезол [0,1-0,3%], метилгидроксibenзоат [0,1-0,2%, масс/об.], аскорбилпальмитат, аскорбат [0,1-4,8%, масс./об.], можно также добавлять бутилированный гидроксианизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуол (ВНТ).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антиоксиданты, выбранные из следующих компонентов, но без ограничения указанными, тиоглицеринов, ацетилцистеина, бутилированного гидроксианизола (ВНА) и бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), аскорбатов, аскорбилпальмитата, метилпарабена, пропилпарабена, тиомерсала и смешанного токоферильного ингредиента.

Величина pH является критической для сохранения стабильности инъекционного препарата диклофенака, поэтому pH поддерживают в пределах 7,5-9 с помощью подходящих буферных агентов и подщелачивающего агента. Буферные агенты можно выбирать из следующих агентов, но без ограничения ими, гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид натрия, гидроксид калия, тринатрийцитрата, фосфатных солей натрия, таких как соль дигидрофосфат натрия или соль моногидрофосфат натрия, фосфатных солей калия, таких как соль дигидрофосфат или моногидрофосфат калия, ацетат натрия, трис-буфер или другой подщелачивающий агент, их применяют для регулирования величины pH в нужном диапазоне.

Необязательно можно добавлять хелатирующие агенты для хелатирования следов металлических примесей и поддержания стабильности в течение более продолжительного срока. Применяемыми хелатирующими агентами являются, но они не ограничиваются перечисленным, соль натрия EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты) [0,01-0,2%], двунариевая соль EDTA [0,01-0,11%], кальцийдвунариевая соль EDTA [0,01-0,1%], кальцийверсетамид Na [2,84%], кальтеридол [0,023%], ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота) [0,04-1,2%].

Воду добавляют в композицию в количестве, достаточном (q.s.) для получения объема 0,5 мл или 1 мл или получения разных объемов разной концентрации. Инъектируемую композицию можно наливать в ампулу и пузырьки после асептического фильтрования и промыть сильной струей азота. Композицию можно стандартизировать асептическим фильтрованием или подходящими способами, такими как гамма-облучение, или подвергнуть заключительной стерилизации. Полученные таким образом инъекционные препараты являются стабильными и их можно дополнительно разбавить жидкостью для инфузии для получения лекарственного средства с требуемой концентрацией лекарственного средства или без дополнительного разбавления вводить внутримышечно и в виде медленного внутривенного болюса или добавить к подходящей жидкости для инфузии согласно требованию врача.

Композиция может также содержать диклофенак в сочетании с другими фармацевтически активными ингредиентами, такими как другие противовоспалительные, анальгетирующие и/или жаропони-

жающие агенты.

Настоящее изобретение относится к болусу для инъекции с единичной дозой, содержащий водную инъекционную композицию по настоящему изобретению и к многодозовой ампуле, содержащей водную инъекционную композицию по настоящему изобретению.

Предложенную композицию можно вводить инъекцией посредством внутримышечного/внутривенного пути. Ее можно вводить людям в дельтоидные мышцы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения композиций, содержащих диклофенак или его соли натрия. В подходящем сосуде дважды дистиллированную воду предварительно нагревают при 80-85°C и затем температуру доводят до комнатной температуры. Приблизительно 50% смеси композиции, причем содержание воды в ней находится в диапазоне от 30 до 50%, смешивают с 5-50% транскутола и 1-15% бензилового спирта. К этой смеси добавляют натриевую соль диклофенака при постоянном перемешивании и при барботировании пузырьков азота с последующим добавлением подходящих буферных агентов, таких как трис-буфер, или подщелачивающего агента, гидроксида натрия, для регулирования значения pH раствора в диапазоне от 7,5 до 9,0. Раствор дополнительно разбавляют достаточным количеством дважды дистиллированной воды до требуемого объема для достижения требуемой конечной концентрации натриевой соли диклофенака. Процесс проводят при постоянной продувке азота, чтобы достичь минимального содержания кислорода. Конечную композицию фильтруют асептически с помощью фильтра 0,22 мкм или терминально стерилизуют для освобождения композиции от эндотоксинов. Инъекционные препараты являются стабильными при ускоренных условиях в течение более чем 6 месяцев при 40°C/75% относительной влажности при хранении в условиях стабильности ICH.

Раствор сохраняют под слоем азота, раствор является стабильным при хранении, и обнаружено, что вязкость раствора является желательной для применения пользователями при проведении удобных инъекционных введений. Данный раствор можно использовать для внутримышечного или внутривенного применения. Преимуществом этих инъекционных препаратов является то, что они вызывают меньше боли по сравнению с продаваемыми препаратами. Аналогично этому растворы натриевой соли диклофенака различной концентрации, т.е. 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 175 мг и 200 мг в 0,5, 1 мл, 2 мл, 3 мл, 4 мл, 5 мл или их кратные дозы, получают согласно данному способу, и их можно применять в качестве инъекционной жидкости для введения млекопитающим внутримышечным или внутривенным путем.

Некоторые из препаратов, приготовленных согласно настоящему изобретению, приводятся ниже в таблицах 1-2 и примерах.

Таблицы 1a-1g: Препараты, полученные с применением различных концентраций натриевой соли диклофенака

Таблица 1a

Натриевая соль диклофенака: 25-200 мг/мл (2,5-20%)					
Транскутол: 5-50%, Бензиловый спирт: 1-15%, Вода для инъекции: q.s. (достаточное количество)					
Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ экспериментов	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% = без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
А	25 мг	1	5%	0%	q.s.
		2	5%	2%	q.s.
		3	20%	0%	q.s.
		4	20%	2%	q.s.
		5	20%	15%	q.s.
		6	30%	0%	q.s.
		7	30%	2%	q.s.
		8	30%	15%	q.s.

Таблица 1b

Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ эксперимента	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% – без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
B	50 мг	1	5%	2%	q.s.
		2	5%	15%	q.s.
		3	20%	0%	q.s.
		4	20%	2%	q.s.
		5	20%	15%	q.s.
		6	30%	2%	q.s.
		7	30%	15%	q.s.
		8	50%	15%	q.s.

Таблица 1c

Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ эксперимента	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% = без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
C	75 мг	1	20%	15% (с 0,02% метабисульфита натрия)	q.s.
		2	20%	15% (без метабисульфита натрия)	q.s.
		3	50%	0%	q.s.
		4	50%	15% (с 0,02% метабисульфита натрия)	q.s.
		5	50%	15% (без метабисульфита натрия)	q.s.

Таблица 1d

Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ эксперимента	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% = без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
D	100 мг	1	5%	10%	q.s.
		2	5%	15% (с 0,02% метабисульфита натрия)	q.s.
		3	10%	15% (с 0,02% метабисульфита натрия)	q.s.
		4	15%	10%	q.s.
		5	20%	2%	q.s.
		6	20%	10%	q.s.
		7	20%	15%	q.s.
		8	30%	0%	q.s.
		9	30%	2%	q.s.
		10	30%	10%	q.s.
		11	30%	15%	q.s.
		12	50%	0%	q.s.
		13	50%	2%	q.s.
		14	50%	10%	q.s.
				15	50%

Таблица 1e

Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ эксперимента	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% = без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
E	150 мг	1	5%	15%	q.s.
		2	20%	4%	q.s.
		3	20%	8%	q.s.
		4	20%	15%	q.s.
		5	30%	0%	q.s.
		6	30%	2%	q.s.
		7	30%	4%	q.s.
		8	30%	8%	q.s.
		9	30%	15%	q.s.
		10	50%	0%	q.s.
		11	50%	2%	q.s.
		12	50%	4%	q.s.
		13	50%	8%	q.s.
		14	50%	15%	q.s.

Таблица 1f

Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ эксперимента	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% = без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
F	175 мг	1	5%	15%	q.s.
		2	20%	4%	q.s.
		3	20%	8%	q.s.
		3	20%	15%	q.s.
		4	30%	0%	q.s.
		5	30%	2%	q.s.
		6	30%	4%	q.s.
		7	30%	8%	q.s.
		8	30%	15%	q.s.
		9	50%	0%	q.s.
		10	50%	2%	q.s.
		11	50%	4%	q.s.
		12	50%	8%	q.s.
		13	50%	15%	q.s.

Таблица 1g

Различная концентрация натриевой соли диклофенака	Концентрация натриевой соли диклофенака	№ эксперимента	Диапазон концентрации (%) транскутола	Диапазон концентрации (%) бензилового спирта (0% = без бензилового спирта)	Количество воды для инъекции
G	200 мг	1	5%	15%	q.s.
		2	20%	2%	q.s.
		3	20%	15%	q.s.
		4	30%	2%	q.s.
		5	30%	2%	q.s.
		6	30%	8%	q.s.
		7	30%	15%	q.s.
		8	50%	0%	q.s.
		9	50%	2%	q.s.
		10	50%	4%	q.s.
		11	50%	8%	q.s.
		12	50%	15%	q.s.

Таблица 2а. Препараты с концентрацией натриевой соли диклофенака 7,5%

№ препарата	Концентрация (%) натриевой соли диклофенака	Концентрация (%) транскутола	Концентрация (%) бензилового спирта	Количество воды для инъекции
1	7,5	50	2	q.s.
2	7,5	30	2	q.s.
3	7,5	30	0	q.s.
4	7,5	25	4	q.s.
5	7,5	25	0	q.s.
6	7,5	20	4	q.s.
7	7,5	20	2	q.s.
8	7,5	20	0	q.s.
9	7,5	15	4	q.s.
10	7,5	15	2	q.s.
11	7,5	10	10	q.s.
12	7,5	10	2	q.s.
13	7,5	5	4	q.s.
14	7,5	20	15	q.s.
15	7,5	50	0	q.s.

Растворы с различной концентрацией натриевой соли диклофенака, указанные в таблицах 1-2, можно наливать в ампулы объемом 0,5, 1, 2, 5, 10 и 20 мл и можно также наливать в пузырьки для многих доз для терапевтической цели, которую нужно достичь врачам-клиницистам.

Аналогично этому, растворы натриевой соли диклофенака с различной концентрацией, т.е. 25, 50, 100, 150, 175 и 200 мг/мл, получали согласно указанному способу. Указанные растворы можно применять в качестве инъекционной жидкости, залитой в сосуды разных объемов, для введения посредством внутримышечного или внутривенного пути млекопитающим.

Таблица 2б. Препараты с концентрациями натриевой соли диклофенака 2,5, 5, 10, 15, 17,5 и 20%

№ препарата	Концентрация (%) натриевой соли диклофенака	Концентрация (%) транскутола	Концентрация (%) бензилового спирта	Количество воды для инъекции
16	2,5	30	0	q.s.
17	2,5	20	2	q.s.
18	2,5	5	15	q.s.
19	5,0	50	15	q.s.
20	5,0	20	2	q.s.
21	10,0	30	0	q.s.
22	10,0	20	2	q.s.
23	10,0	5	10	q.s.
24	15,0	50	0	q.s.
25	15,0	20	4	q.s.
26	15,0	5	15	q.s.
27	17,5	50	0	q.s.
28	17,5	30	15	q.s.
29	17,5	20	8	q.s.
30	20,0	20	2	q.s.
31	20,0	20	15	q.s.
32	20,0	50	0	q.s.

Аналогично этому, дополнительные препараты получают добавлением эксципиентов, таких как антиоксидант метабисульфит натрия, в различных количествах в дополнение к присутствующему бензиловому спирту, подщелачивающему агенту или буферам и хелатирующему агенту (таблица 3).

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения некоторых заболеваний и нарушений. Композицию настоящего изобретения можно вводить пациентам, страдающим болью, связанной с остеоартритом, болями в суставах, коликами, почечными коликами, индуцированными образованием камней, болями в суставах, обусловленными растяжением или травмой, а также для ослабления боли, обусловленной хирургической операцией, болью волонтера или болью не у волонтера, болью у онкологических пациентов и для уменьшения интенсивности или предотвращения симптомов патологических состояний. Композицию можно применять при физиологическом нарушении, которое можно ослабить, лечить/предотвращать при помощи диклофенака.

Настоящее изобретение описывается со ссылкой на нижеследующие примеры, которые приводятся посредством иллюстрации и не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Растворы, приготовленные в нижеследующей иллюстрации для натриевой соли диклофенака или комбинации натриевой соли диклофенака и парацетамола или натриевой соли диклофенака и соли дицикломина с HCl, можно получить для инъекционного введения.

#### Пример 1.

В подходящем сосуде получают раствор, содержащий натриевую соль диклофенака при концентрации 7,5%, добавлением 50% транскутола и 2% бензилового спирта в предварительно вскипяченную и остуженную воду и хорошо перемешивают до тех пор, пока API достаточно не растворится. pH раствора, если необходимо, регулируют в требуемом диапазоне посредством подходящего буферного агента, подобного трис-буферу, фосфатным буферам, таким как фосфат натрия, и необязательно другого подщелачивающего агента, подобного гидроксиду натрия. Раствор дополнительно разбавляют до конечного объема достаточным количеством воды. Раствор с конечным объемом стерилизуют асептически и выливают в ампулы и пузырьки для нескольких доз при непрерывном пропускании струи азота.

Данный полученный раствор состоит из приблизительно 52% неводного раствора и 48% водного раствора. Подобным же образом получают раствор с 20% натриевой соли диклофенака, который является эквивалентным раствору с 200 мг/мл.

#### Пример 2.

В подходящем сосуде воду нагревают при 80-85°C и охлаждают до комнатной температуры. Раствор получают растворением 7,5% натриевой соли диклофенака с 30% транскутола и 2% бензилового спирта в 50% воды и непрерывно хорошо перемешивают до получения прозрачного раствора. pH регулируют в требуемом диапазоне 7,5-9 подходящим буферным агентом, таким как трис-буфер, фосфатные буферы, такие как фосфат натрия или необязательно другим подщелачивающим агентом. Раствор дополнительно разбавляют достаточным количеством воды до получения нужного объема. Раствор с конечным объемом стерилизуют посредством асептического фильтрования с применением фильтра 0,22 мкм и выливают в ампулы и пузырьки для многих доз. Процесс проводят при постоянном пропускании струи азота.

Таким образом полученный раствор состоит из приблизительно 32% неводного раствора и 68% водного раствора. Получающуюся в результате жидкость, содержащую 75 мг натриевой соли диклофенака в 1 мл, можно вводить инъекцией посредством внутримышечного и внутривенного пути.

#### Пример 3.

В подходящем сосуде 30% транскутола добавляют в 50% воды, которую сначала нагревали при 80-85°C и затем давали ей возможность охладиться до комнатной температуры. Раствор затем хорошо перемешивают с добавлением натриевой соли диклофенака при концентрации 7,5%. После смешивания ингредиентов в растворе его затем разбавляют водой в достаточном количестве до получения требуемого конечного объема, так чтобы конечная жидкость содержала 75 мг натриевой соли диклофенака в 1 мл. Эту полученную жидкость фильтруют асептически при помощи мембраны 0,2 мкм. Значение pH раствора сохраняют в требуемом диапазоне 7,5-9 добавлением подходящего подщелачивающего агента или буферных агентов, таких как трис-буфер или фосфатные буферы, такие как фосфат натрия, фосфат калия. Весь процесс проводят при пропускании струи азота для удаления кислорода.

Полученный раствор состоит из приблизительно 30% неводного раствора и 70% водного раствора. Полученный раствор готов для заполнения в ампулы и пузырьки на много доз. Найдено также, что вязкость раствора составляет приблизительно 3,01 сПз при 30°C.

Его можно применять в качестве инъекционного раствора для введения внутримышечно или внутривенно. Аналогично этому, раствор, содержащий 15% натриевой соли диклофенака, получают, как описано выше, он содержит 150 мг/мл натриевой соли диклофенака.

#### Пример 4.

Воду, нагретую при 80-85°C, охлаждают до комнатной температуры в подходящем сосуде. 4% бензилового спирта и 25% транскутола добавляют в 50% указанной выше воды. Раствор перемешивают при добавлении натриевой соли диклофенака в количестве 7,5% до тех пор, пока соль не растворится. Величину pH раствора, если необходимо, регулируют в диапазоне 7,5-9 при помощи любых подходящих бу-

феров, таких как трис-буфер или фосфатные буферы, такие как фосфат натрия, такой как дигидрофосфат натрия/моногидрофосфат натрия. Раствор дополнительно разбавляют количеством воды, достаточным для получения объема, 1 мл которого содержит 75 мг натриевой соли диклофенака.

Этот раствор затем фильтруют при помощи мембраны 0,2 мкм в асептических условиях или терминально стерилизуют. Раствор сохраняют в отсутствие кислорода промыванием посредством пропускания постоянной струи азота, раствор является стабильным в условиях хранения. Данный полученный раствор наливают в пузырьки для многих доз и ампулы и применяют для внутримышечного или внутривенного введения. Данный полученный раствор состоит из приблизительно 29% неводного раствора и 71% водного раствора.

Пример 5.

Предварительно нагретую в подходящем сосуде воду, выдерживаемую при температуре 80-85°C, охлаждают до комнатной температуры. 50% воды затем смешивают с 25% транскутола без добавления бензилового спирта. Раствор перемешивают при одновременном добавлении 7,5% натриевой соли диклофенака. Ингредиенты хорошо смешивают и непрерывно барботируют азот для удаления кислорода и затем раствор разбавляют до получения конечного объема добавлением воды в достаточном количестве. Этот раствор асептически фильтруют. Величину pH раствора поддерживают любым подходящим подщелачивающим агентом или необязательно при помощи подходящего буферного агента.

Раствор можно наливать в ампулу или пузырьки на много доз при пропускании струи азота или можно терминально стерилизовать для освобождения от эндотоксинов и применять для цели инъекционного введения посредством внутримышечного или внутривенного пути. Данный полученный раствор состоит из приблизительно 25% неводного раствора и 75% водного раствора.

Пример 6.

Воду, предварительно нагретую при температуре выше 80-85°C, оставляют для охлаждения и приблизительно 50% воды добавляют в сосуд с предполагаемым объемом для загрузки, в воду добавляют 4% бензилового спирта и 20% транскутола. Раствор перемешивали при добавлении натриевой соли диклофенака в количестве 7,5%. Ингредиенты хорошо перемешивают до получения прозрачной жидкости. Раствор далее разбавляют количеством жидкости, достаточным для получения требуемого конечного объема. Данный раствор асептически фильтруют при помощи мембраны 0,22 мкм. Величину pH раствора поддерживают в диапазоне 7,5-9 подходящими буферными агентами, такими как трис-буфер, фосфат натрия, фосфат калия или другой подщелачивающий агент, такой как гидроксид натрия.

Найдено, что раствор имеет вязкость приблизительно 2,004 сПз при 30°C, желательную для инъекционного введения. Полученный конечный раствор можно заливать в ампулу и пузырьки для многих доз при постоянном пропускании струи азота. Раствор можно применять в качестве инъекционного раствора для внутримышечного или внутривенного введения. Данный полученный раствор состоит из 24% неводного раствора и 76% водного раствора.

Пример 7.

Предварительно нагретую воду выдерживают при 80-85°C и охлаждают. В 50% воды в подходящем сосуде добавляют 2% бензилового спирта и 20% транскутола. Раствор непрерывно перемешивают при добавлении 7,5% натриевой соли диклофенака.

Ингредиенты энергично перемешивают до полного растворения. Раствор далее разбавляют количеством воды, достаточном для получения требуемого конечного объема с содержанием 75 мг натриевой соли диклофенака в 1 мл. Раствор фильтруют асептически при помощи мембраны 0,22 мкм. Обнаружено, что величину pH раствора необязательно поддерживают подходящим буферным агентом или подщелачивающим агентом.

Раствор сохраняет стабильность в условиях хранения. Найдено также, что вязкость раствора составляет приблизительно 2,047 сПз при 30°C, такая вязкость является желательной для инъекционных растворов. Данный полученный раствор состоит приблизительно из 22% неводного раствора и 78% водного раствора. Полученный раствор выливают в ампулы разных объемов согласно требованию врача и пузырьки для многих доз при пропускании струи азота и применяют для внутримышечного или внутривенного инъекционного введения.

Пример 8.

Воду нагревают в подходящем сосуде и охлаждают до комнатной температуре. 50% воды отбирают в сосуд и смешивают с 20% транскутола. К этой смеси добавляют 7,5% натриевой соли диклофенака при постоянном перемешивании с последующим добавлением подходящих буферных агентов, таких как трис-буфер или фосфатные буферы, такие как дигидрофосфат натрия, моногидрофосфат натрия или фосфат калия, или подщелачивающего агента, такого как NaOH, для регулирования значения pH раствора до требуемого диапазона 7,5-9. Раствор затем разбавляют количеством воды, достаточным для достижения требуемой концентрации 75 мг в 1 мл. Процесс проводят при постоянном пропускании струи азота. Конечную композицию фильтруют асептически при помощи фильтра 0,22 мкм. Конечную полученную жидкость наливают в ампулу или пузырьки для многих доз, полученную жидкость можно применять в качестве инъекционной жидкости, вводимой посредством внутримышечного или внутривенного пути.

Полученный раствор состоит приблизительно из 20% неводного раствора и 80% водного раствора.

Пример 9.

В подходящем сосуде воду нагревают при 80-85°C и охлаждают до комнатной температуры. Приблизительно 50% воды, 15% транскутола и 4% бензилового спирта смешивают в предварительно охлажденной воде в сосуде. При перемешивании раствора добавляют 7,5% натриевой соли диклофенака и смесь перемешивают должным образом до тех пор, пока все ингредиенты не будут хорошо смешаны и растворены. Значение pH необязательно регулируют в нужном диапазоне подходящим буферным агентом или щелочью, такой как гидроксид натрия. Раствор далее разбавляют достаточным количеством воды для получения конечного объема. Полученный раствор асептически фильтруют или терминально стерилизуют.

Полученный раствор состоит из 19% неводного раствора и 81% водного раствора. Раствор фильтруют в ампулу или пузырьки для многих доз и применяют в качестве инъекционного раствора для введения посредством внутримышечного или внутривенного пути.

Пример 10.

Натриевую соль диклофенака в количестве 7,5% добавляют к 15% транскутола при перемешивании. При перемешивании добавляют 2% бензилового спирта. Ингредиенты интенсивно перемешивают до растворения. В то время как в подходящем сосуде воду нагревают и охлаждают до комнатной температуры. Эту воду в количестве до 50% добавляют в указанную выше смесь и полученную смесь непрерывно перемешивают до получения прозрачного раствора. Значение pH регулируют трис-буфером, фосфатными буферами или подщелачивающим агентом, таким как гидроксида натрия, и другим агентом. Раствор далее разбавляют количеством воды, достаточным для получения конечного объема. Этот полученный раствор состоит из приблизительно 17% неводного раствора и 83% водного раствора.

Полученный таким образом раствор фильтруют асептически или терминально стерилизуют, его можно затем наливать в ампулу и пузырьки при пропускании струи азота и можно применять в качестве инъекционного раствора для введения внутримышечным или внутривенным путем. Полученную конечную жидкость выливают в ампулы разного размера и пузырьки для многих доз в атмосфере азота. Полученный таким образом раствор состоит из приблизительно 17% неводного раствора и 83% водного раствора.

Пример 11.

Воду нагревают в подходящем сосуде при 80-85°C и охлаждают до комнатной температуры. В 50% холодной воды добавляют 10% транскутола и 10% бензилового спирта при одновременном перемешивании. В эту смесь добавляют приблизительно 7,5% натриевой соли диклофенака. Ингредиенты хорошо перемешивают до растворения всех ингредиентов. Раствор затем разбавляют количеством воды, достаточным для получения нужного объема. Требуемое значение pH в диапазоне 7,5-9 получают необязательно при помощи подходящего буфера, такого как трис-буфер, буферы фосфаты натрия или калия, или подщелачивающего агента гидроксида натрия. Раствор фильтруют асептически или терминально стерилизуют, его можно наливать в подходящую ампулу и пузырьки для многих доз при пропускании газообразного азота.

Полученный таким образом раствор состоит из приблизительно 20% неводного раствора и 80% водного раствора. Раствор, полученный данным способом, можно применять для инъекционного введения посредством внутримышечного или внутривенного пути.

Пример 12.

В сосуде получают раствор, содержащий натриевую соль диклофенака с концентрацией 7,5%, добавлением 10% транскутола с 2% бензилового спирта в 50% предварительно нагретой и охлажденной воды и интенсивным перемешиванием. Значение pH регулируют в нужном интервале, если необходимо, трис-буфером или любым другим подходящим буфером, таким как буфер фосфат натрия или калия или буфер ацетат натрия. Раствор затем разбавляют водой для получения нужного объема. Раствор с конечным объемом фильтруют асептически или терминально стерилизуют. Фильтрацию проводят при помощи фильтровальной мембраны 0,22 мкм.

Пример 13.

Воду нагревают в подходящем сосуде и охлаждают до комнатной температуры. 50% воды наливают в сосуд и смешивают с 5% транскутола и 4% бензилового спирта. К этой смеси добавляют 7,5% натриевой соли диклофенака при постоянном перемешивании с последующим добавлением подходящих буферных агентов, таких как трис-буфер/фосфатные буферы, такие как фосфат натрия, или подщелачивающий агент, такой как NaOH, для регулирования pH раствора до достижения требуемого диапазона 7,5-9. Раствор далее разбавляют количеством воды, достаточным для достижения требуемой концентрации соли 75 мг на 1 мл. Процесс проводят при постоянном пропускании струи азота. Конечную композицию фильтруют асептически при помощи фильтра 0,22 мкм. Конечную полученную жидкость наливают в ампулу или пузырьки на много доз.

Полученный таким образом раствор состоит из приблизительно 9% неводного раствора и 91% водного раствора.

Аналогично этому, получали препараты № 14 и 15 такой же процедурой, как описано в вышеука-

занных примерах. Для препарата 15 измеренная вязкость была 3,40 сПз при 30°C.

Пример 14.

Аналогично этому, затем получали препараты из раствора натриевой соли диклофенака после оптимизации диапазона содержаний транскутола и бензилового спирта для получения стабильного прозрачного раствора с включением дополнительных эксципиентов, подобных антиоксиданту. Метабисульфит натрия добавляют при вариабельной концентрации в добавлении к присутствующему бензиловому спирту, подщелачивающему агенту или буферам, таким как трис-буфер или фосфатные буферы, такие как буфер дигидро- или моногидрофосфат натрия или фосфат калия, и хелатирующему агенту.

Препараты диклофенака получали с включением дополнительных эксципиентов, таких как антиоксидант метабисульфит натрия, в вариабельной концентрации в добавлении к присутствующему бензиловому спирту, подщелачивающему агенту или буферам и хелатирующему агенту. Все препараты были прозрачными и стабильными (таблица 3).

Таблица 3. Препараты с содержанием натриевой соли диклофенака 3,75 и 7,5%, полученные с применением метабисульфита натрия и EDTA

№ препарата	Концентрация натриевой соли диклофенака (%)	Концентрация транскутола (%)	Концентрация бензилового спирта (%)	Концентрация EDTA (%)	Метабисульфит натрия (%)	Вода для инъекции
33	3,75	10	2	0	0,2	q.s.
34	7,5	20	2	0	0,01	q.s.
35	7,5	20	2	0	0,2	q.s.
36	7,5	20	2	0,05	0,2	q.s.
37	7,5	20	2	0,01	0,3	q.s.
38	7,5	20	2	0,05	0,3	q.s.
39	7,5	20	2	0,05	0,5	q.s.
40	7,5	20	2	0,05	0,75	q.s.
41	7,5	20	2	0,05	1,0	q.s.
42	7,5	20	15	0	0,2	q.s.
43	7,5	50	15	0	0,2	q.s.

В указанных выше препаратах 33 и 43 метабисульфит натрия добавляют в качестве антиоксиданта в вариабельных концентрациях от 0,01 до 1%. Препарат 33 имеет вязкость приблизительно 1,25 сПз при 30°C, желательную для инъекируемых препаратов.

Для получения препаратов, указанных выше в таблице 3, воду нагревают в подходящем сосуде до 80-85°C. После охлаждения до комнатной температуры 40% воды смешивают с количеством транскутола в диапазоне 5-30%, в наиболее подходящем случае с 20%, и 2% бензилового спирта. Затем в этот раствор добавляют 3,75 или 7,5% натриевой соли диклофенака при подходящем перемешивании. После растворения натриевой соли диклофенака данный раствор смешивают с вариабельным количеством метабисульфита натрия 0,01, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75 и 1%, соответственно. Необязательно добавляют приблизительно 0% (препараты 33-35), от 0,01% (препарат 37) до 0,05% (препараты 36, 38-41) EDTA в качестве хелатирующего агента для предотвращения попадания примеси ионов металлов в раствор и получения раствора, стабильного в течение более продолжительного хранения. Затем раствор дополнительно разбавляют оставшейся водой в количестве, достаточном для получения стабильного раствора. Если необходимо, можно также добавить буфер, такой как фосфатные буферы (фосфат натрия) или подщелачивающий агент, такой как 1 М раствор гидроксида натрия, для установления значения pH в диапазоне между 7,5 и 9, предпочтительно в диапазоне между 8 и 8,6. Данный раствор фильтруют асептически и стерилизуют для предотвращения роста эндотоксинов и удаляют из него кислород при постоянном пропускании струи газообразного азота, так чтобы полученный раствор мог быть пригодным для заполнения ампул и пузырьков для многих доз. Полученный раствор является прозрачным и стабильным. Получаемый в результате жидкий раствор, содержащий 37,5 или 75 мг/мл натриевой соли диклофенака, можно наливать в 1-3 мл ампулы и можно применять в качестве раствора для инъекционного введения посредством внутримышечного или внутривенного пути.

При изучении стабильности согласно методическим рекомендациям ICH обнаружено, что указан-

ные выше партии являются стабильными. Проводили анализ и испытание на относительную чистоту. Для полученных партий получали удовлетворительные результаты, и целевую композицию выбирали на основе лучшего результата, полученного из указанных выше примеров.

Пример 15.

Дальнейшие эксперименты проводили для получения препаратов, содержащих диклофенак в сочетании с другими противовоспалительными, анальгезирующими и/или жаропонижающими агентами. Ниже в таблицах (4-5) указываются водные препараты парацетамола (препарат 44) и соли дицикломина с HCl (препарат 45) в комбинациях с диклофенаком.

Аналогично этому, можно добавлять различные композиции с различными концентрациями диклофенака, его различных солей или его формой свободной кислоты и рядом антиоксидантов. Эксперименты могут быть проведены специалистом-химиком для получения указанного выше водного раствора натриевой соли диклофенака, а также комбинации такой соли с подобными NSAID, такими как парацетамол (препарат 44) и соль дицикломина с HCl (препарат 45).

При получении раствора соли диклофенака в транскутоле во всех возможных лекарственных формах помимо бензилового спирта можно также применять антиоксиданты, такие как метилпарабены, пропилпарабен, тиомерсал, тиоглицерин, аскорбилпальмитат, смешанный токофенильный ингредиент, ВНТ, ВНА. При таком получении специалист-химик может применять транскутол в диапазоне от 5 до 50% и бензиловый спирт в диапазоне от 0 до 10% для получения раствора с указанными выше консервантами в их требуемой концентрации.

Таблица 4. Композиция для инъекции, содержащая 75 мг парацетамола + 25 мг натриевой соли диклофенака на 1 мл

№	Ингредиенты	Количество/мл
1	Парацетамол	75 мг
2	Натриевая соль диклофенака	25 мг
3	Бензиловый спирт	2%
4	Транскутол	40%
5	EDTA	0,02%
6	Метабисульфит натрия	0,2%
7	1 М гидроксид натрия	(для pH)
8	Вода для инъекции	q.s.

В подходящем сосуде растворяют соль натрия EDTA и метабисульфат натрия в WFI и в другой колбе растворяют с перемешиванием добавленную натриевую соль диклофенака в количестве 2,5% и парацетамол в количестве 7,5% и добавленный транскутол в количестве 40%, смесь хорошо перемешивают до полного растворения геля API, затем смешивают оба раствора и добавляют бензиловый спирт. Величину pH раствора, если необходимо, регулируют в требуемом диапазоне подходящим буферным агентом, таким как 1 М раствор гидроксида натрия, и необязательно другим подщелачивающим агентом, который можно применять, таким как трис-буфер или фосфатный буфер. Значение pH раствора регулировали до 8,7 (приемлемый диапазон 7,5-9) щелочным агентом. Раствор дополнительно разбавляют до конечного объема достаточным количеством WFI. Раствор конечного объема стерилизуют асептически и выливают в ампулы для различного заполнения и пузырьки для многих доз при непрерывном пропускании струи азота. Полученный раствор состоит из приблизительно 40% неводного раствора и 60% водного раствора. Раствор имеет вязкость приблизительно 3,7 сПз при 30°C.

Обнаружено, что растворимость гидрохлорида дицикломина составляет приблизительно 100 мг в 5 мл транскутола, 100 мг в 0,3 мл бензилового спирта и 100 мг в 2,5 мл воды для инъекции. Профиль растворимости может быть пригодным для изготовления данного API в комбинации с 50 мг натриевой соли диклофенака + 20 мг гидрохлорида дицикломина и заполнения по 0,5 мл, 1 мл и 2 мл раствора в подходящие ампулы.

Таблица 5. Композиция для инъекции, содержащая 50 мг натриевой соли диклофенака + 20 мг соли дицикломина с HCl в 1 мл

№	Ингредиенты	Количество/мл
1	Натриевая соль диклофенака	50 мг (5%)
2	Соль дицикломина с HCl	20 Мг (2%)
3	Транскутол	50%
4	Вода для инъекции	q.s.

В подходящем сосуде получают раствор, содержащий натриевую соль диклофенака при концентрации 5%, добавлением 50% транскутола и 2% гидрохлорида дицикломина, растворенного в воде для инъекции, и хорошим перемешиванием смеси до полного растворения геля API, добавлением метабисульфита натрия и смешенного раствора натриевой соли диклофенака и дицикломина и добавлением бензилового спирта. Величину pH раствора регулируют в требуемом диапазоне около 7,5, т.е. нейтрализуют до 6,84 добавлением подходящего буферного агента, такого как гидроксид натрия и необязательно другого подщелачивающего агента, такого как трис-буфер или фосфатные буферы. Раствор далее разбавляют до конечного объема достаточным количеством WFI. Раствор с конечным объемом стерилизуют асептически и выливают в ампулы объемом 1 мл или объемом 2 мл согласно требованию врачей при непрерывном пропускании струи азота. Обнаружено, что раствор имеет вязкость приблизительно 4,74 сПз при 30°C, желательную для инъекционных растворов.

Полученный раствор состоит из приблизительно 50% неводного раствора и 50% водного раствора. Препарат может быть применимым для лечения острой колики и боли, вызванной кишечным, билиарным и мочеточниковым нарушением, спазматической дисменореей у взрослых людей.

Пример 16. Фармакокинетическое исследование.

Фармакокинетическое исследование одного из продуктов, полученных согласно настоящему изобретению (далее в контексте называемого "продуктом изобретения/продуктом испытания"), проводили при сравнении с другой, купленной композицией диклофенака DYNAPAR AQ (патент Индии Troika 231476; эквивалент США 20080153914), которую применяли в качестве эталона. DYNAPAR AQ, который применяют в качестве эталонного продукта, содержит диклофенак (75 мг), гликофуrol и бензиловый спирт. Образец, полученный согласно настоящему изобретению (испытуемый продукт), имеет следующий состав: 7,5% (т.е. 75 мг) натриевой соли диклофенака, 20% транскутола, 2% бензилового спирта и pH от 7,5 до 9,0. Исследования биоэквивалентности проводили в Clinical Research Centre.

Среднее значение  $C_{max}$  и  $T_{max}$  для испытуемого и эталонного препаратов были 2219,1498±962,7785 нг/мл, 1790,4493±973,7963 нг/мл и 0,6250±0,2516 ч, 0,7350±0,3283 ч, соответственно. Величины AUC от 0 до последней измеряемой точки времени  $t$ , наблюдаемые для испытуемого и эталонного препаратов, были 4620,6682±1106,9752 нг.ч/мл и 3896,7670±988,0809 нг.ч/мл, соответственно. Среднее значение для AUC от 0 до бесконечности для испытуемого и эталонного препаратов, было 4800,2394±1106,9752 нг.ч/мл и 4165,6212±1128,9737 нг.ч/мл.

Результаты свидетельствуют о том, что  $C_{max}$ : максимальная концентрация продукта изобретения, имеющаяся в крови, выше, чем концентрация купленного продукта, и  $T_{max}$ : время достижения максимальной концентрации в крови лекарственного средства настоящего изобретения короче, чем время купленного продукта.

AUC как от 0 до бесконечности, так и от 0 до точки времени  $t$  для испытуемого продукта показывает, что максимальная концентрация лекарственного средства является эффективно доступной в плазме и указывает также на лучшую степень и скорость абсорбции лекарственного средства, чем такие показатели купленного продукта. Обнаружено, что  $C_{max}$ , наблюдаемая в полученном инъецируемом препарате, является безопасной и не превышает уровень токсичности. Обнаружено, что лучше, чем у продукта, доступного в настоящее время. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) в плазме лекарственного средства для полученного инъецируемого продукта меньше, чем у продукта, доступного в настоящее время, это указывает на то, настоящий испытуемый продукт является эффективным при коротком периоде времени. Следовательно, начало действия продукта настоящего изобретения является более быстрым, чем у купленного продукта. Это указывает на то, что продукт настоящего исследования проявляет быструю пенетрацию и лучшую абсорбцию по сравнению с купленным продуктом при введении внутримышечным путем.

Таким образом, это указывает на то, что применение транскутола в указанном диапазоне в инъецируемом препарате натриевой соли диклофенака обеспечивает лучший фармакокинетический профиль и эффективную фармакологическую активность с быстрым началом действия по сравнению с препаратом, доступным в настоящее время. Биологическая доступность лекарственного средства является более высокой у препарата для инъекции настоящего изобретения. Это указывает на выгодное применение транскутола.

В следующих данных (таблицы 6-8), приведенных ниже, предоставлена информация о параметрах фармакокинетического исследования при помощи кривой зависимости средней концентрации в плазме от времени для купленного эталонного (R) и испытуемого (T) продуктов.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры инъекции 75 мг/1 мл натриевой соли диклофенака (эталонный/купленный продукт)

Параметры	T <sub>1/2</sub> (час)	K <sub>e1</sub> (1/час)	T <sub>max</sub> (час)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (нг. час/мл)	AUC <sub>0-∞</sub> (нг. час/мл)
N	6	6	6	6	6	6
Средняя величина	2,5092	0,3487	0,7350	1790,4493	3896,7670	4165,6212
Стандартное отклонение	1,5177	0,1573	0,3283	973,7963	988,0809	1128,9737
CV%	60,48	45,11	44,67	54,39	25,36	27,10
Геометрич. средняя величина	2,207	0,314	0,659	1612,043	3777,574	4018,889

Таблица 7. Фармакокинетические параметры инъекции 75 мг/мл натриевой соли диклофенака (продукт изобретения)

Параметры	T <sub>1/2</sub> (час)	K <sub>e1</sub> (1/час)	T <sub>max</sub> (час)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC <sub>0-t</sub> (нг. час/мл)	AUC <sub>0-∞</sub> (нг. час/мл)
N	6	6	6	6	6	6
Среднее значение	2,0928	0,3564	0,6250	2219,1498	4620,6682	4800,6682
Стандартное отклонение	0,6652	0,1004	0,2516	962,7785	1106,9752	1128,7644
CV%	31,79	28,17	40,26	43,39	23,96	23,51
Геометрич. среднее значение	2,015	0,344	0,582	2039,106	4510,446	4688,917

Таблица 8. Сравнение средней величины параметров инъекционного препарата натриевой соли диклофенака с концентрацией 75 мг/1 мл (сравнение продукта изобретения с эталонным продуктом)

Параметры	Инъекция 75 мг/1 мл натриевой соли диклофенака	
	Среднее значение ± стандартное отклонение	
	Продукт изобретения	Ссылочный/купленный продукт
C <sub>max</sub> (нг/мл)	2219,1498±962,7785	1790,4493±973,7963
AUC <sub>0-t</sub> (нг. час/мл)	4620,6682±1106,9752	3896,7670±988,0809
AUC <sub>0-∞</sub> (нг. час/мл)	4800,2394±1106,9752	4165,6212±1128,9737
t <sub>max</sub> (час)	0,6250±0,2516	0,7350±0,3283
K <sub>e1</sub> (1/час)	0,3564±0,1004	0,3487±0,15173
t <sub>1/2</sub> (час)	2,0928±0,6652	2,5092±1,5177

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная инъекционная композиция, содержащая 25-200 мг диклофенака или его соли, 5-50% (мас./об.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля и воду в качестве основного растворителя в 1 мл раствора; где величина pH указанной композиции составляет от 7,5 до 9,0 и где указанная композиция имеет вязкость от 1 до 5 сПз при 30°C.

2. Композиция по п.1, в которой соль диклофенака выбрана из натриевой соли диклофенака, калиевой соли диклофенака, соли диклофенака с диэтиламином, соли диклофенака с диэтаноламином или соли диклофенака с бета-диметиламиноэтанолом.

3. Композиция по п.1, дополнительно содержащая бензиловый спирт при концентрации не более

3% (об./об.).

4. Композиция по п.1, дополнительно содержащая растворители/соразтворители и консерванты.

5. Композиция по п.4, в которой растворители/соразтворители и консерванты выбраны из группы, состоящей из спиртов, парабенов, метабисульфита натрия, бисульфита натрия, сульфита натрия, пропиленгликоля, тиомерсала, глицерина и тиоглицерина или их комбинации, аскорбилпальмитата, аскорбата, альфа-токоферола, гидросукцината альфа-токоферола и смеси токоферилпроизводных, тиогликолята натрия.

6. Композиция по п.5, содержащая в качестве консерванта метабисульфит натрия в концентрации 0,1-1%.

7. Композиция по п.1, дополнительно содержащая хелатирующие агенты, выбранные из группы, состоящей из натриевой соли EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), динатриевой соли EDTA, кальцийдинатриевой соли EDTA, кальцийверсетамида Na, кальтеридола, ДТРА (диэтилентриаминпентауксусной кислоты).

8. Композиция по п.7, в которой количество хелатирующего агента составляет от 0,01 до 0,05%.

9. Композиция по п.1, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество других фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из противовоспалительных, анальгезирующих и/или жаропонижающих агентов.

10. Композиция по п.1, дополнительно содержащая антиоксиданты, выбранные из группы, состоящей из тиоглицеринов, ацетилцистеина, бутилированного гидроксанизола (ВНА) и бутилированного гидрокситолуола (ВНТ), аскорбатов, аскорбилпальмитата, метилпарабена, пропилпарабена, тиомерсала и смешанного токоферильного ингредиента.

11. Композиция по п.1, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество гидрохлорида дицикломина.

12. Композиция по п.1, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество парацетамола.

13. Болюс для инъекции с единичной дозой, содержащий водную инъекруемую композицию по любому из пп.1-8.

14. Многодозовая ампула, содержащая водную инъекруемую композицию по любому из пп.1-8.

15. Способ получения инъекруемой водной композиции по п.1, содержащей диклофенак или его соль и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, включающий:

а) получение водного раствора добавлением 30-50% воды к 5-50% (мас./об.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля в расчете на общее количество композиции;

б) добавление от 25 до 200 мг диклофенака в указанный водный раствор при постоянном перемешивании в атмосфере азота;

в) регулирование значения pH указанного раствора в диапазоне 7,5-9,0 и

д) разбавление указанного раствора до конечного объема.

16. Способ лечения или предотвращения боли и/или воспалительных состояний, таких как головная боль, больное горло, нарушения костно-мышечной системы и суставные нарушения, такие как ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, вокругсуставные нарушения, такие как бурсит и тендинит, нарушения мягких тканей, такие как растяжения и вывихи, болезненное состояние, такое как почечная колика, острая подагра, дисменорея и мигрень, старческий кератоз и лихорадка, послеоперационная боль, ювенильный идиопатический артрит, интраоперационный миоз, воспаление после хирургической операции, боль при общей заместительной артропластике тазобедренного сустава, включающий применение водной инъекруемой композиции по п.1.

17. Применение водной инъекруемой композиции по п.1, для лечения или предотвращения послеоперационной боли, бурсита, растяжений и вывихов, тендинита, боли и воспаления, связанного с нарушениями костно-мышечной системы и суставных нарушений, острой подагры, дисменореи, почечной колики, ревматоидного артрита и воспаления после хирургической операции или во время хирургических процедур, обезболивания при общей заместительной артропластике тазобедренного сустава.

