

**(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)**

**(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро**

**(43) Дата международной публикации
05 марта 2020 (05.03.2020)**



**(10) Номер международной публикации
WO 2020/044106 A2**

- (51) Международная патентная классификация : Неклассифицировано
- (21) Номер международной заявки : РСТЯВ 2019/0006 11
- (22) Дата международной подачи : 19 июня 2019 (19.06.2019)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
а 2018 08989 29 августа 2018 (29.08.2018) UA
- (71) Заявитель : СНА Эмтеко Холдинг (SIA EMTEKO HOLDING) [LV/LV]; Крышня Валдэмара иела, 21-21 Рига, , LV-1010, Riga (LV).
- (72) Изобретатель : ГУМЕНЮК , Николай Иванович (HUMENIUK, Nikolai); ул. Клиническая , дом 23-25, кв. 173 Киев , , 03 110, Kiev (UA).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) **Title:** LIQUID DOSAGE FORM OF EDARAVONE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF WHICH IS STABLE IN STORAGE, TRANSPORTATION AND USE

(54) **Название изобретения :** ЖИДКАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ЭДАРАВОНА ИЛИ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ , СТАБИЛЬНАЯ ПРИ ХРАНЕНИИ , ТРАНСПОРТИРОВАНИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing a liquid dosage form of the dmg Edaravone for parenteral use which is stable in storage and transportation and convenient for use, which involves: preparing a solution comprising Edaravone or pharmaceutically acceptable salts thereof as the active ingredient, and excipients (an acidic component, an alkaline component, an antioxidant, an osmolar agent and/or a stabilizer); packaging said dosage form in a pre-sterilized glass bottle having a cap at least partially coated with an anti-adhesive coating; sealing the bottle with said cap at least partially coated with an anti-adhesive coating, and sterilizing the bottle containing a solution comprising Edaravone or pharmaceutically acceptable salts thereof as the active ingredient, and excipients. The invention further relates to a method for packaging a liquid dosage form of the dmg Edaravone for parenteral use which is stable in storage and transportation and convenient for use, which involves: sterilizing a glass bottle having a cap; pouring a solution comprising Edaravone or pharmaceutically acceptable salts thereof as the active ingredient, and excipients (an acidic component, an alkaline component, an antioxidant, an osmolar agent and/or a stabilizer) into said sterilized glass bottle; closing (sealing) the bottle containing the solution using said cap, which is at least partially coated with an anti-adhesive coating; and sterilizing the sealed bottle containing the liquid dosage form. The invention further relates to a bottle filled with a liquid dosage form of a dmg for parenteral use comprising Edaravone or pharmaceutically acceptable salts thereof as the active ingredient, and excipients (an acidic component, an alkaline component, an antioxidant, an osmolar agent and/or a stabilizer), said bottle being made of glass and being closed with a cap which is made of a material based on flexible polymers and which is at least partially coated with an anti-adhesive coating.

(57) **Реферат :** Изобретение относится к способу получения стабильной при хранении , транспортировке и удобной при использовании жидкой лекарственной формы лекарственного средства эдаравон для парентерального применения , который предусматривает приготовление раствора , содержащего эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества (кислотный компонент , щелочной компонент , антиоксидант , осмолярный агент и/или стабилизатор) ; упаковку указанной лекарственной формы в предварительно стерилизованный стеклянный флакон с крышкой , покрытой , крайней мере , частично антиадгезивным покрытием ; закупоривание флакона крышкой , покрытой , крайней мере , частично антиадгезивным покрытием и стерилизацию флакона с раствором , содержащим эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества . Также , изобретение относится к способу упаковки стабильной при хранении , транспортировке и удобной при использовании жидкой лекарственной формы лекарственного средства - эдаравон для парентерального применения , который предусматривает : стерилизацию стеклянного флакона с крышкой , розлив раствора , содержащего эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества (кислотный компонент , щелочной компонент , антиоксидант , осмолярный агент и/или стабилизатор) в стерилизованный стеклянный флакон , закрывание (закупоривание) флакона с раствором крышкой , покрытой , крайней мере , частично антиадгезивным покрытием ; iv) стерилизацию закупоренного флакона с жидкой дозированной формой . Также изобретение касается флакона , заполненного жидкой дозированной формой



WO 2020/044106 A2

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована :

— без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))

лекарственного средства для парентерального применения, содержащей в качестве активного действующего вещества эдара-
вон или его фармацевтически приемлемые соли, и вспомогательные вещества (кислотный компонент, щелочной компонент,
антиоксидант, осмолярный агент и/или стабилизатор), причем флакон изготовлен из стекла, закрыт крышкой, изготовленной
из материала на основе эластичных полимеров, крышка, по крайней мере, частично покрыта антиадгезивным покрытием.

Жидкая дозированная форма эдаравона или его фармацевтически приемлемых солей, стабильная при хранении, транспортировании и использовании

ОПИСАНИЕ

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и медицине, в частности к способу получения лекарственного средства на основе эдаравона, стабильного при хранении, транспортировании и использовании.

Известно, что эдаравон (1-фенил-3-метил-5-пиразолон (фенилметилпиразолон)) является производной пиразолонa с формулой $C_{10}H_{11}N_2O$ и его применяют в качестве лекарственного средства при боковом амиотрофическом склерозе. Эдаравон обладает способностью поглощать свободные радикалы и этим обусловлено его использование в качестве акцептора свободных радикалов при инфаркте головного мозга.

Эдаравон применяют внутривенно инфузионно или капельным путем.

Однако, имеет место существенная проблема при использовании эдаравона — его нестабильность в растворе, в частности адгезия молекул указанного вещества на поверхности крышки флакона. Кроме того, при использовании упаковки с недостаточной герметичностью концентрация эдаравона в растворе увеличивается вследствие испарения жидкости.

Преодолевать указанные проблемы пытаются за счет особенностей упаковывания эдаравона. Например, упаковыванием в стеклянные ампулы, чтобы обеспечить герметическое хранение раствора с неизменной концентрацией.

С целью избавиться от остаточного кислорода в пространстве над раствором эдаравона и обеспечить стабильность препарата перед запаиванием ампул с раствором эдаравона в них добавляют азот, как описано в патенте CN101933899, 05.01.2011.

Однако, ампульное упаковывание имеет ряд недостатков, среди которых малый фиксированный объем лекарственного средства, что не позволяет использовать раствор непрерывно (например, при капельном введении препарата) в необходимом объеме. Также существует опасность попадания мелких частичек стекла в инфузионный раствор во время открывания ампулы.

Указанную проблему пытаются решить путем замены стеклянной ампулы пластиковым контейнером, как описано в патенте JP2016022092, 08.02.2016. Такая упаковка обычно имеет сложную структуру. Пластиковый контейнер образован внешним полипропиленовым слоем, промежуточным полипропиленовым слоем и внутренним слоем из циклического полиолефина.

Для упаковывания эдаравона также используют бутылку, пакет или шприц, предварительно заполненный раствором эдаравона. Указанные упаковки, по крайней мере, частично выполняют из пластика, в частности из циклической полиолефиновой смолы (патент JP2009084203, 23.04.2009). В упомянутом пластиковом контейнере предусмотрена резиновая заглушка, изготовленная из эластомера, изопренового каучука или бутилкаучука, а поверхность, которая контактирует с раствором эдаравона, покрыта фторсодержащей или париленовой смолой.

Однако, при использовании пластика возникает проблема герметичности, а именно, в раствор эдаравона попадает кислород из воздуха. Вследствие высокого сродства при соединении эдаравона с кислородом воздуха свойства препарата изменяются. С целью преодоления этой проблемы для стабилизации раствора эдаравона используют антиоксиданты и двойное упаковывание, как описано в патенте JP2011136973, 14.07.2011, что усложняет процесс получения готового стабильного препарата. Так, контейнер изготавливают из полипропилена, полиэтилена или другого гибкого пластика, он имеет резиновую пробку из эластомера, покрытую покрытием на основе фтора. Контейнер упаковывают в другой контейнер, который имеет сниженную проницаемость для кислорода и изготовленный из пленки на основе оксида алюминия, или оксида кремния, или другого подобного материала.

Хотя, указанная упаковка обеспечивает стабильность препарата, она не является удобной в использовании, поскольку после открывания или повреждения герметичности внешнего контейнера, теряет защитное свойство. Кроме того, подобная упаковка не обеспечивает контейнеры разных размеров (объемов), что может приводить к нерациональному использованию препарата.

Итак, из уровня техники известно лекарственное средство на основе эдаравона или его фармацевтически приемлемых солей в жидкой форме, готовых к использованию, в упаковке. Упаковка в виде ампул герметична, однако, недостатком такой формы изготовления препарата является невозможность многократного использования одной ампулы и большая вероятность попадания в инфузионный раствор частичек стекла. Также препарат выпускают в пластиковой упаковке большого объема, которая, однако, не является достаточно герметичной и, как результат — пропускает кислород из окружающей среды, что отрицательно влияет на качество препарата.

Многослойный пластиковый контейнер выполняет свою функцию обеспечения стабильности препарата при хранении и транспортировании только до момента его открытия. После открытия контейнера препарат необходимо срочно использовать, поскольку герметичность нарушается и происходит деградация эдаравона. Вследствие этого в препарате повышается допустимый уровень содержания примесей, которые могут вызвать нежелательные побочные эффекты при применении у пациентов. Кроме того, такая форма упаковки является сложной и для производства самого препарата (пластик должен выдержать двойную высоко термическую обработку с препаратом), и для производства упаковки как таковой (двойной контейнер изготавливается из тройного слоя пластика).

Итак, существует проблема получения препарата эдаравон в растворе в такой упаковке, которая бы позволяла сохранять его стабильность при транспортировке, хранении и использовании.

Соответственно задача заявленного изобретения - получить готовое к использованию, стабильное при хранении, транспортировке и применении

лекарственное средство в жидкой форме на основе эдаравона или его фармацевтически приемлемых солей.

Поставленную задачу решают за счет создания способа получения стабильной при хранении, транспортировке и удобной при использовании жидкой лекарственной формы лекарственного средства эдаравон для парентерального применения, который предусматривает: i) приготовление раствора, содержащего эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества (кислотный компонент, щелочной компонент, антиоксидант, осмолярный агент и/или стабилизатор); ii) упаковки указанной лекарственной формы в предварительно стерилизованный стеклянный флакон с крышкой, покрытой, по крайней мере, частично антиадгезивным покрытием; ш) закупоривание флакона крышкой, покрытой, по крайней мере, частично антиадгезивным покрытием и стерилизация флакона с раствором, содержащим эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества. В указанном способе стеклянный флакон изготовлен из боросиликатного стекла, крышка изготовлена из эластичного полимера и покрыта, по крайней мере, частично антиадгезивным покрытием из полихлортрифторэтилена (PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или поливинилденфторида (PVDF).

Также поставленную задачу решают за счет создания способа упаковки стабильной при хранении, транспортировке и удобной при использовании жидкой лекарственной формы лекарственного средства - эдаравона для парентерального применения, который предусматривает: i) стерилизацию стеклянного флакона с крышкой; ii) розлив раствора, содержащего эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества (кислотный компонент, щелочной компонент, антиоксидант, осмолярный агент и/или стабилизатор) в стерилизованный стеклянный флакон; iii) закрывание (закупоривание) флакона

с раствором крышкой, покрытой, по крайней мере, частично антиадгезивным покрытием; iv) стерилизацию закупоренного флакона с жидкой дозированной формой. В способе стеклянный флакон изготовлен из боросиликатного стекла, крышка изготовлена из эластичного полимера и, по крайней мере, частично покрыта антиадгезивным покрытием из полихлортрифторэтилена (PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или поливинилденфторида (PVDF).

Также поставленную задачу решили за счет создания флакона, заполненного жидкой дозированной формой лекарственного средства для парентерального применения, содержащий в качестве активного действующего вещества эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли, и вспомогательные вещества (кислотный компонент, щелочной компонент, антиоксидант, осмолярный агент и/или стабилизатор), причем флакон изготовлен из стекла, закрыт крышкой, изготовленной из материала на основе эластичного полимера, крышка, по крайней мере, частично покрыта антиадгезивным покрытием. Согласно технического решения флакон изготовлен из боросиликатного стекла, крышка изготовлена из производного каучука или из термопласта и с внутренней стороны или полностью покрыта антиадгезивным покрытием из полихлортрифторэтилена (PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или поливинилденфторида (PVDF). При упаковке используют алюминиевый колпачок, который обжимает крышку флакона с целью герметизации емкости с раствором.

Согласно техническому решению жидкая дозированная форма лекарственного средства содержит как активное действующее вещество 1-фенил-3-метил-5-пиразолон (эдаравон). Как кислотный компонент содержит вещество, выбранное из соляной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты или лимонной кислоты. Как щелочной компонент содержит вещество,

выбранное из натрия гидроксида или калия гидроксида . Как антиоксидант содержит вещество или комбинацию веществ , выбранную из аскорбиновой кислоты , натрия бисульфита , натрия метабисульфита , фумаровой кислоты или яблочной кислоты . Как осмолярный агент содержит вещество или комбинацию веществ , выбранных из натрия хлорида , натрия гидрокарбоната , калия хлорида , сорбитола , глюкозы или маннитола . В качестве стабилизатора содержит вещество , выбранное из этилендиаминтетрауксусной кислоты , динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты , цистеина , сорбитола , пропиленгликоля или не содержит каких -либо из указанных веществ . Согласно заявленного способа препарат представляет собой раствор для инъекций или инфузий .

Лекарственное средство , содержащее эдаравон или его фармацевтически приемлемую соль и вспомогательные компоненты , для максимального сохранения своих свойств не должно контактировать с воздухом , изменять pH, концентрацию раствора , а также находиться в условиях , когда образуются другие химические комплексы за счет адгезии части препарата на стенках контейнера , в котором он находится . Отсюда вытекает необходимость создания особых условий его хранения .

Эдаравон при определенных показаниях применяют капельным путем в достаточно больших объемах . Поэтому важно , чтобы и при использовании препарат находился в условиях , которые обеспечат стабильность его химической структуры и сделают невозможным образование побочных соединений в растворе .

Также , необходимо учитывать , что упаковка продукта при приготовлении требует двойной стерилизации , поэтому материалы , из которых изготовлена емкость для готового раствора эдаравона , должны иметь соответствующие характеристики .

Выполнение всех перечисленных условий обеспечит стабильность препарата , продлит срок его действия , сделает раствор эдаравона более безопасным в использовании , при хранении и транспортировке .

Материалом упаковки, которая должна обеспечить стабильность раствора без изменения pH, плотность и термостойкость, является боросиликатное стекло, которое легко выдерживает температуру выше 200 градусов по Цельсию и не изменяет химический состав раствора эдаварона. Таким образом, раствор помещают в емкость из боросиликатного стекла.

Закупоривание флакона с лекарственным средством необходимо осуществлять таким образом, чтобы крышка, во-первых, закрывала флакон герметично, во-вторых, крышка должна быть термостойкой, в-третьих, изготовлена из материала, который предупреждает адгезию активного вещества на своей поверхности.

Согласно заявленного технического решения тело крышки изготавливают из эластичного полимера на основе производного каучука или термопласта, который имеет высокие непроницаемые свойства, высокую термостойкость, прочность и в тоже время хорошие гибкие свойства, что предупреждает ломкость крышки. Также, можно использовать и другие подобные материалы, соответствующие указанным характеристикам, например по классу неприродных синтетических эластомеров.

Поверхность крышки частично или полностью, по крайней мере, та ее часть, которая контактирует с раствором композиции, должна быть покрыта слоем вещества с антиадгезивными свойствами, не влиять на химический состав смеси и являться термостойкой.

К таким веществам относятся фторсодержащие полимеры. Это плотные и прочные материалы (например, политетрафторэтилен (ПТФЭ) имеет показатель плотности 2,18-2,21 г/см³ и прочности 15-27 Н/мм²), которые можно применять в диапазоне температур от -269 до +260 градусов по Цельсию. Указанные соединения не вступают в устойчивые химические связи с другими соединениями. Даже агрессивные вещества не влияют на них при высоких температурах. К таким материалам относятся полихлортрифторэтилена (PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или

поливинилденфторида (PVDF). Покрытие крышки указанными соединениями может быть осуществлено , как описано в патенте JPS6397173, 27.04.1988.

При транспортировке и хранении дополнительная стабильность препарата в указанной упаковке обусловлена использованием алюминиевого колпачка , который обжимает крышку флакона с целью герметизации емкости с раствором .

Благодаря материалам упаковки повышается ее барьерная способность к попаданию кислорода или других соединений из атмосферы в раствор лекарственного средства эдаравон .

Суть изобретения раскрыты в приведенных примерах .

Пример 1.

Исследования показали , что при хранении лекарственного средства на основе эдаравона в описанной выше упаковке не происходит взаимодействия раствора с упаковочными материалами , что делает невозможным увеличение примесей .

Провели сравнительный анализ свойств препарата эдаравон при хранении в разной стандартной упаковке для подобных препаратов (Таблица 1). Готовый к использованию раствор , содержащий эдаравон как активное вещество и вспомогательные компоненты , такие как кислотный , щелочной компоненты , антиоксидант , осмолярный агент и стабилизатор помещали в полимерный пакет , флакон из боросиликатного стекла , закупоренный резиновой крышкой , в полиэтиленовый контейнер , изготовленный по технологии blow-fill-seal и во флакон из боросиликатного стекла с крышкой из изопропилизопренового каучука , покрытого фторсодержащим полимером согласно техническому решению . Упакованный препарат выдерживали при одинаковых условиях 24 месяца , проверку растворов в разной упаковке проводили через 3, 6, 12 и в конце срока выдержки , через 24 месяца .

Как видно из результатов , упаковка раствора эдаравона с использованием стекла является более эффективной , однако применение фторсодержащего

полимера для покрытия крышки в сочетании с боросиликатным стеклом флакона продлило срок годности с 6 до 24 месяцев .

Пример 2.

Готовили различные варианты композиции (раствора) эдаравона с использованием различного типа фторсодержащих веществ для покрытия крышки флакона , в который помещали раствор препарата . Варианты приведены в примерах 2.1-2.8.

Пример 2.1

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Соляная кислота	1,5 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Цистеин	0,1 мг
Натрия хлорид	8,0 мг
Натрия бисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла , закупоренный крышкой из материала на основе производного каучука , покрытой ETFE полимером .

Пример 2.2

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Серная кислота	1,5 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,5 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла , закупоренный крышкой из эластичного полимера на основе термопласта , покрытой PCTFE полимером .

Пример 2.3

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла , закупоренный крышкой из материала на основе производного каучука , покрытой PCTFE полимером .

Пример 2.4

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг

Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия бисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла, закупоренный крышкой из материала на основе термопласта, покрытой PVDF полимером.

Пример 2.5

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Калия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Аскорбиновая кислота	0,1 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла, закупоренный крышкой из материала на основе каучука, покрытой PFA полимером.

Пример 2.6

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Лимонная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла, закупоренный крышкой из каучука, покрытой PTFE полимером.

Пример 2.7

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
ЕДТА	0,15 мг
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла, закупоренный крышкой из термопласта, покрытой PFPE полимером.

Пример 2.8

Название компонента	Содержание в 1 мл препарата
Эдаравон	0,3 мг
Фосфорная кислота	1,0 мг
Натрия гидроксид	1,5 мг
Цистеин	0,1
Натрия хлорид	8,6 мг
Натрия метабисульфит	0,2 мг

Упаковка - флакон из боросиликатного стекла, закупоренный крышкой из каучука, покрытой PVDF полимером.

Растворы, изготовленные в соответствии с Примерами 2.1-2.8, упаковывали в предварительно стерилизованные стеклянные флаконы,

закупоривали флаконы крышкой , покрытой антиадгезивным покрытием , флаконы с раствором стерилизовали и выдерживали в течение определенного срока .

Были проведены серии испытаний относительно качества и стабильности готовых препаратов при хранения при температуре 25 °C, влажности 60% (Таблица 2), при температуре 40 °C, влажности 75% (Таблица 3), которые выдерживали в течение 6 месяцев для проверки стабильности лекарственного средства .

Средние показатели качества и стабильности готовых препаратов после срока хранения указаны в Таблице 2 и Таблице 3.

Из приведенных данных видно , что заявленная комбинация лекарственного средства в описанной упаковке может храниться в течение указанного срока годности для препарата - 2 года при температуре 25 ° C без ухудшения показателей качества , то есть является стабильной в течение исследуемого периода .

Полученные результаты показывают , что заявленное техническое решение имеет новую , неизвестную из уровня техники совокупность существенных признаков , соответственно заявленное изобретение соответствует условиям патентоспособности новизна и промышленная применимость .

Заявленное техническое решение позволяет получить стабильную при хранении , транспортировке и удобную при использовании композицию (раствор) эдаравона , значительно продлить срок годности лекарственного средства . Полученный в соответствии с заявленным изобретения препарат сохраняет свои терапевтические свойства , не образует примесей , безопасен при открывании емкости с раствором и использовании .

Таблица 1. Результаты стабильности упаковывания композиции в разные упаковки

Тип упаковки	Характеристики качества стабильности				
	Время (хранения) исследование стабильности	pH	Сопровождаемые примеси	Количественное определение	Соответствует всем требованиям (да/нет)
Во время выпуска		От 3,0 до 4,5	Любая примесь -- не более 0,2%	Эдаравон 0,285 -- 0,315 (мг/мл)	
	0 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,302	да
	3 мес.	4,1	Меньше 0,05%	0,287	да
	6 мес.	3,9	0,06%	0,277	нет
	12 мес.	3,8	0,13%	0,271	нет
Полимерный пакет	24 мес.	3,6	0,24%	0,263	нет
	3	4,2	Меньше 0,05%	0,293	да
	6 мес.	4,0	Меньше 0,05%	0,287	да
	12 мес.	4,0	Меньше 0,05%	0,281	нет
	24 мес.	3,9	0,08%	0,278	нет
Флакон из боросиликатного стекла, закупоренный резиновой крышкой					
	3 мес.	4,1	Меньше 0,05%	0,271	нет
	6 мес.	3,9	0,07%	0,253	нет
	12 мес.	3,7	0,15%	0,241	нет
	24 мес.	3,4	0,28%	0,234	нет
Контейнер полиэтиленовый, изготовленный по технологии blow-fill-seal					
	3 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,300	да
	6 мес.	4,2	Меньше 0,05%	0,299	да
	12 мес.	4,1	Меньше 0,05%	0,298	да
	24 мес.	4,0	Меньше 0,05%	0,298	да

Таблица 2. Результаты исследования стабильности композиции при хранении при 25°С

Характеристики качества (стабильности)	Внешний вид	Прозрачность	Степень окрасивания	Механические включения	pH	Осмоляльность	Сопровождаемые примеси	Количественное определение	Стерильность
Требования МКЯ	Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость	Должна быть прозрачной	Не интенсивнее, чем эталон Y ₅	Должна выдерживать исследования	От 3,0 до 4,5	От 275 до 325 мОсмоль/кг	Любая примесь – не более 0,2%. Сумма примесей – не более 0,5%	Эдаравон 0,285 – 0,315 (мг/мл)	Должен быть стерильным
Тип пробки									
Во время выпуска	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,2	304	Меньше 0,05%	0,302	Отвеч.
PEP	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,1	301	Меньше 0,05%	0,301	Отвеч.
PTFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,2	297	Меньше 0,05%	0,297	Отвеч.
PClFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,1	302	Меньше 0,05%	0,299	Отвеч.
PFA	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,0	306	Меньше 0,05%	0,307	Отвеч.
ETFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,3	301	Меньше 0,05%	0,303	Отвеч.
PVDF	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,0	298	Меньше 0,05%	0,298	Отвеч.
PPFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,1	302	Меньше 0,05%	0,304	Отвеч.

Таблица 3. Результаты исследования стабильности композиции при хранении при 40°C

Характеристики качества стабильности	Внешний вид	Прозрачность	Степень окрашивания	Механические включения	pH	Осмоляльность	Сопровождаемые примеси	Количественное определение	Стерильность
Требования МКЯ	Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость	Должна быть прозрачной	Не интенсивнее, чем эталон Y ₅	Должна выдерживать исследования	От 3,0 до 4,5	От 275 до 325 мОсмоль/кг	Любая примесь – не более 0,2%. Сумма примесей – не более 0,5%	Эдаравон 0,285 – 0,315 (мг/мл)	Должен быть стерильным
Тип пробки									
Во время выпуска	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,2	304	Меньше 0,05%	0,302	Отвеч.
FER	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	3,9	301	Меньше 0,05%	0,298	Отвеч.
PTFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	3,8	303	Меньше 0,05%	0,295	Отвеч.
PCTFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	3,9	305	Меньше 0,05%	0,299	Отвеч.
PFA	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	3,7	301	Меньше 0,05%	0,301	Отвеч.
ETFE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	3,8	297	Меньше 0,05%	0,296	Отвеч.
PVDF	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	3,9	295	Меньше 0,05%	0,298	Отвеч.
PFPE	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	Отвеч.	4,0	304	Меньше 0,05%	0,303	Отвеч.

ФОРМУЛА

1. Способ получения стабильной при хранении , транспортировке и удобной при использовании жидкой лекарственной формы лекарственного средства эдаравон для парентерального применения предусматривает :
 - i) приготовления раствора , содержащего эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества (кислотный компонент , щелочной компонент , антиоксидант , осмолярный агент и/или стабилизатор) ;
 - ii) упаковывание указанной лекарственной формы в предварительно стерилизованный стеклянный флакон с крышкой , покрытой , по крайней мере , частично антиадгезивным покрытием ;
 - iii) закупоривание флакона крышкой , покрытой , по крайней мере , частично антиадгезивным покрытием , и стерилизация флакона с раствором , содержащим эдаравон или его фармацевтически . приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества .
2. Способ по п. 1, в котором стеклянный флакон изготовлен из боросиликатного стекла .
3. Способ по п. 1, в котором крышка изготовлена из материала класса эластических полимеров .
4. Способ по п. 1, в котором крышка покрыта с внутренней стороны или полностью антиадгезивным покрытием из полихлортрифторэтилена (PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или поливинилденфторида (PVDF).
5. Способ упаковывания стабильной при хранении , транспортировании и удобной при использовании жидкой дозированной формы лекарственного средства - эдаравона для парентерального применения предусматривает : i)

- стерилизацию стеклянного флакона с крышкой , ii) розлив раствора , который содержит эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активного действующего вещества и вспомогательные вещества (кислотный компонент , щелочной компонент , антиоксидант , осмолярный агент и/или стабилизатор) в стерилизованный стеклянный флакон ; iii) закрывание (закупоривание) флакона с раствором крышкой , покрытой , по крайней мере , частично антиадгезивным покрытием ; iv) стерилизация закупоренного флакона с жидкой дозированной формой .
6. Способ по п. 5, в котором стеклянный флакон изготовлен из боросиликатного стекла .
7. Способ по п. 5, в котором крышка изготовлена из производного каучука или из термопласта .
8. Способ по п. 5, в котором крышка с внутренней стороны или полностью покрыта антиадгезивным покрытием из полихлортрифторэтилена (PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или поливинилденфторида (PVDF).
9. Флакон , заполненный жидкой дозированной формой лекарственного средства для парентерального применения , которое содержит в качестве активного действующего вещества эдаравон или его фармацевтически приемлемые соли и вспомогательные вещества (кислотный компонент , щелочной компонент , антиоксидант , осмолярный агент и/или стабилизатор), причем флакон изготовлен из стекла , закрыт крышкой , изготовленной из материала на основе эластических полимеров , крышка , по крайней мере , частично покрыта антиадгезивным покрытием .
10. Флакон по п. 9, изготовленный из боросиликатного стекла .
11. Флакон по п. 9, в котором крышка изготовлена из производного каучука или из термопласта .
12. Флакон по п. 9, в котором крышка с внутренней стороны или полностью покрыта антиадгезивным покрытием из полихлортрифторэтилена

(PCTFE), перфторалкоксиалкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ETFE), фторэтиленпропилена (FEP), перфторполиэфира (PFPE) или поливинилденфторида (PVDF).

13. Флакон по п. 9, в котором при упаковывании используют алюминиевый колпачок, который обжимает крышку флакона с целью герметизации емкости с раствором.