

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040476**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.06.08**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201791409**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.11.17**

---

(54) **ПРЕПАРАТ ПАРАЦЕТАМОЛА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ**

---

(31) **4102/MUM/2014**

(56) WO-A2-2012001494  
WO-A1-0007588

(32) **2014.12.20**

(33) **IN**

(43) **2017.10.31**

(86) **PCT/IB2015/058876**

(87) **WO 2016/097899 2016.06.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТРОИКАА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:  
**Пател Кетан Р., Пател Милан Р.,  
Пател Ашил К., Шах Пакашчандра  
Дж. (IN)**

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к препарату парацетамола для инъекций, содержащему 250 мг/мл парацетамола или его фармацевтически приемлемых солей в системе растворителей, содержащей (a) менее или 40% масса/объем гликофуrolа, (b) менее или 30% масса/объем спирта с короткой цепью, выбранного из группы, включающей этиловый спирт, изопропиловый спирт или их смеси (c) воду, и (d) стабилизатор, выбранный из полимерных веществ, таких как Plasdone C 17, Plasdone C 30, или любой их комбинации, где количество стабилизатора менее или равно 5% масса/объем; где препарат обеспечивает высокую концентрацию парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли в системе растворителей по настоящему изобретению и является стабильным и также пригодным для введения медленным внутривенным способом при доведении до минимума побочных воздействий (таких как флебит, боль и тому подобное).

**B1**

**040476**

**040476**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к препаратам парацетамола для внутривенных инъекций с низким объемом.

### Уровень техники

Парацетамол, производное пара-аминофенола обеспечивает анальгетическую, жаропонижающую и слабую противовоспалительную активность. Он представляет собой широко используемый продаваемый без рецепта анальгетик и жаропонижающее. Он широко используется для облегчения головной боли и других небольших болей и страданий, а также жара. Он также используется в сочетании с опиоидными анальгетиками для лечения острой боли, такой как боль после хирургической операции, и для обеспечения паллиативного лечения у пациентов с раком в прогрессирующей стадии.

Парацетамол или ацетаминофен является доступным в различных дозированных формах, таких как таблетки, капсулы, жидкие сиропы, суспензии, суппозитории, тому подобное, которые могут вводиться с помощью различных способов введения. Пероральный и парентеральный способы представляют собой наиболее предпочтительные способы введения. (Jarde O., Bocard E., Parenteral versus Oral Route Paracetamol Efficacy. *Clinical Drug Investigation*, Dec 1997, 14(6):474-481). Парентеральный способ введения является предпочтительным по причине быстрой деградации и плохого поглощения лекарственного средства после перорального введения. Кроме того, парентеральный способ введения представляет собой единственный способ, доступный для эффективного лечения клинических состояний пациента, когда быстрое поглощение лекарственного средства является главным фактором быстрого появления воздействия и более быстрого избавления от симптомов.

В случае неотложной помощи или тогда, когда пациенты находятся без сознания или неспособны принимать лекарственные препараты перорально, парентеральный способ представляет собой предпочтительный способ. Поглощение лекарственного средства после парентеральной доставки является быстрым, и получаемые при этом его уровни в крови являются более благоприятными, чем те, которые достигаются с помощью пероральных дозированных форм (Aulton M. E.: *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone, Second edition, 5)

Другие преимущества парентеральных препаратов парацетамола заключаются в том, что они могут вводиться перед хирургической операцией или во время ее, тем самым делая возможным начало эффективного обезболивания в ранней фазе послеоперационного периода. (Pasero C., *The Role of Intravenous Acetaminophen in Acute Pain Management*. *Pain Management Nursing*, Jun 2012, 13(2): 107-124). Эти препараты для инъекций устраняют экспонирование печени при первом прохождении и метаболизм посредством портального кровообращения, что уменьшает вероятность появления повреждения печени. Эти препараты для инъекций редко вызывают гепатотоксичность и, как показано, являются безопасными для пациентов с фоновыми состояниями печени. (Viscusi E. R., *IV Acetaminophen Improves Pain Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients: A Review of Clinical Data and Case-based Presentations*, April 2012, 38(4):1-8).

Несмотря на преимущества парентеральных препаратов парацетамола, на рынке имеется очень немного доступных парентеральных препаратов парацетамола. Ключевые причины их недоступности представляют собой плохую водорастворимость и нестабильность лекарственного средства в присутствии воды.

Большинство препаратов парацетамола доступны в форме очень разбавленных водных растворов и являются пригодными для введения исключительно способом внутривенного вливания. Эти препараты с большим объемом ассоциируются с неудобствами, связанными с объемной перегрузкой, в особенности, для пациентов с ослабленными функциями сердца и почек. В дополнение к большому времени их введения и необходимости поддержания конкретной скорости вливания и тому подобное стоимость производства этих препаратов является относительно высокой. (Swarbrick J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare USA, Third Edition, 1001-1003).

W02009098716 и W02009/047634 описывают стабильные водные фармацевтические композиции, содержащие парацетамол, для парентерального введения, где концентрация парацетамола в композиции составляет 10 мг/мл и, следовательно, указанные композиции являются пригодными только для введения посредством внутривенного (IV) вливания. W02003033026 описывает готовые для использования стабильные препараты для инъекций, где концентрация парацетамола составляет до 40 мг/мл, для введения только способом IV вливания.

W02001008662 относится к фармацевтическим композициям парацетамола, содержащим по меньшей мере 10% масса/объем парацетамола в безводном PEG200. Вязкости этих композиций составляют порядка 168 сП, и поэтому они имеют ограниченное применение с помощью парентерального способа только при разбавлении.

IN1746/MUM/2008 относится к препаратам для инъекций парацетамола с концентрацией только до 15%, приготовленным в системе растворителей из гликофуrolа и воды. Эти препараты обеспечивают только до 150 мг лекарственного средства в 1 мл.

W000/07588 описывает неводные препараты для инъекций парацетамола с использованием спирта и полиэтиленгликоля. Эти препараты для инъекций приготавливаются в неводных растворителях и не

находятся в форме, готовой для применения. Неводные препараты, описанные в указанной ссылке, не являются пригодными для внутримышечного (ИМ) введения без разбавления жидкостью на водной основе.

В патенте США № 6028222, столбец 3, строки 47-53, рассматриваются водные препараты для инъекций парацетамола с концентрациями парацетамола в пределах от 2 до 50 мг/мл в разбавленных растворах и от 60 до 350 мг/мл в концентрированных растворах. Однако в столбце 6 описания этой же ссылки, указанный патент США утверждает также следующее.

"При использовании этого раствора, состоящего из смеси растворителей, состоящей из 30% пропиленгликоля, 40% полиэтиленгликоля 400 и 30% воды (раствор № 20), можно растворить примерно 200 мг/мл парацетамола при 20°C. Выбор концентрации 160 мг/мл позволяет убедиться, что перекристаллизация осуществляться не будет".

Таким образом, по их собственному признанию, авторы указанного патента США, следовательно, говорят о том, что концентрация 160 мг/мл дает в результате препараты для инъекций, в которых перекристаллизации не происходит. Авторы патента США '222 сами признаются и иллюстрируют это с помощью примеров, что препараты, содержащие концентрацию парацетамола до 160 мг/мл, остаются стабильными. Не имеется никакого подтверждающего описания или концепции относительно того, будут ли концентрации, достигающие 350 мг/мл, давать препараты для инъекций, в которых не происходит перекристаллизации. На основе концепции патента США '222 не является очевидным, будут ли работать концентрации в пределах от 160 до 350 мг/мл.

Когда препараты, описанные в описании патента США '222, с высокой концентрацией парацетамола ( $\geq 160$  мг/мл) приготавливаются авторами настоящего изобретения и разбавляются для получения дозы 1 г в не более чем 20 мл (то есть для получения концентрации по меньшей мере 50 мг/мл), лекарственное средство кристаллизуется из этих растворов через 3-5 мин. Следовательно, эти препараты не годятся для медленного внутривенного введения болюса после разбавления, поскольку кристаллы появляются в пределах 5 мин после разбавления. Результаты исследований авторов настоящего изобретения приводятся ниже в в таблице.

Результаты разбавления образцов примеров,  
описанных в столбце 7 описания патента США № 602 8222

№ Пр.	Концентрация, приведенная в патенте США '222, при 25°C (мг/мл)	Применяемый концентрированный раствор (мл)	WFI (вода для инъекций), добавляемая для доведения объема до ... (мл)	Кристаллизация при 25°C наблюдается в пределах ... (минуты)	Кристаллизация при 20°C наблюдается в пределах ... (минуты)
3	230	4,3	20	5	2,5
20	200	5,0	20	3	1
21	210	4,7	20	4	2
22	220	4,5	20	3	1,5
17	200	Кристаллизация наблюдается непосредственно в концентрированном растворе			
19	190	Полной солюбилизации не достигается			

Из приведенного выше ясно, что эти препараты являются непригодными для введения способом инъекции. Исследования авторов настоящего изобретения однозначно устанавливают и подтверждают признание авторов патента США '222 относительно того, что концентрированные препараты из указанного патента США действительно являются нестабильными из-за перекристаллизации лекарственного средства.

W02012001494 описывает водные препараты парацетамола высокой концентрации, которые доставляют 500 мг лекарственного средства в объеме препарата для инъекций, достигающем 2-3 мл, поддерживая вязкость в пределах от 7 до 28 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C. Эти препараты страдают от побочных воздействий, таких как флебит, что делает их непригодными для IV способа введения болюса, и, следовательно, без разбавления, внутримышечный способ представляет собой единственный способ введения, доступный для этих препаратов. Авторы настоящего изобретения осуществили подробные доклинические исследования токсичности препаратов, описанных в W02012001494.

Исследования внутривенной токсичности многократно вводимых доз осуществляют на 48 мышах Swiss Albino и на 24 новозеландских белых кроликах в течение 14 последовательных дней. Исследуемые растворы препаратов для инъекций парацетамола, описанных в W02012001494, готовят и вводят внутривенным способом (хвостовая вена) без какого-либо разбавления при уровнях дозы 5 (низкий), 15 (средний) и 25 (высокий) мкл/20 г массы тела мышей Swiss Albino. Эти препараты вызывают острые отрицательные воздействия в месте инъекции, и животные из групп, леченных низкой и средней дозой парацетамола, подвергаются меньшему воздействию, по сравнению с группами, леченными высокой дозой парацетамола. Кроме того, когда эти препараты вводятся через крайнюю ушную вену новозеландским белым кроликам при уровне дозы 500, 1500 и 3000 мкл/2 кг массы тела/день, они вызывают отрицательные воздействия в месте инъекции. Данные исследований авторов настоящего изобретения на мышах и кроликах говорят о том, что препарат парацетамола, описанный в W02012001494, когда он вводится без какого-либо разбавления способом IV введения болюса, не переносится даже при самой низкой дозе. Он вызывает острый флебит и не пригоден для внутривенного введения болюса людям.

Когда эти препараты разбавляют для получения 1 г лекарственного средства 20 мл препарата, начинается преципитация лекарственного средства, тем самым делая его непригодным для введения болюса медленным IV способом.

Некоторые препараты для инъекций парацетамола, описанные в литературе, являются неводными, и следовательно, они не находятся в готовой для применения форме. Кроме того, жесткое ограничение для препаратов, известных из литературы, представляет собой вязкость >45 сП, которая может вызывать повреждение тканей и боль в месте инъекции.

Водные препараты для инъекций парацетамола, доступные в настоящее время, либо содержат очень низкую концентрацию лекарственного средства, они вводятся только с помощью способа внутривенного вливания, либо они представляют собой препараты, содержащие умеренно высокие концентрации лекарственного средства, но страдающие от жестких ограничений, таких как:

- a) без разбавления их можно вводить только с помощью внутримышечного способа,
- b) при разбавлении любым доступным большим объемом совместимых парентеральных жидкостей они пригодны для введения только способом внутривенного вливания.

Нельзя разбавлять концентрированные препараты, известные в данной области, до объема примерно 20 мл, что может сделать возможным их введение способом медленного внутривенного введения болюса, когда вся доза лекарственного средства (например, 1 г в 20 мл) вводится пациенту при инъекции в течение 5 мин, предпочтительно в течение 2 мин. Это ограничение дает в результате появление кристаллов лекарственного средства в пределах нескольких минут после разбавления для препаратов, известных из литературы.

Имеется неудовлетворенная потребность в создании водных препаратов для инъекций парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли, которые являются не только стабильными и пригодными для введения способом IM и IV вливания, но также и являются пригодными для введения способом медленной внутривенной инъекции болюса, но демонстрируют минимальные побочные воздействия или их отсутствие. В дополнение к созданию стабильных растворов с высокими концентрациями эти готовые для применения препараты должны иметь вязкости <35 сП, предпочтительно <25 сП, при комнатной температуре.

Имеется необходимость в создании стабильных препаратов, которые делают возможным введение терапевтической дозы 1 г в объеме менее чем 20 мл с вязкостью <35 сП, предпочтительно <25 сП, при комнатной температуре, это делает их пригодными для введения способом медленного внутривенного введения болюса при разбавлении жидкостями на водной основе, кроме способов внутримышечного, внутривенного вливания и сверх них.

### **Цели изобретения**

Сущностью изобретения является предоставление препарата парацетамола для инъекций, содержащего 250 мг/мл парацетамола или его фармацевтически приемлемых солей в системе растворителей, содержащей (a) менее или 40% масса/объем гликофуrolа, (b) менее или 30% масса/объем спирта с короткой цепью, выбранного из группы, включающей этиловый спирт, изо-пропиловый спирт или их смеси, (c) воду, и (d) стабилизатор, выбранный из полимерных веществ, таких как Plasdone C 17, Plasdone C 30, или любой их комбинации, где количество стабилизатора менее или равно 5% масса/объем.

Препарат для инъекций парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли с высокой концентрацией, когда его разбавляют жидкостями на водной основе, может обеспечивать дозу 1 г лекарственного средства в не более чем 20 мл без какой-либо кристаллизации лекарственного средства в течение по меньшей мере 5 мин после разбавления.

Еще одной целью настоящего изобретения является создание стабильного препарата для инъекций парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли на водной основе с высокой концентрацией, который, когда его разбавляют жидкостями на водной основе, для доставки 1 г лекарственного средства в не более чем 20 мл препарата, является пригодным для ведения способом медленного внутривенного введения болюса.

Другой целью настоящего изобретения является создание стабильного препарата для инъекций па-

рацетамола или его фармацевтически приемлемой соли на водной основе с высокой концентрацией, который может вводиться внутримышечным способом в неразбавленной форме и который является также пригодным для использования при медленном внутривенном введении болюса, при сведении к минимуму побочных воздействий, таких как флебит, боль и тому подобное.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение предлагает стабильные препараты для инъекций парацетамола или его фармацевтически приемлемых солей на водной основе с высокой концентрацией, которые, когда они разбавляются жидкостями на водной основе до не более чем 20 мл, остаются стабильными и являются пригодными для использования при введении медленным внутривенным способом.

Препарат для инъекций по настоящему изобретению содержит 250 мг/мл парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли, систему растворителей, содержащих гликофуrol и/или другой растворитель, спирт с короткой цепью, стабилизатор и воду.

Можно использовать другой растворитель, выбранный из поверхностно-активных веществ, циклодекстринов, производных диметилацетамида, транскутола, N-метилпирролидона или многоатомного спирта (спиртов), таких как пропиленгликоль, глицерин, сорбитол и полиэтиленгликоли.

Другой растворитель предпочтительно выбирается из N-метилпирролидона, диметилацетамида, транскутола, циклодекстринов или их смесей.

Количество гликофуrolа в препаратах находится в пределах от 0 до 40% масса/объем, предпочтительно от 0 до 35% масса/объем от препарата. Количество спирта с короткой цепью находится в пределах от 0 до 30% масса/объем, предпочтительно от 0 до 25% масса/объем от препарата. Количество другого растворителя в препаратах находится в пределах от 0 до 55% объем/объем от препарата.

Стабилизатор выбирается из разновидностей полимерных соединений, таких как Plasdone, например Plasdone C 17, Plasdone C 30 и тому подобное, или из любого их сочетания. Стабилизатор составляет от 0 до 5% масса/объем, предпочтительно от 2 до 4% масса/объем от препарата.

В одном из вариантов осуществления препарат для инъекций содержит 250 мг парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли в 1 мл. В другом варианте осуществления доза 500 мг лекарственного средства может доставляться в объеме 2 мл. В другом варианте осуществления доза 1 г может доставляться в объеме 4 мл. Эти варианты осуществления являются пригодными для использования при введении внутримышечным способом.

В одном из вариантов осуществления эти препараты, когда они разбавляются с использованием низкого объема жидкостей на водной основе, могут доставлять терапевтическую дозу 1 г парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли в 20 мл препарата без какой-либо перекристаллизации в течение по меньшей мере до 5 мин после разбавления. В другом варианте осуществления такие препараты не демонстрируют перекристаллизации по меньшей мере в течение 8-20 мин после разбавления.

Жидкости на водной основе для разбавления выбираются из воды для инъекций или любых других жидкостей на водной основе, с медицинскими препаратами/без них, пригодных для использования при медленном внутривенном введении болюса. Эти препараты также обеспечивают возможность разбавления большим объемом жидкостей на водной основе для доставки лекарственного средства способом внутривенного вливания.

Эти препараты дают в результате полную сольubilизацию парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли. Препараты, содержащие 1 г лекарственного средства, когда они разбавляются жидкостями на водной основе до 20 мл, не демонстрируют перекристаллизации по меньшей мере до 5 мин после разбавления, более предпочтительно до конца периода, по меньшей мере 8 мин после разбавления.

Препараты для инъекций, содержащие 250 мг/мл парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли, систему растворителей по настоящему изобретению со стабилизатором в конкретном диапазоне концентраций, обеспечивают препараты для инъекций, которые при разбавлении жидкостями на водной основе до 20 мл препарата являются пригодными для использования при способе медленного IV введения болюса, при значительном уменьшении побочных воздействий, таких как флебит.

Препараты по настоящему изобретению являются стабильными в течение хранения этих препаратов в упакованном виде. В настоящем изобретении вода используется в количестве, достаточном для получения конечного объема препарата. Вода для получения конечного объема этих препаратов составляет 50% масса/объем или меньше, предпочтительно 45% масса/объем препаратов или меньше.

Указанные препараты по настоящему изобретению могут дополнительно разбавляться с помощью воды для инъекций или обычных жидкостей для IV введения на водной основе, таких как нормальный солевой раствор, раствор декстрозы или любые другие парентеральные носители, известные в данной области, так что доза 1 г парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли доставляется в конечном объеме препарата 20 мл.

В другом варианте осуществления препаратов по настоящему изобретению можно использовать пригодные для использования вспомогательные ингредиенты, такие как антиоксидант (антиоксиданты), модификатор (модификаторы) pH, буфер (буферы), хелатирующий агент (агенты) или их смеси. Антиоксидант (антиоксиданты) препарата может выбираться из монотиоглицерина, метабисульфита натрия или чего-либо подобного. Модификатор (модификаторы) pH препарата может выбираться из гидроксида на-

трия, хлористоводородной кислоты или чего-либо подобного. Буфер (буферы) для препарата может выбираться из двухосновного фосфата натрия, одноосновного фосфата натрия или чего-либо подобного.

Указанные вспомогательные ингредиенты используются в фармацевтически приемлемых пропорциях, известных в данной области.

Вязкость препаратов по настоящему изобретению в их неразбавленной форме находится в пределах от 5 до 3 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C. Вязкость предпочтительных вариантов осуществления препаратов по настоящему изобретению в их неразбавленной форме находится в пределах от 8 до 32 сП при 25°C. Особенность препаратов по настоящему изобретению не только обеспечивает преимущества уменьшения боли или ее отсутствия и отсутствия повреждения ткани в месте инъекции, когда они вводятся внутримышечно в неразбавленной форме, но также приводит к уменьшению или отсутствию боли, когда они вводятся при разбавлении до 20 мл способом медленного IV введения болюса в течение периода 2-5 мин.

Заявитель осуществил доклинические исследования токсичности (на животных) для установления рассмотренных выше преимущественных особенностей препарата по настоящему изобретению. Указанные исследования и их результаты приводятся ниже.

#### **Исследования подострой токсичности неразбавленного препарата для инъекций парацетамола (1000 мг/4 мл) на крысах и мышах**

Исследование имеют целью оценку токсичности препарата для инъекций парацетамола 1000 мг/4 мл (250 мг/мл) на крысах и мышах после многократного введения в течение 28 дней. Животные выбираются, кондиционируются и экспонируются для введения исследуемого соединения способом внутривенной инъекции неразбавленного болюса при трех уровнях дозы (15, 25, 35 мг/кг) и наблюдаются в течение 28 дней.

Все животные наблюдаются относительно ненормальных клинических признаков и изменений поведения; заболеваемости и смертности; изменения массы тела и потребления корма в течение периода исследования. В конце исследований (то есть через 28 дней) животных также оценивают с помощью гематологических и биохимических оценок и гистопатологии различных органов для определения токсичности.

Результаты показывают, что нет смертности, наблюдаемой среди животных леченых исследуемым соединением. Нет никакого значительного воздействия лечения на потребление корма, увеличение массы тела и клинические признаки, поведенческую активность и тому подобное. Кроме того, нет значительных изменений, обнаруживаемых в гематологических и биохимических параметрах мышей и крыс, которых лечат всеми тремя уровнями доз парацетамола, по сравнению с контрольной группой с несущей средой.

Этот результат позволяет сделать вывод, что неожиданно не наблюдается токсичности у крыс и мышей, когда неразбавленный препарат парацетамола (1000 мг/4 мл) вводится способом внутривенной инъекции болюса. Это является противоположностью результатам исследования, осуществленного для препаратов в W02012001494, которые не переносятся при способе IV введения болюса даже при низкой дозе.

#### **Исследование токсичности инъекции парацетамола (1000 мг/4 мл) при многократном дозировании на кроликах**

Целью этого исследования является оценка локальной и системной токсичности для кроликов, вызываемой многократным введением в течение 14 дней препарата для инъекций парацетамола (1000 мг/4 мл), приготовленным согласно настоящему изобретению, со специальной целью идентификации токсичности для целевых органов.

При этом исследовании животных случайным образом распределяют в четыре лечебные группы. Каждая группа содержит две самки кроликов. Двум группам (01 и 02) дают несущую среду (плацебо) для препарата для инъекций парацетамола (1000 мг/4 мл), разбавленную до 20 мл водой для инъекций. Другим двум группам (03 и 04) дают препарат для инъекций парацетамола (1000 мг/4 мл), разбавленный до 20 мл водой для инъекций. Группы 01 и 03 лечат соответствующими видами лечения, как одна доза в день при объеме 2,52 мл/2 кг массы тела кролика. Группы 02 и 04 лечат соответствующими видами лечения в разделенных дозах, вводимых четыре раза в день (0,63 мл/2 кг массы тела каждый раз). Разбавленные препараты для инъекций вводят как внутривенное медленное вливание при уровне дозы 65 мг/кг массы тела в пределах 2-5 мин.

Всех животных наблюдают раз в день относительно признаков токсичности в течение всего периода эксперимента и дважды в день относительно смертности и заболеваемости. Массу тела регистрируют в День 1, 8, и 14. Потребление корма вычисляют в расчете на неделю. В конце эксперимента (День 14), всех оставшихся в живых животных умерщвляют и регистрируют общие данные по макропатологии.

В конце исследования (то есть через 14 дней) животных оценивают относительно макропатологии и гистопатологии различных органов, включая место инъекции, для определения токсичности. Результат показывает отсутствие локальной или системной токсичности при введении 1000 мг/4 мл препарата для инъекций парацетамола в виде внутривенного вливания в разбавленной форме, с водой для инъекций, в течение 14 дней для кроликов.

Результаты доклинических исследований, осуществленных заявителем, подтверждают, что препараты по настоящему изобретению могут вводиться способом IV введения болуса в их неразбавленной форме, а также способом медленного IV введения болуса в течение 2-5 мин, когда они разбавлены водой для инъекций до конечного объема до 20 мл.

Неограничивающие примеры препаратов по настоящему изобретению приведены в настоящем документе, ниже.

Пример 1

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 18 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 8 мин после разбавления и при 20°C в течение периода времени до 5 мин после разбавления.

Пример 2

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	300	30,0% масса/объем
Этиловый спирт	300	30% масса/объем
Plasdone C 17	25	2,5% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 15 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 8 мин после разбавления и при 20°C в течение периода времени до 5 мин после разбавления.

Пример 3

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
Plasdone C 17	30	3% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 19,46 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 9 мин после разбавления и при 20°C в течение периода времени до 8 мин после разбавления.

## Пример 4

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
Plasdone C 17	40	4% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 20,94 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 11 мин после разбавления и при 20°C в течение периода времени до 8 мин после разбавления

## Пример 5

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	224	22,4% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 16,73 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 6

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	160	16% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	103	10,3% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 16,46 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 7

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	80	8% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	206	20,6% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 22,94 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в

течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 8

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	270	27% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	61,8	6,18% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 15,1 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 9

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	244	24,4% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	103	10,3% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 11,76 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 10

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	370	27% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
N-метилпирролидон	61,8	6,18% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 13,2 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 8 мин после разбавления.

Пример 11

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофузол	353	35,3% масса/объем
Plasdone C 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	309	30,9% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 30,22 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 12

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Этиловый спирт	240	24% масса/объем
Plasdone С 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	257,5	25,75% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 8,41 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 13

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Этиловый спирт	160	16% масса/объем
N-метилпирролидон	439,6	43,96% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 9,29 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 14

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Этиловый спирт	80	8% масса/объем
Plasdone С 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	412	41,2% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 11,12 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

Пример 15

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Этиловый спирт	80	8% масса/объем
N-метилпирролидон	542,6	54,26% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 10,61 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 16

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Plasdone С 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	386,2	38,62% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 10,24 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 17

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофуrol	150	15% масса/объем
Этиловый спирт	250	25% масса/объем
Plasdone С 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	248	24,8% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 12,6 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 18

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Plasdone С 17	20	2% масса/объем
N-метилпирролидон	156	15,6% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 14,5 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 19

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофуrol	353	35,3% масса/объем
Этиловый спирт	200	20% масса/объем
Plasdone С 17	50	5% масса/объем
N-метилпирролидон	32,5	3,25% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 21,1 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

## Пример 20

Ингредиенты	Количество (мг/мл)	Процент %
Парацетамол	250	25% масса/объем
Гликофуrol	400	40% масса/объем
N-метилпирролидон	164	16,4% масса/объем
Вода для инъекций	Дополняют до 1 мл	Дополняют до 100%

Вязкость указанного выше препарата (неразбавленного) составляет 20,2 сП, когда она измеряется вискозиметром Оствальда при 25°C.

Когда 4 мл (объем, эквивалентный 1 г) указанного выше препарата разбавляют водой для инъекций до конечного объема 20 мл, перекристаллизации лекарственного средства не наблюдается при 25°C в течение периода времени до 20 мин после разбавления.

В настоящем изобретении неожиданно обнаружено, что препараты для инъекций, содержащие 250 мг/мл парацетамола или его фармацевтически приемлемой соли, систему растворителей, содержащую гликофуrol, спирт с короткой цепью, стабилизатор, воду, которые, когда они разбавляются жидкостями на водной основе до не более чем 20 мл, остаются стабильными. В другом варианте осуществления препарата по настоящему изобретению можно использовать другой компонент растворителя. Эти препараты также являются пригодными для использования при медленном внутривенном введении болюса при доведении до минимума побочных воздействий, таких как флебит.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Препарат парацетамола для инъекций, содержащий:

250 мг/мл парацетамола или его фармацевтически приемлемых солей в системе растворителей, содержащей (a) менее или 40% масса/объем гликофуrolа, (b) менее или 30% масса/объем спирта с короткой цепью, выбранного из группы, включающей этиловый спирт, изопропиловый спирт или их смеси (c) воду, и (d) стабилизатор, выбранный из полимерных веществ, таких как Plasdone C 17, Plasdone C 30, или любой их комбинации, где количество стабилизатора менее или равно 5% масса/объем.

2. Препарат для инъекций по п.1, где вязкость препарата находится в пределах от 5 до 35 сП при 25°C, предпочтительно от 8 до 32 сП.

3. Препарат для инъекций по п.1 или 2, где количество воды составляет менее чем 50% объем/объем от объема препарата.

4. Препарат для инъекций по любому одному из пп.1-3, где препарат дополнительно содержит вспомогательные ингредиенты, такие как антиоксидант, модификатор pH, буфер, хелатирующий агент или любые их смеси.

5. Препарат для инъекций по п.4, где антиоксидант для препарата выбирают из группы, состоящей из моноглицерина, метабисульфита натрия.

6. Препарат для инъекций по п.4, где модификатор pH препарата выбирают из группы, состоящей из гидроксида натрия, хлористоводородной кислоты.

7. Препарат для инъекций по п.4, где буфер для препарата выбирают из группы, состоящей из двухосновного фосфата натрия, одноосновного фосфата натрия.

8. Препарат для инъекций по любому одному из пп.1-7, где инъекция представляет собой внутримышечную инъекцию или внутривенную инъекцию, включая внутривенное вливание болюса, внутривенную инфузию и медленную внутривенную инъекцию болюса.

