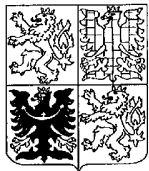


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 27.07.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 31.07.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/MI001795

(33) Země priority: IT

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.07.2001
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: PCT/EP99/05486

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/07588

(21) Číslo dokumentu:

2001 -365

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/167

A 61 K 9/08

A 61 K 47/10

A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A. C. R. A. F. S. P. A., Roma, IT;

(72) Původce:

Cavallo Giovanni, Ostia, IT;
Pinza Mario, Corsico, IT;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro injekce založený
na paracetamolu**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek, charakterizovaný tím, že a) obsahuje i) paracetamol, ii) od 1 do 4 dílů objemových alkoholu s nízkou molekulovou hmotností na každý díl hmotnostní paracetamolu, a iii) od 1 do 5 dílů objemových polyethylenglykolu na každý díl hmotnostní paracetamolu, b) je v podstatě bezvodý, a c) vytváří čirý roztok pro injekce se 4 až 10 díly objemovými vody na každý díl hmotnostní paracetamolu.

Farmaceutický prostředek pro injekce založený na paracetamolu**Oblast techniky**

Předkládaný vynález se týká farmaceutického prostředku pro injekce založeného na paracetamolu.

Zvláště, v prvním ohledu se předkládaný vynález týká farmaceutického prostředku pro injekce obsahujícího paracetamol, alkohol o nízké molekulové hmotnosti a polyethylenglykol.

Dosavadní stav techniky

Již po dlouhou dobu je známá praxe použití paracetamolu jako analgetika a antipyretika.

Následkem své velmi uspokojivé snášenlivosti je paracetamol, v některých případech, dokonce upřednostňován před nesteroidními protizánětlivými léčivými (NSAIDs) a zvláště před aspirinem.

Opravdu, paracetamol, jako aspirin, projevuje svou aktivitu inhibicí syntézy prostaglandinů produkovaných cyklooxygenázou. Avšak, na rozdíl od většiny nesteroidních protizánětlivých léčiv, jeho inhibice se projevuje téměř výlučně v mozku a, v mnohem menší míře, v periferních tkáních (žaludek, ledviny a krevní destičky). Z těchto důvodů jeho použití nevytváří vedlejší účinky typické pro nesteroidní protizánětlivá léčiva, jako jsou například pálení žáhy a gastrická poškození s možnou ztrátou krve.

Jedinou možnou komplikací spojenou s jeho použitím je cytolýza jater, ačkoliv ta se projevuje pouze v případě

předávkování (Flower R. J., Vane J. R., "Nature" 240, 410 až 411 (1972); Lanz R., Poster P., "J. Pharmacol" 130, 105 až 109 (1986); Black M., "Annual Reviewes of Medicine" 35, 577 až 593 (1984)).

Je také známo, že paracetamol je velmi málo rozpustný ve vodě ("The Merck Index", 12-té vydání, č. 45, str. 9, 1996).

Tato vlastnost představuje hlavní překážku jeho podávání injekcí. Navíc v přítomnosti vody, paracetamol prodělává degradace, při kterých také vznikají růžově až hnědě zabarvené deriváty. Nejobvyklejším typem degradace jsou hydrolýzy na p-aminofenol a/nebo oxidace, například kyslíkem rozpuštěným ve vodě. Tato druhá reakce se zdá být zodpovědnou za tvorbu řečených derivátů.

Dokument WO 98/05314 se pokouší překonat výše uvedené nevýhody pomocí kompozice obsahující roztok paracetamolu ve vodném rozpouštědle v kombinaci s pufrem, který má pH od 4 do 8 a činidlem schopným zachytit volné radikály. Navíc, výše uvedený dokument doporučuje odstranění jakékoliv stopy kyslíku, který může být přítomný v řečeném rozpouštědle pomocí promývání ve vodě nerozpustným inertním plynem.

Mezi farmaceutickými prostředky uvedenými jako příklady ve výše uvedeném dokumentu, se zahrnují ty prostředky, které jsou schopné rozpuštění většiny paracetamolu, kromě vody, PEG-400 a propylenglykolu.

Zvláště, podle výše uvedeného dokumentu, je roztok, skládající se z 30 % propylenglykolu, 40 % PEG-400 a 30 % vody, schopný rozpustit až asi 200 mg/ml paracetamolu při 20 °C (WO 98/05314, str. 9, řádek 7 až 12).

Avšak, tato směs rozpouštědel je velice viskózní (viz srovnávací příklad 1) a je proto nevhodná pro podávání injekcí.

Tak stále existuje velká potřeba farmaceutických prostředků založených na paracetamolu, které kromě toho, že obsahují terapeutické úrovně paracetamolu, se mohou snadno podávat injekcí a nevznikají při tom podlitiny.

Podstata vynálezu

Nyní se překvapivě zjistilo, že alkoholy s nízkou molekulovou hmotností podporují rozpouštění paracetamolu v polyethylenglykolu.

Jak můžeme vidět na příkladech, je množství paracetamolu rozpuštěného směsí alkoholu o nízké molekulové hmotnosti a polyethylenglykolu (příklad 1) větší než množství rozpuštěné ekvivalentním objemem samotného alkoholu o nízké molekulové hmotnosti a samotného polyethylenglykolu (srovnávací příklady 2 a 3).

To všechno je tím více překvapující, když se vezme v úvahu, že podle výše uvedeného dokumentu WO 98/05314, přídavek ethanolu nezvýší rozpustnost paracetamolu v polyethylenglykolu (str. 11, poslední řádek).

V prvním ohledu předkládaný vynález poskytuje farmaceutický prostředek charakteristický tím, že

a) obsahuje

- i) paracetamol,
- ii) od 1 do 4 dílů objemových alkoholu s nízkou molekulovou hmotností na každý díl hmotnostní paracetamolu, a

- iii) od 1 do 5 dílů objemových polyethylenglykolu na každý díl hmotnostní paracetamolu,
- b) je v podstatě bezvodý, a
- c) vytváří čirý roztok pro injekce s 4 až 10 díly objemovými vody na každý díl hmotnostní paracetamolu.

V druhém ohledu se předkládaný vynález týká farmaceutického prostředku skládajícího se z čirého roztoku pro injekce, charakterizovaného tím, že obsahuje paracetamol, a na každý díl hmotnostní paracetamolu,

- i) od 1 do 4 dílů objemových alkoholu s nízkou molekulovou hmotností,
- ii) od 1 do 5 dílů objemových polyethylenglykolu, a
- iii) od 4 do 10 dílů objemových vody.

V popisu a v patentových nárocích, které následují, se rozumí, že termín "v podstatě bezvodý" znamená prostředek obsahující méně než 0,1 % hmotnostního vody.

Výhodně, na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou díly objemové alkoholu s nízkou molekulovou hmotností mezi 1,5 a 3, a dokonce výhodněji mezi 2 a 2,5.

Následně, na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou výhodně díly objemové polyethylenglykolu mezi 1,5 a 4, a dokonce výhodněji mezi 2 a 3.

Nakonec, na každý díl hmotnostní paracetamolu jsou díly objemové vody výhodně mezi 5 a 8.

Přednostně, alkohol s nízkou molekulovou hmotností obsahuje od 1 do 4 uhlíkových atomů. Typickým příkladem upřednostňovaného alkoholu s nízkou molekulovou hmotností je absolutní ethanol.

Přednostně je polyethylenglykol vybrán ze skupiny zahrnující PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-1000, PEG-1540, PEG-4000 a PEG-8000.

Typicky je polyethylenglykol PEG-400.

Organický roztok paracetamolu podle prvního aspektu předkládaného vynálezu je velmi stabilní, jelikož se paracetamol nevysráží nebo neprodělává degradaci, dokonce po sterilizaci při 121 °C po dobu 30-ti minut následovanou uložením při 30 °C za konstantního osvětlení 11 000 luxů, po dobu nejméně jednoho měsíce. Tato stabilita se zjistí dokonce při nepřítomnosti konzervačních činidel, stabilizátorů, povrchově aktivních činidel, pufrů, činidel zachycujících volné radikály a/nebo antioxidantů.

Přidáním vody a jednoduchým ručním šleháním, se potom snadno vytvoří čirý vodný roztok, v souladu s druhým aspektem předkládaného vynálezu.

Typicky má takto získaný čirý vodný roztok pro injekce viskozitu mezi 2 a 10 cP. Výhodně, je množství alkoholu s nízkou molekulovou hmotností, polyethylenglykolu a vody upraveno tak, že řečená viskozita je mezi 4 a 7 cP.

Z jiného pohledu, se tak předkládaný vynález týká čirého farmaceutického roztoku pro injekce, charakterizovaného tím, že obsahuje ethanol, PEG-400, vodu a od 10 do 25 % (hmotnost/objem) paracetamolu a že v něm jsou množství ethanolu, PEG-400 a vody upraveny tak, že viskozita řečeného roztoku je mezi 4 a 7 cP.

Tento roztok má také další výhodu, že neobsahuje žádná konzervační činidla, stabilizátory, povrchově aktivní činidla,

pufry, činidla pro zachycení volných radikálů a/nebo antioxidantů.

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu se může připravit podle technik, které jsou dobře známe ve farmaceutické chemii, zahrnujících míchání, rozpouštění, sterilizaci a podobné.

Předkládaný vynález bude dále popsán následujícími příklady, které jsou uvedeny čistě pro účely ilustrativní a neměly by se vykládat ve smyslu omezení vynálezu.

Příklady použití vynálezu

Příklad 1

Organické roztoky paracetamolu

Roztok A

Složka	Množství
paracetamol	50 g
absolutní ethanol	100 ml
PEG-400	100 ml

Absolutní ethanol a PEG-400 se přidá při teplotě místnosti k paracetamolu. Tato směs se pak míchá dokud se paracetamol úplně nerozpustí (asi 30 minut).

Část z takto získaného roztoku se rozdělí do 60 5-ml lahviček v dávce 3 ml na lahvičku.

U některých čerstvě připravených vzorků (čas 0), se provádějí následující kontroly:

- titr paracetamolu: HPLC (mg/ml)

- titr p-aminofenolu: HPLC (mg/ml) a
- kontrola na jakékoliv zbarvené produkty degradace: spektrofotometrie při 475 nm

a získají se následující výsledky:

- průměrný titr paracetamolu: 214,1
- p-aminofenol: nepřítomen
- průměrná absorpce: 0,0075

Výše uvedené vzorky se potom za následujících podmínek skladují jeden měsíc:

- při 4 °C (vzorky A),
- při teplotě místnosti (vzorky B)
- při 30 °C v místnosti a při osvětlení 11 000 luxů (vzorky C).

Získané výsledky jsou uvedené v tabulce 1 níže.

Tabulka 1

Vzorek	Titř paracetamolu (mg/ml)	Titř p-aminofenolu (mg/ml)	Abrospce 475 nm
A	213,0	nepřítomen	0,0083
B	218,0	nepřítomen	0,0082
C	217,0	nepřítomen	0,0250

Jiné čerstvě připravené vzorky (vzorky D), (čas 0),
vykazují následující charakteristiky:

- titr paracetamolu: 204,0

- p-aminofenol: nepřítomen
- absorpce: 0,0062

Vzorky se skladují jeden měsíc při 30 °C v místnosti při osvětlení 11 000 lux a vykazují následující charakteristiky:

- titr paracetamolu: 203,0
- p-aminofenol: nepřítomen
- absorpce: 0,0162

Nakonec, další skupina vzorků (vzorky E), čerstvě připravených (čas 0) a po sterilizaci (121 °C po dobu 30 minut), vykazuje následující charakteristiky:

- titr paracetamolu: 202,8
- p-aminofenol: nepřítomen
- absorpce: 0,0100

Vzorky se skladují po jeden měsíc při 30 °C v místnosti při osvětlení 11 000 luxů a vykazují následné charakteristiky:

- titr paracetamolu: 202,0
- p-aminofenol: nepřítomen
- absorpce: 0,0104

Roztoky B a C

Podobné výsledky se získají se vzorky, které mají následující složení:

Roztok B

Složka	Množství
paracetamol	50 g
absolutní ethanol	100 ml
PEG-400	150 ml

Roztok C

Složka	Množství
paracetamol	80 g
absolutní ethanol	200 ml
PEG-400	200 ml

Příklad 2

Vodný roztok pro injekci

Roztok A (8 ml), připravený jak je popsáno výše v příkladu 1, se vnese do láhve (20 ml). Přidá se destilovaná voda pro injekci (12 ml). Láhev se potom manuálně protřepává dokud se nezíská čirý roztok (asi 10 až 40 sekund).

Takto obdržený roztok vykazuje následující fyzikálně-chemické charakteristiky:

Vzhled:	čirý, bezbarvý
Viskozita*	5,068 cP
Osmolarita vypočtená:	529,2 Osmol/l
Měrná hmotnost**:	1,02600 g/cm ³

* měřeno viskozimetrem Carri-Med CSL 50 Rheometr;

** měřeno denzitometrem Mettler Toledo DA-310 M.

Srovnávací příklad 1

Vodný roztok pro injekce podle dokumentu WO 98/05314

Složka	Množství
paracetamol	1,600 mg
propylenglykol	2,7 ml
PEG-400	3,6 ml
octan sodný	20 mg

redukovaný glutathion	20 mg
kyselina chlorovodíková	podle potřeby do pH 6

Výše zmíněný prostředek, připravený podle popisu v dokumentu WO 98/05314, se převede do 15-ml láhve. Přidá se tam destilovaná voda pro injekce (3,7 ml) a směs se nechá promíchávat, dokud se nezíská čirý roztok (30 minut).

Takto získaný roztok vykazoval následující fyzikálně-chemické charakteristiky:

Vzhled:	čirý, bezbarvý
Viskozita*:	37,40 cP
Osmolarita vypočtená:	1 088,8 mOsmol/l
Měrná hmotnost**:	1,09685 g/cm ³

Zpracováním podobným způsobem jako výše uvedeným, se připravil druhý prostředek obsahující místo 1600 mg, 800 mg paracetamolu

Takto získaný roztok vykazuje následující fyzikálně-chemické charakteristiky:

Vzhled:	čirý, bezbarvý
Viskozita*:	26,34 cP
Osmolarita vypočtená:	560 mOsmol/l
Měrná hmotnost**:	1,09433 g/cm ³

Srovnávací příklad 2

Nealkoholický organický roztok paracetamolu

Složka	Množství
paracetamol	5 g
PEG-400	10 ml

PEG-400 se při teplotě místnosti přidá k paracetamolu. Tato směs se nechá promíchávat po dobu 2 hodin při teplotě místnosti.

4 ml výše zmíněné suspenze se odstředí v Eppendorfově zkumavce s frekvencí otáček 7 000 za minutu po dobu 30 minut při 25 °C.

Analýza vysocevýkonnou kapalinovou chromatografií supernatantu takto získaného ukazuje, že rozpustnost paracetamolu je 18 až 19 %.

Srovnávací příklad 3

Organický roztok paracetamolu bez PEG

Složka	Množství
paracetamol	5 g
absolutní ethanol	10 ml

Absolutní ethanol se přidá k paracetamolu při teplotě místnosti. Tato směs se pak nechá promíchávat po dobu 2 hodin při teplotě místnosti.

4 ml výše uvedené suspenze se odstřeďuje v Eppendorfově zkumavce s frekvencí otáček 7 000 za minutu po dobu 40 minut při 4 °C.

Analýza supernatantu vysocevýkonnou kapalinovou chromatografií ukazuje, že rozpustnost paracetamolu je 9 až 10 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že

a) obsahuje

i) paracetamol,

ii) od 1 do 4 dílů objemových alkoholu s nízkou molekulovou hmotností na každý díl hmotnostní paracetamolu, a

iii) od 1 do 5 dílů objemových polyethylenglykolu na každý díl hmotnostní paracetamolu,

b) je v podstatě bezvodý, a

c) vytváří čirý roztok pro injekce s 4 až 10 díly objemovými vody na každý díl hmotnostní paracetamolu.

2. Farmaceutický prostředek skládající se z čirého roztoku pro injekce, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje paracetamol a na každý díl hmotnostní paracetamolu,

i) od 1 do 4 dílů objemových alkoholu s nízkou molekulovou hmotností,

ii) od 1 do 5 dílů objemových polyethylenglykolu, a

iii) od 4 do 10 dílů objemových vody.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou díly objemové alkoholu s nízkou molekulovou hmotností mezi 1,5 a 3.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou díly objemové alkoholu s nízkou molekulovou hmotností mezi 2 a 2,5.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou díly objemové polyethylenglykolu mezi 1,5 a 4.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **v y z n a č u -**
j í c í s e t í m, že na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou díly objemové polyethylenglykolu mezi 2 a 3.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že díly objemové vody, na každý díl hmotnostní paracetamolu, jsou mezi 5 a 8.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že alkohol s nízkou molekulovou hmotností obsahuje od 1 do 4 uhlíkových atomů.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že alkohol s nízkou molekulovou hmotností je absolutní ethanol.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 1. nebo 2, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že polyethylenglykol je vybrán ze skupiny zahrnující PEG-200, PEG-300, PEG-400, PEG-1000, PEG-1540, PEG-4000 a PEG-8000.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že polyethylenglykol je PEG-400.

12. Čirý farmaceutický roztok pro injekce, **v y z n a č u j í c í**
s e t í m, že obsahuje ethanol, PEG-400, vodu a od 10 do 25 % (hmotnost/objem) paracetamolu, a tím, že množství ethanolu,

PEG-400 a vody jsou upravena tak, že viskozita řečeného roztoku je mezi 4 a 7 mPa.s.