



MD 4537 C1 2018.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4537** (13) **C1**  
(51) Int.Cl: *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Nr. depozit: a 2014 0138<br/>(22) Data depozit: 2013.06.27</p> <p>(31) Nr.: MI2012A001154<br/>(32) Data: 2012.06.29<br/>(33) Țara: IT<br/>(41) Data publicării cererii:<br/>2015.06.30, BOPI nr. 6/2015</p>   | <p>(45) Data publicării hotărârii de<br/>acordare a brevetului:<br/>2017.12.31, BOPI nr. 12/2017</p> <p>(85) 2014.12.29<br/>(86) PCT/IB2013/055277, 2013.06.27<br/>(87) WO 2014/002042 A1, 2014.01.03</p> |
| <p>(71) Solicitant: SINTETICA S.A., CH<br/>(72) Inventatori: MITIDIERI Augusto, CH; DONATI Elisabetta, IT; CARONZOLO Nicola, CH<br/>(73) Titular: SINTETICA S.A., CH<br/>(74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila</p> |                                                                                                                                                                                                           |

(54) Soluție suprasaturată injectabilă de acetaminofen pentru administrare spinală

(57) Rezumat:

1

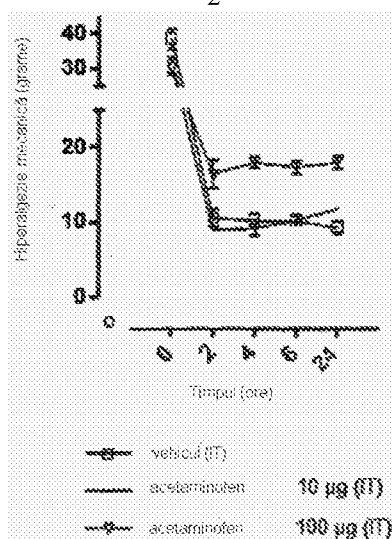
Invenția se referă la medicină, în special la farmacologie.

Soluția apoasă injectabilă de acetaminofen pentru utilizare în tratamentul sau în prevenirea durerii prin administrare spinală, în care soluția injectabilă de acetaminofen este suprasaturată. În unele exemple de realizare soluția apoasă injectabilă de acetaminofen se administrează simultan, separat sau succesiv cu un anestezic local prin administrare spinală.

Revendicări: 11

Figuri: 4

2



MD 4537 C1 2018.07.31

## **(54) Injectable supersaturated acetaminophen solution for spinal administration**

### **(57) Abstract:**

1  
The invention relates to medicine, in particular to pharmacology.

An acetaminophen injectable aqueous solution for use in the treatment or in the prevention of pain by spinal administration, wherein said acetaminophen injectable solution is supersaturated. In certain embodiments, the acetaminophen injectable aqueous solution is

2  
administered simultaneously, separately or sequentially with a local anaesthetic by spinal administration.

Claims: 11

Fig.: 4

## **(54) Инъекционный перенасыщенный раствор ацетаминофена для спинального введения**

### **(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к медицине, в частности к фармакологии.

Инъекционный водный раствор ацетаминофена для применения в лечении или предупреждении боли путем спинального введения, в котором инъекционный водный раствор ацетаминофена является перенасыщенным. В некоторых примерах осуществления

2  
инъекционный водный раствор ацетаминофена вводят одновременно, отдельно или последовательно с местным анестетиком путем спинального введения.

П. формулы: 11

Фиг.: 4

**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

- Invenția se referă la medicină, în special la farmacologie.
- 5 Prezența invenției se referă la domeniul medicamentelor în formă lichidă potrivite pentru administrare spinală.
- Mai precis, prezența invenției se referă la o formulare farmaceutică injectabilă, care conține acetaminofen în calitate de ingredient activ pentru tratamentul durerii postchirurgicale prin administrare spinală.
- 10 Acetaminofenul (acetil-p-aminofenolul), cunoscut sub denumirea de paracetamol (nr. CAS: 103-90-2), este un ingredient activ care posedă activitate analgezică și antipiretică, fiind utilizat pe larg în practica medicală pentru a atenua durerea acută și cronică și pentru a reduce temperatura corpului atunci, când aceasta depășește valorile fiziologice.
- Paracetamolul, contrar majorității medicamentelor analgezice utilizate în mod obișnuit, nu este un NSAID (medicament antiinflamator nesteroid), deoarece este aproape lipsit de activitate antiagregantă și antiinflamatoare. Până în prezent, mecanismul lui de acțiune rămâne puțin cunoscut, deși această moleculă a fost sintetizată pentru prima dată în a. 1878 și utilizarea acestui medicament în domeniul medical depășește 100 de ani.
- 15 În domeniul clinic acetaminofenul este folosit în mod fundamental ca analgezic în tratamentul durerii ușoare și medii și ca un antipiretic în tratamentul stărilor febrile la adulți și la copii.
- Cea mai frecventă formă farmaceutică pentru acest ingredient activ este forma solidă. Cele mai tipice formulări farmaceutice pe bază de paracetamol sunt cele sub formă de tabletă solidă, sub formă de granule sau sub formă de supozitoare. Mai mult decât atât, pe piață pot fi găsite formulări cu conținut de acetaminofen sub formă de soluție pentru perfuzie intravenoasă. Acestea sunt formulările indicate pentru tratamentul pe termen scurt al durerii de intensitate medie, în special de tipul celei după o intervenție chirurgicală. Administrarea intravenoasă este rezervată pentru cazurile în care, din punct de vedere clinic, există necesitatea de a trata de urgență durerea și/sau hipertermia sau în cazurile, în care este imposibilă aplicarea altor metode de administrare [1].
- 25 Administrarea acetaminofenului prin metode alternative până la metode tradiționale încă rămâne neexplorată pe larg și în esență nu există aplicații specifice, care să fie găsite în domeniul terapiei analgezice.
- Deoarece acetaminofenul este lipsit de acțiune anestezică, el încă nu este utilizat în domeniul anesteziei generale, locale sau locoregionale, cum ar fi anestezia spinală. Anestezia spinală este o tehnică de anestezie în care o soluție injectabilă cu conținut de un ingredient activ, care posedă o activitate anestezică locală, este injectat prin dura mater, adică membrana meningeală exterioară de protecție a măduvei spinării, în canalul medular. Injecția spinală este de obicei efectuată de către personalul medical înalt calificat între apofizele spinose ale două vertebre, de obicei, în zona lombară, folosind ace speciale, care sunt lungi și subțiri.
- 40 Soluția cu conținut de ingredient activ, care posedă activitate anestezică locală, odată injectată în situ, se amestecă cu lichidul cefalorahidian, adică lichidul biologic care circulă în jurul măduvei spinării și este situat între măduva spinării și dura mater. În timpul injectării spinale riscurile de a provoca leziuni neurologice sunt limitate de faptul, că coloana vertebrală este protejată de pia mater, cea mai profundă din membranele meningeale.
- 45 În timpul procesului de infuzie soluția, care conține anestezicul local, se amestecă cu lichidul cefalorahidian, blocând astfel conducerea prin sistemul nervos a impulsurilor spre creier și cauzând o pierdere reversibilă a sensibilității, care poate fi însoțită de o paralizie motorie. Anestezia este astfel implementată atât la partea anterioară a măduvei spinării, din care provin nervii motorii, cât și la partea posterioară, în care intra nervii senzitivi. Administrarea soluției cu conținut de anestezic cauzează apoi lipsa sensibilității în zonele inervate din rădăcinile nervoase respective și, în același timp, inhibarea activității musculare și senzoriale.
- 50 În general, anestezia spinală este folosită pentru intervenții pe organele bazinului mic și pe membrele inferioare. Exemplele tipice de cazuri, în care se folosește anestezia spinală sunt: apendectomia, hernioplastia, operația cezariană, artroscopia, chirurgia ortopedică la nivelul membrelor inferioare, etc.
- 55

Printre tehnicile de anestezie spinală a devenit posibilă distingerea dintre o injecție epidurală și o injecție intratecală (IT). În acest ultim caz, soluția cu conținut de anestezic local se injectează în ceea ce este cunoscut ca spațiu subarahnoidian.

5 Întrucât tehnica intratecală este mai invazivă, decât tehnica epidurală, deoarece injecția se realizează într-o zonă mai profundă a coloanei vertebrale, are avantajul de a necesita doze comparabil mai mici de anestezic local. Acest aspect constituie, în general, un avantaj, deoarece anestezicele locale au o anumită neurotoxicitate.

10 În funcție de anestezicul local utilizat, anestezia spinală poate dura de la o oră până la aproximativ trei ore. După ce această acțiune încetează, pacientul își recapătă treptat mobilitatea și sensibilitatea; cu timpul crescând perceperea durerii de la efectele procedurii chirurgicale [2].

15 Acțiunea analgezică a anestezicelor locale, prin urmare, rămâne fundamental limitată la perioada intervenției chirurgicale, motiv pentru care este esențial să se stabilească o terapie analgezică adecvată în perioada imediat postchirurgicală. În primele ore după intervenția chirurgicală, senzația de durere generalizată este localizată în regiunea plăgii, fiind, de fapt, deosebit de intensă și fiind, prin urmare, necesară constituirea unui tratament analgezic eficient și prompt.

20 În practica medicală s-a observat totuși că, pentru a obține un efect analgezic postchirurgical adecvat, este necesară administrarea analgezicelor în cantități mari, fie, alternativ, să se recurgă la administrarea de medicamente opioide.

Ambele abordări terapeutice nu expun doar pacienții la o serie de posibile efecte secundare diferite, în conformitate cu tipul și cantitatea de medicament administrat, dar, de asemenea, în multe cazuri, nu asigură un răspuns analgezic adecvat.

25 În prezent există, prin urmare, necesitatea asigurării unei terapii analgezice noi, care urmează să fie comparabilă cu anestezia locală sau locoregională, în scopul de a asigura o acțiune analgezică eficientă când efectul anestezic local se reduce sau stopează.

Unul dintre scopurile prezentei invenții este, prin urmare, de a asigura formulări farmaceutice pentru administrare spinală, care fac posibilă obținerea unei acțiuni analgezice eficiente în cazurile de durere postchirurgicală acută.

30 Un alt obiectiv al prezentei invenții este de a asigura o soluție injectabilă cu conținut de un ingredient activ analgezic adecvat pentru administrare spinală în caz de anestezie locoregională, soluția respectivă având o acțiune analgezică eficientă și durabilă asupra pacientului atunci când acțiunea anestezicului local se termină.

35 Inventatorii prezentei cereri de brevet au constatat, că prin administrarea unei soluții apoase suprasaturate de acetaminofen pe cale spinală se obține în mod surprinzător o prelungire a efectului analgezic, fiind lipsit substanțial de efecte secundare.

40 În conformitate cu un prim aspect, prezenta invenție asigură o soluție apoasă injectabilă suprasaturată de acetaminofen pentru utilizare analgezică prin administrare spinală, în care soluția apoasă injectabilă suprasaturată menționată conține acetaminofen într-o concentrație care variază de la 1,3 până la 8% m/v.

Soluțiile apoase suprasaturate de acetaminofen, conform prezentei invenții, cu o concentrație de la 1,3 până la 8% m/v sunt neașteptat de stabile, chiar și după o perioadă de depozitare de peste 18 luni.

45 Inventatorii au descoperit că, prin administrarea spinală a unei soluții apoase injectabile suprasaturate de acetaminofen este posibilă obținerea unui efect analgezic eficient de durată neașteptat de îndelungată, de obicei egală cu sau depășind 24 de ore. În particular, administrarea spinală a unei soluții suprasaturate de acetaminofen, conform prezentei invenții, rezultă cu analgezie eficientă pentru cel puțin 24 de ore în cazul durerii inflamatorii induse de caragenan și în durere postoperatorie la șoareci și la șobolani.

50 Inventatorii au constatat, de asemenea, că soluțiile apoase suprasaturate de acetaminofen sunt compatibile cu soluțiile uzuale de anestezice locale și pot fi, prin urmare, administrate concomitent prin administrare spinală. Administrarea concomitentă cu anestezicele locale este posibilă sau este facilitată, în orice caz, deoarece soluțiile, conform prezentei invenții, conțin o cantitate de solvent mai mică, decât soluțiile nesaturate de acetaminofen.

55 Administrarea de soluții injectabile prin administrare spinală prezintă, în general, limitări. O primă limitare este de tip fizic, deoarece, în cazul anesteziei spinale medicamentul este perfuzat într-un spațiu delimitat și închis, în care poate fi perfuzată o cantitate limitată de soluție. În cazul soluției hipersaturate de acetaminofen, această limitare este depășită, deoarece o cantitate terapeutic eficientă de ingredient activ este dizolvată într-un volum de

solvent, care este mai redus, comparativ cu o soluție nesaturată uzuală cu același ingredient activ.

Volumul redus de soluție suprasaturată, necesar pentru obținerea unui răspuns terapeutic analgezic, permite administrarea simultană cu soluții anestezice locale.

5 De exemplu, o soluție suprasaturată de acetaminofen cu un volum de aproximativ 0,5...1,5 ml de apă poate fi adăugată la o soluție cu un volum egal de anestezi local pentru a obține o cantitate totală de soluție de aproximativ 1...6 ml, care se poate administra prin administrare spinală, fără a depăși limitele fiziologice impuse de spațiul subdural (intratecal).

10 Prin urmare, soluția suprasaturată de acetaminofen poate fi adăugată la și/sau în amestec cu o soluție uzuală de un anestezi local pentru a obține o analgezie eficientă pentru o perioadă de timp mai îndelungată, decât perioada de activitate a anesteziului, în special în cazul în care anesteziul este unul cu acțiune pe termen scurt sau mediu.

În plus, soluțiile de acetaminofen și soluțiile anestezice locale au compatibilitate fizico-chimică înaltă, care permite utilizarea acestor soluții concomitent sau în amestec.

15 În conformitate cu un al doilea aspect al invenției, este prevăzută o soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru utilizare ca analgezic, care cuprinde administrarea ei spinală simultană, separată sau succesivă cu un anestezi local.

20 Administrarea spinală simultană, separată sau succesivă a unei soluții apoase suprasaturate de acetaminofen cu un anestezi local este, de asemenea, posibilă datorită stabilității crescute a soluției apoase suprasaturate de acetaminofen ca atare sau în amestec cu anestezice locale tradiționale.

În unele variante, administrarea spinală a soluției suprasaturate de acetaminofen este implementată până la perceperea durerii, de obicei, înainte de o intervenție chirurgicală. Acțiunea analgezică exercitată de acetaminofen are un efect aditiv pozitiv, și nu unul sinergic, în ceea ce privește anestezia produsă de anesteziul local. Durata blocului senzorial și motor rămâne neschimbată. Farmacocinetica anesteziică rămâne astfel neschimbată, permițând în practica clinică descărcarea rapidă a pacientului în cazul administrării în comun cu anestezice de scurtă durată.

30 În conformitate cu un al treilea aspect al invenției, se prevede un procedeu de preparare a unei soluții apoase suprasaturate de acetaminofen, în special de tipul descris mai sus.

În procedeul de preparare a soluției apoase suprasaturate de acetaminofen, conform invenției, prezența oxigenului sau aerului dizolvat în solvent este, de obicei, eliminată sau substanțial redusă, ceea ce conduce, astfel, la o creștere a stabilității soluției de acetaminofen.

35 În conformitate cu acest aspect al invenției, procedeul de preparare a unei soluții suprasaturate de acetaminofen prevede dizolvarea acetaminofenului într-un solvent bazat pe apă deoxigenată, de exemplu prin degazare cu un flux de gaz inert, de obicei azot și/sau un gaz inert, de exemplu argon.

40 Soluția suprasaturată de acetaminofen, obținută prin procedeul prezentei invenții, este foarte stabilă, conține o concentrație înaltă de acetaminofen în solvent și poate fi amestecată cu o soluție de un anestezi local uzual pentru a obține o soluție cu un volum total compatibil cu volumul injectabil prin administrare spinală în cadrul unei administrări unice.

45 În conformitate cu un alt aspect al invenției, se asigură o metodă de tratare a durerii, în special a durerii postchirurgicale acute, cuprinzând infuzia spinală a unei soluții apoase injectabile suprasaturate de acetaminofen cu o concentrație de 1,3 până la 8% m/v într-o cantitate terapeutic eficientă. Administrarea spinală a unei soluții suprasaturate de acetaminofen poate fi realizată simultan, separat sau succesiv cu administrarea unui anestezi local.

50 În unele realizări, metoda de tratament analgezic, conform prezentei invenții, cuprinde administrarea unei cantități terapeutic eficiente de soluție suprasaturată de acetaminofen înainte de perceperea durerii, de obicei înainte de intervenția chirurgicală. În aceste condiții efectul analgezic obținut are o durată neașteptat de prelungită, de exemplu, de peste 24 de ore.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-4, care reprezintă:

55 - fig. 1, un grafic, care ilustrează efectul analgezic în funcție de timp a două soluții, care conțin 10 și 100 μg de acetaminofen, în hiperalgeziei cauzate de inducerea inflamației periferice;

- fig. 2, un grafic, care ilustrează evoluția edemului rezultat dintr-o inflamație periferică, măsurat ca o creștere a volumului labei unui șoarece de laborator,

- fig. 3, un grafic, care ilustrează efectul analgezic în funcție de timp a unei soluții cu conținut de 200  $\mu$ g de acetaminofen într-un model de durere postchirurgicală la șobolani,

- fig. 4, efectul administrării concomitente a acetaminofenului (200  $\mu$ g) și a unei soluții de 3% clorprocaină (20  $\mu$ l).

- 5 În conformitate cu un prim aspect, invenția se referă la o soluție apoasă injectabilă de acetaminofen pentru uz analgezic prin administrare spinală, soluția injectabilă menționată fiind suprasaturată și conține, de obicei, acetaminofen dizolvat în apă într-o concentrație de la 1,3 până la 8% m/v.

10 În conformitate cu unele realizări, soluția apoasă injectabilă de acetaminofen este suprasaturată și conține o concentrație de acetaminofen de la 1,8 până la 8,0 % m/v.

În conformitate cu unele realizări, soluția apoasă injectabilă de acetaminofen este suprasaturată și conține o concentrație de la 1,3 până la 2,3% m/v.

- 15 Solicitantul a constatat, că utilizarea soluțiilor suprasaturate de acetaminofen face posibilă reducerea volumului de solvent care trebuie administrat în spațiul intratecal, permițând astfel administrarea concomitentă cu soluții injectabile de anestezice locale uzuale.

Soluțiile de acetaminofen cu o concentrație egală sau mai mare de 1,3% pot fi utilizate în scopul prezentei invenții. Aceste soluții injectabile asigură o complianță bună și manegabilitatea utilizării.

- 20 În anumite realizări soluția suprasaturată de acetaminofen are o concentrație de la 1,3 până la 8% m/v, de la 1,8 până la 8% m/v, de la 1,8 până la 3% m/v, de la 1,3 până la 2,3% m/volum.

În anumite realizări, soluțiile suprasaturate de acetaminofen ale prezentei invenții au o concentrație de 1,8% m/v sau mai mare.

- 25 În cadrul prezentei invenții, soluția de acetaminofen este implementată astfel, încât să se administreze o cantitate terapeutic activă de ingredient activ.

Termenul "terapeutic activ" înseamnă o doză, care cauzează un răspuns analgezic semnificativ la subiectul, la care s-a administrat soluția suprasaturată de acetaminofen. Această doză variază în funcție de condiții, vârstă și greutatea pacientului.

- 30 În conformitate cu unele realizări, efectul analgezic cauzat de acetaminofen are o acțiune aditiv pozitivă și nu o acțiune sinergică, în ceea ce privește anestezia produsă de anestezicul local. Durata blocului senzorial și motor rămâne neschimbată. Farmacocineticele anestezicului rămân astfel neschimbate, permițând în practica clinică la om o descărcare rapidă a pacientului în cazul administrării în asociere cu anestezice cu acțiune de scurtă durată.

- 35 În cadrul invenției termenul "soluție saturată" înseamnă o soluție, în care este dizolvată o cantitate maximă de substanță posibilă de dizolvat la o temperatură specifică, de obicei stabilită de 20°C.

Termenul soluție "suprasaturată" înseamnă o soluție, care conține o concentrație de substanță dizolvată mai mare, decât cea care ar putea fi dizolvată în apă, în special apă distilată pentru uz farmaceutic, la o temperatură de 20°C.

- 40 De obicei, în soluția suprasaturată, conform prezentei invenții, acetaminofenul reprezintă substanță dizolvată în exces, care nu se separă în mod spontan prin cristalizare. Acesta este "histerezis", un fenomen larg cunoscut în fizică și cauzat de un "conflict" între factorii contrastanți, unii dintre care încearcă să atragă fenomenul într-o direcție (de exemplu, a termodinamicii, care ar promova cristalizarea substanței dizolvate în exces) și altele, fiind, în schimb, obstructive (de exemplu, viscozitatea soluției și mai presus de toate absența centrelor de enucleații care permit cristalizarea, acești factori fiind acei care întârzie procesul de cristalizare).

- 50 Mai exact, conform prezentei invenții, termenul "soluție suprasaturată de acetaminofen" înseamnă soluții cu o concentrație de acetaminofen egală sau mai mare de aproximativ 13 mg/ml sau de 1,3% m/v în apă la o temperatură de 20°C.

Termenul "doză de acetaminofen" înseamnă o cantitate de acetaminofen și/sau de săruri sau derivați ai acestuia, care pot eficient cauza anestezie locoregională centrală după perfuzie prin administrare spinală.

- 55 Soluția suprasaturată de acetaminofen poate conține o concentrație de acetaminofen care nu depășește 100 mg/ml, corespunzând la 10% m/v, mai mare de care se poate produce recristalizarea ingredientului activ.

De obicei, soluțiile suprasaturate de acetaminofen, conform prezentei invenții, conțin o concentrație de acetaminofen de la 1,3 până la 2,3% m/v.

În soluția suprasaturată de acetaminofen, conform prezentei invenții, faza de solvent este pe bază de apă, de obicei sterilă și apirogenă.

În conformitate cu unele realizări, soluția suprasaturată de acetaminofen este substanțial lipsită de conservanți și/sau aditivi și/sau cosolvenți.

5 În conformitate cu unele realizări, soluția suprasaturată, conform prezentei invenții, are un pH cuprins între 4,5 până la 6,5. În unele realizări acest domeniu al pH este reglat prin aditia unui agent tampon în cantități adecvate.

În conformitate cu unele realizări, soluția de acetaminofen, conform prezentei invenții, are un pH în esență egal cu 5,5.

10 În conformitate cu unele realizări ale prezentei invenții, soluția suprasaturată de acetaminofen, conform invenții, cuprinde unul sau mai mulți agenți de tamponare.

În scopul de a ajusta pH-ul soluției prezentei invenții într-un interval predeterminat, este posibilă utilizarea oricărui agent tampon folosit în formularea soluțiilor injectabile pentru administrare spinală. Cu titlu, de exemplu, agenții tampon potriviți conțin acizi carboxilici, cum ar fi acidul citric, sau fosfați sau bifosfați alcalini sau alcalino-pământoși, cum ar fi dihidrofosfat de sodiu ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ).

În conformitate cu unele realizări, soluția de acetaminofen, conform prezentei invenții, are o osmolaritate cuprinsă între 80 și 310 mOsm/kg. Pentru a modifica osmolaritatea soluției în sine este posibilă utilizarea agenților izoosmotici.

20 În unele realizări soluția de acetaminofen, conform prezentei invenții, are o densitate relativă la 20°C cuprinsă între 1,003 și 1,075 g/ml.

De obicei, soluția apoasă suprasaturată de acetaminofen, conform prezentei invenții, este utilizată în tratamentul și/sau în prevenirea durerii, în special în tratamentul analgezic postchirurgical. Cu titlu, de exemplu, soluția suprasaturată de acetaminofen este utilizată în terapia analgezică postoperatorie în așa intervenții chirurgicale, cum ar fi apendectomia, hernioplastia, operația cezariană, artroscopia, chirurgia ortopedică la nivelul membrelor inferioare etc.

În unele realizări, în scopul de a obține un efect analgezic eficient, se injectează prin administrare spinală o cantitate de acetaminofen de la 6 până la 60 mg, de obicei de la 8 până la 40 mg.

Cu titlu, de exemplu, este posibilă administrarea unei cantități de soluție suprasaturată de la 0,5 până la 1,3 ml cu conținut de acetaminofen de 1,8% m/v pentru a obține aceste doze terapeutice.

Efectul terapeutic obținut ca rezultat al administrării spinale a cantităților de acetaminofen considerabil mai mici, decât cele prevăzute de alte metode de administrare, în scopul de a obține un răspuns egal reprezintă unul dintre avantajele prezentei invenții.

40 Cu titlu, de exemplu, doza eficientă de acetaminofen administrat prin administrare spinală în forma unei soluții suprasaturate, conform prezentei invenții, constituie aproximativ 1/100 din doza de acetaminofen administrată oral, necesară pentru a obține același răspuns analgezic. De fapt, la om doza maximă orală permisă pentru 24 de ore este egală cu 4 g. Doza maximă spinală prevăzută pentru practica clinică umană este egală cu 40 mg, aceasta fiind o doză care poate fi utilizată la pacienții cu patologii hepatice.

45 Această reducere drastică a dozei de ingredient activ, necesară pentru obținerea unui răspuns analgezic, cuprinde o serie de avantaje în ceea ce privește reducerea toxicității sistemice a medicamentului și a efectelor secundare. În particular, dozele reduse de acetaminofen, necesare pentru a obține un efect analgezic la administrare spinală a formulării, conform prezentei invenții, reduce considerabil riscul de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de acetaminofen.

50 În plus, volumul redus de soluție suprasaturată de acetaminofen, necesar pentru a obține un răspuns terapeutic adecvat, permite de a amesteca soluția menționată sau de a o administra simultan cu alte ingrediente active sub formă de soluție, care poate fi injectată prin administrare spinală, deoarece creșterea post-injectare a volumului de lichid cefalorahidian revine în limite fiziologice.

55 În conformitate cu unele realizări, soluția suprasaturată de acetaminofen se administrează intratecal.

În unele realizări, soluția suprasaturată de acetaminofen, conform prezentei invenții, are un conținut de aer sau de oxigen dizolvat în solvent de apă sub 200 ppb.

Absența considerabilă a oxigenului crește stabilitatea soluției de acetaminofen, conform prezentei invenții, ceea ce face posibilă stocarea pentru perioade lungi de timp, mai mult de

18 luni. Prin realizarea de studii la temperaturi de 4°C, 40°C și 60°C a fost confirmată stabilitatea la temperaturi joase și înalte, soluțiile demonstrând stabilitate timp de cel puțin 3, 6 și 3 luni, respectiv.

5 În unele realizări soluția suprasaturată de acetaminofen conține apă deoxigenată ca solvent.

În conformitate cu un al doilea aspect al invenției, se prevede un procedeu de obținere a unei soluții suprasaturate de acetaminofen, care cuprinde solubilizarea acetaminofenului într-o cantitate mai mare sau egală cu 13 mg/ml (1,3% m/v) în apă deoxigenată prin spălare cu azot.

10 În unele realizări procedeul de preparare a soluției, conform prezentei invenții, cuprinde amestecarea apei prin injectare și a acetaminofenului într-o atmosferă de azot sau în prezența unui flux de azot, în care acetaminofenul este asigurat într-o așa cantitate, încât să rezulte o soluție medicamentoasă suprasaturată de acetaminofen.

15 În conformitate cu unele realizări, procedeul de preparare a unei soluții de acetaminofen, conform invenției, cuprinde o etapă de eliminare a oxigenului sau o etapă de degazare a solventului, care de obicei este apă.

În unele realizări, eliminarea oxigenului sau degazarea apei cuprinde o etapă de tratare a apei cu un gaz inert, de obicei cu azot și/sau cu un gaz nobil, de exemplu argon.

20 În conformitate cu unele realizări, procedeul de obținere a soluției suprasaturate de acetaminofen cuprinde următoarele etape:

a) dizolvarea acetaminofenului în apă deoxigenată sau degazată convenabil prin trecerea unui flux de azot,

b) filtrarea soluției de acetaminofen, obținute în fluxul de azot,

c) distribuirea soluției în flux de azot,

25 d) sterilizarea soluției.

În unele realizări, etapa a) se conduce la o temperatură mai înaltă, decât temperatura camerei, de exemplu variind de la 55 până la 70°C, pentru a produce soluția suprasaturată de acetaminofen.

30 În conformitate cu unele variante de realizare a procedurii, în etapa inițială de dizolvare a acetaminofenului în apă se adaugă unul sau mai mulți agenți tampon, de obicei acidul citric și/sau dihidrofosfat de sodiu, pentru a ajusta pH-ul soluției apoase menționate, de exemplu, în intervalul de la 4,5 până la 6,5.

35 În conformitate cu unele variante de realizare, etapa b) de filtrare a soluției de acetaminofen se realizează printr-un filtru de sterilizare. Etapa b) poate fi condusă la o temperatură mai înaltă, decât temperatura mediului ambiant, de exemplu în intervalul de la 70 până la 80°C.

În unele realizări, etapa c) de distribuire se realizează la o temperatură mai înaltă, decât temperatura camerei, de exemplu în intervalul de la 55 până la 75°C.

40 În conformitate cu unele variante de realizare, etapa d) de sterilizare a soluției de acetaminofen se realizează prin încălzire, de obicei la temperaturi ce depășesc 100°C pentru o perioadă de timp potrivită pentru sterilizare, de exemplu egală sau mai mare de 15 minute.

În conformitate cu unele realizări, soluția suprasaturată de acetaminofen a prezentei invenții se obține printr-un procedeu, care cuprinde etapele următoare:

45 a) dizolvarea acetaminofenului în apă deoxigenată, de exemplu, prin degazare într-un flux de azot, la o temperatură mai înaltă, decât temperatura camerei, de obicei în intervalul de la 55 până la 70°C;

b) filtrarea soluției într-un flux de azot la o temperatură mai înaltă, decât temperatura camerei, de exemplu în intervalul de la 70 până la 80°C;

50 c) distribuirea soluției într-un flux de azot la o temperatură mai înaltă, decât temperatura camerei, de exemplu în intervalul de la 55 până la 75°C.

În conformitate cu unele variante de realizare, soluția suprasaturată de acetaminofen se ambalează în flacoane sterile potrivite în prezența unui gaz inert, de obicei a azotului, în scopul de a preveni fenomenele oxidative, care ar putea compromite stabilitatea soluției.

55 În conformitate cu un al treilea aspect al prezentei invenții, se asigură administrarea spinală pentru uz analgezic a unei soluții apoase suprasaturate de acetaminofen simultană, separată sau succesivă cu un anesteziec local.

Conform unui alt aspect, prezenta invenție se referă la o metodă de tratament analgezic, care cuprinde administrarea spinală a unei soluții suprasaturate de acetaminofen, conform oricărui dintre exemplele de realizare descrise anterior.



Rezultatele experimentelor pe modele cu animale, realizate de către solicitant, au demonstrat că administrarea spinală a unei soluții apoase de paracetamol, de tipul descris anterior, determină efectul anti-hiperalgezie și efectul anti-alodinic al paracetamolului în modele de durere, cum ar fi postoperatorie, și durere inflamatoare acută, care rezultă la administrarea intraplanară a caragenanului.

Datele experimentale arată, că pe modelele de durere inflamatoare sau postoperatorie, administrarea unei soluții de paracetamol, conform prezentei invenții, exercită o acțiune eficientă și de lungă durată analgezică și anti-alodinică, care nu este predictibilă din datele de literatură.

În particular, în condițiile experimentale, în care a fost testată soluția de acetaminofen, conform prezentei invenții, activarea neuronală este provocată în zona afectată, în care paracetamolul este eficient în controlul intensității stimulului ascendent, reducerea nivelului de sensibilizare și a sensibilității pragului algic, determinând astfel un efect analgezic de lungă durată neașteptat.

În unele realizări, soluția suprasaturată de acetaminofen este administrată simultan cu administrarea unui anestezic local.

În unele variante, administrarea simultană necesită amestecarea soluției de acetaminofen cu o soluție de un anestezic local.

Unul dintre avantajele soluției suprasaturate de acetaminofen este asigurarea de posibilitatea de a avea un conținut înalt de ingredient activ într-un volum redus de solvent. Soluțiile de acetaminofen, conform prezentei invenții, conțin în mod obișnuit de la 1,3 până la 2,3 mg per ml de solvent, de obicei apă pentru preparate injectabile.

Aceste soluții pot fi amestecate cu soluții de anestezice locale uzuale, care au de obicei un volum variind între 1 și 2,5 ml, pentru a obține un amestec final pentru infuzii cu un volum total de obicei de la 2 până la 4 ml.

Administrarea spinală simultană a unui anestezic local și a soluției suprasaturate de acetaminofen, face posibilă obținerea unui anestezic combinat și a unui efect analgezic prin efectuarea unei singure injecții spinale, limitând astfel riscurile de lezare a măduvei spinării pacientului și crescând complianța cu un tratament anestezic-analgezic.

Conform unui alt aspect, prezenta invenție asigură o metodă de tratament anestezic-analgezic combinat, care prevede administrarea simultană, separată sau succesivă a unei soluții suprasaturate de acetaminofen și a unei soluții de anestezic local.

Un alt avantaj al soluției de acetaminofen, conform prezentei invenții, constă în compatibilitatea cu anestezice locale uzuale.

În cadrul prezentei invenții, este posibilă, totuși, utilizarea oricărui anestezic, care poate fi administrat prin administrare spinală, indiferent de perioada de acțiune a acestuia.

De exemplu, în scopul invenției sunt utilizate anestezicele locale cu durată scurtă de acțiune, cum ar fi lidocaină, articaină, oxibuprocaină, clorprocaină sau un anestezic local cu acțiune de durată medie selectat dintre prilocaină, mepivacaină, etidocaină sau un anestezic local cu acțiune de lungă durată selectat dintre ropivacaină, bupivacaină, cincocaină, levobupivacaină, proximetacaină și tetracaină.

Prezenta invenție va fi acum descrisă cu referire la următoarele exemple, care sunt furnizate doar cu titlu ilustrativ și nu trebuie considerate ca limitând prezenta invenție.

#### Exemplul 1

Soluție suprasaturată de acetaminofen injectabilă prin administrare spinală, având următoarea compoziție:

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| acetaminofen            | 15 mg |
| apă sterilă injectabilă | 1 ml  |
| pH soluției             | 5,7   |

#### Exemplul 2

Soluție tampon injectabilă suprasaturată de acetaminofen prin administrare spinală, având următoarea compoziție:

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| acetaminofen            | 20 mg           |
| apă sterilă injectabilă | 1 ml            |
| acid citric             | 0,45 mg         |
| dihidrofosfat de sodiu  | 0,91 mg         |
| pH soluției             | aproximativ 5,5 |

## Exemplul 3

Soluție tampon injectabilă suprasaturată de acetaminofen prin administrare spinală, având următoarea compoziție:

|   |                         |                 |
|---|-------------------------|-----------------|
| 5 | acetaminofen            | 80 mg           |
|   | apă sterilă injectabilă | 1 ml            |
|   | acid citric             | 0,45 mg         |
|   | dihidrofosfat de sodiu  | 0,91 mg         |
|   | pH soluției             | aproximativ 5,5 |

## 10 Exemplul 4

Formulare anestezic-analgezică combinată injectabilă prin administrare spinală, având următoarea compoziție:

|    |                         |       |
|----|-------------------------|-------|
|    | acetaminofen            | 20 mg |
|    | clorprocaină            | 10 mg |
| 15 | apă sterilă injectabilă | 5 ml  |

## Exemplul 5

Au fost studiate 3 soluții de acetaminofen, având concentrații diferite:

- 20 soluție nesaturată cu conținut de 10 mg/ml (1,0%) de acetaminofen,  
 soluție suprasaturată cu conținut de 15 mg/ml (1,5%) de acetaminofen,  
 soluție suprasaturată cu conținut de 20 mg/ml (2,0%) de acetaminofen  
 soluție hipersaturată cu conținut de 25 mg/ml (2,5%)

și două formulări: acetaminofen în apă și acetaminofen în apă + citrat tampon.

- 25 Soluțiile de acetaminofen au fost preparate utilizând apă deoxigenată prin spălare cu flux de azot (oxigenul rezidual <200 ppb); în cazul soluțiilor de acetaminofen solitare, valorile inițiale ale pH-ului în jur de 6,0 au fost obținute independent de concentrația de acetaminofen în sine, în orice caz variind între 4,5 și 6,5.

- 30 Ingredientul activ a fost solubilizat în apă încălzită în condiții definite (aproximativ 50°C). Soluția astfel obținută poate fi stocată pe termen lung într-un interval larg de temperaturi fără precipitare și/sau modificarea chimică a acetaminofenului.

Solubilitatea acetaminofenului la 20° este de aproximativ 13 mg/ml (1,3 % m/v).

Soluțiile de acetaminofen au fost obținute printr-un procedeu, care necesită următoarele etape schematice:

- 35 a) dizolvarea în apă deoxigenată prin degazare în flux de azot a ingredientului activ și a excipienților pentru formulările în care sunt prezenți  
 b) filtrarea soluției în flux de azot  
 c) distribuirea soluției în flux de azot  
 d) sterilizarea fiolelor la temperatură de 121°C timp de 15 minute.

S-au obținut următoarele soluții injectabile:

| mg/ml          | RD029<br>natural<br>pH | RD029<br>tampon<br>pH | RD028<br>natural<br>pH | RD028<br>tampon<br>pH | RD026<br>natural<br>pH | RD026<br>tampon<br>pH |
|----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| Acetaminofen   | 10                     | 10                    | 15                     | 15                    | 20                     | 20                    |
| Acid citric    | -                      | 0.45                  | -                      | 0.45                  | -                      | 0.45                  |
| Disodiu fosfat | -                      | 0.91                  | -                      | 0.91                  | -                      | 0.91                  |
| API            | 990                    | 988.64                | 985                    | 983.64                | 980                    | 978.64                |

40

După încărcare în dispozitivul de dizolvare, apa pentru injecții a fost degazată prin fierbere și apoi răcită până la 60°C. S-a adăugat acetaminofen și, pentru soluțiile tampon, acid citric și disodiu fosfat. Soluția a fost lăsată sub agitare, menținând un flux constant de azot timp de 25 minute.

- 45 Valoarea pH-ului măsurată în acest moment al procesului de preparare a relevat următoarele rezultate:

|    | RD029<br>natural<br>pH | RD029<br>tampon<br>pH | RD028<br>natural<br>pH | RD028<br>tampon<br>pH | RD026<br>natural<br>pH | RD026<br>tampon<br>pH |
|----|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| pH | 5.39                   | 5.72                  | 5.42                   | 5.76                  | 4.89                   | 5.82                  |

Peste 25 minute de la adăugarea ingredientului activ și a excipienților și atingerea temperaturii de 40°C, soluția a fost apoi filtrată sub presiune de azot și colectată în flacoane purjate în prealabil cu un gaz inert (N<sub>2</sub>). Soluția a fost distribuită în flacoane în flux de azot, iar flacoanele au fost supuse sterilizării finale în autoclavă în condiții extreme (121°C timp de 15 minute).

5

Analizele flacoanelor, realizate după sterilizare, au furnizat următoarele rezultate:

|                                       | RD029<br>natural<br>pH             | RD029<br>tampon<br>pH               | RD028<br>natural<br>pH             | RD028<br>tampon<br>pH               | RD026<br>natural<br>pH              | RD026<br>tampon<br>pH               |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Culoare și<br>transparență            | compliantă                         | compliantă                          | compliantă                         | compliantă                          | compliantă                          | compliantă                          |
| pH soluției                           | 5.9                                | 5.8                                 | 5.9                                | 5.8                                 | 6.0                                 | 5.8                                 |
| Titrul<br>acetaminofenului<br>(CLIP)  | 100.5%                             | 100.9%                              | 101.4 %                            | 101.0 %                             | 100.2 %                             | 100.6 %                             |
| Titrul 4-<br>aminofenolului<br>(HPLC) | nu s-a<br>observat                 | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                 | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                  |
| Titrul<br>acetaminofenului<br>(CLIP)  | nu s-a<br>observat                 | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                 | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                  |
| Titrul altor impurități<br>(CLIP)     | nu s-a<br>observat                 | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                 | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                  | nu s-a<br>observat                  |
| Contaminare de<br>particule           | ≥ 10 μm<br>5.20<br>≥ 25 μm<br>0.33 | ≥ 10 μm<br>12.67<br>≥ 25 μm<br>0.33 | ≥ 10 μm<br>7.87<br>≥ 25 μm<br>0.67 | ≥ 10 μm;<br>7.47<br>≥ 25 μm<br>0.13 | ≥ 10 μm;<br>8.74<br>≥ 25 μm<br>0.21 | ≥ 10 μm<br>9.41<br>≥ 25 μm;<br>0.32 |

#### Stabilitatea soluțiilor de acetaminofen studiate

- 10 Stabilitate: 3 loturi cu o concentrație de acetaminofen de 1%, 1,5% și 2% m/v, respectiv, au fost plasate la 4°C, 25°C, 30°C, 40°C și 60°C.

Analizele fizico-chimice nu au fost efectuate pentru probe la 4°C. Obiectivul depozitării la temperaturi joase a fost de a confirma orice recrystalizare a ingredientului activ. În acest scop probele au fost analizate vizual săptămânal. Peste 3 luni prezența precipitatului nu a fost determinată nici într-una dintre soluțiile testate.

- 15 Peste 9 luni la 25 și la 30°C, peste 6 luni la 40°C și peste 3 luni la 60°C soluțiile erau neschimbate din punct de vedere fizico-chimic.

PH-ul soluțiilor fără tampon demonstrează o tendință de creștere, pornind de la valori de aproximativ 6,0 și ajungând la 6,5 în condiția de stres maxim (60°C).

- 20 Titrul acetaminofenului rămâne neschimbat. Produsul de oxidare, 4-aminofenolul, persistă sub limita de detecție a metodei CLIP, utilizată pentru analize. Concentrația de dimer rămâne permanent sub 0,10%. Alte impurități nu au fost observate.

#### Exemplul 6

S-au analizat 5 soluții de acetaminofen cu concentrații diferite:

- 25 - soluția suprasaturată cu conținut de acetaminofen de 20 mg/ml (2,0%), fiole de 5 ml umplute până la 3 ml;  
- soluția suprasaturată cu conținut de acetaminofen de 25 mg/ml (2,5%), fiole de 5 ml umplute până la 3 ml;  
- soluția suprasaturată cu conținut de acetaminofen de 30 mg/ml (3,0%), fiole de 5 ml umplute până la 3 ml;  
30 - soluția suprasaturată cu conținut de acetaminofen de 50 mg/ml (5,0%), fiole de 5 ml umplute până la 3 ml;  
- soluția suprasaturată cu conținut de acetaminofen de 80 mg/ml (8,0%), fiole de 5 ml umplute până la 3 ml.

- 35 Soluțiile de acetaminofen au fost preparate utilizând apă deoxigenată prin nitrare (oxigen rezidual <200 ppb). S-au obținut valori inițiale ale pH-ului de aproximativ 5,5, indiferent de concentrația de acetaminofen înseși, în fiecare caz între 4,5 și 6,5.

Solubilizarea ingredientului activ s-a realizat în apă pentru injecții menținând la o temperatură cuprinsă între 55 și 70°C. Soluția astfel obținută poate fi stocată îndelungat în aceste condiții de temperatură fără precipitarea și/sau modificarea chimică a acetaminofenului.

- 5 Soluțiile de acetaminofen s-au obținut printr-un procedeu, care prevede următoarele etape schematice:

a) dizolvarea în apă deoxigenată prin degazarea ingredientului activ într-un flux de azot la o temperatură între 55 și 70°C;

- 10 b) filtrarea soluției într-un flux de azot la o temperatură în intervalul de la 70 până la 80°C;

c) distribuirea soluției într-un flux de azot la o temperatură în intervalul de la 55 până la 75°C;

d) sterilizarea flacoanelor la o temperatură de 121°C timp de 15 minute.

S-au obținut următoarele soluții injectabile:

| mg/ml        | RD036 | RD037 | RD039 | RD040 | RD042 |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Acetaminofen | 20    | 25    | 30    | 50    | 80    |
| API          | 980   | 975   | 970   | 950   | 920   |

- 15

După încărcarea în dispozitivul de dizolvare, apa pentru preparate injectabile a fost degazată prin fierbere și apoi răcită până la 70°C. S-a adăugat acetaminofen. Soluția a fost lăsată sub agitare, menținând în același timp un aflus constant de azot și temperatura depășind 55°C timp de 25 minute.

- 20 Valoarea pH-ului măsurat la aproximativ 55°C și la acest moment al preparării s-au înregistrat următoarele rezultate:

|    | RD036 | RD037 | RD039 | RD040 | RD042 |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| pH | 5.49  | 5.48  | 5.40  | 5.25  | 5.10  |

- 25

Peste 25 minute după adăugarea ingredientului activ, soluția se încălzește până la 80°C, se filtrează sub presiune de azot și se colectează în flacoane în prealabil purjate cu un gaz inert (N<sub>2</sub>). Distribuția în fiole se realizează într-un flux de azot și fiolele au fost sterilizate termic într-o autoclavă în condiții extreme (121°C timp de 15 minute).

Analiza flacoanelor după sterilizare relevă următoarele rezultate:

|                                  | RD036           | RD037           | RD039           | RD040           | RD042           |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Culoare și transparență          | Complianță      | Complianță      | Complianță      | Complianță      | Complianță      |
| pH soluției                      | 6.2             | 6.2             | 6.0             | 5.8             | 5.8             |
| Titrul acetaminofenului (CLIP)   | 100.5%          | 101.4%          | 101.3%          | 101.8%          | 100.9%          |
| Titrul 4-aminofenolului (CLIP)   | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat |
| Titrul diacetaminofenului (CLIP) | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat | Nu s-a detectat |
| Titrul altor impurități (CLÎP)   | < 0.05%*        | < 0.05%*        | < 0.05%*        | < 0.05%*        | < 0.05%*        |
| Contaminare de particule         | ≥ 10 μm: 733.40 | ≥ 10 μm: 32.20  | ≥ 10 μm: 311.20 | ≥ 10 μm: 3.80   | ≥ 10 μm: 20.10  |
|                                  | ≥ 25 μm: 9.80   | ≥ 25 μm: 11.80  | ≥ 25 μm: 196.20 | ≥ 25 μm: 0.20   | ≥ 25 μm: 5.80   |
|                                  |                 |                 |                 |                 |                 |

\* limită ignorată

- 30

Stabilitatea soluțiilor de acetaminofen studiate

Stabilitate: 5 loturi cu o concentrație de acetaminofen de 2,0%, 2,5%, 3%, 5% și 8% m/v, respectiv, au fost plasate la 4°C, 25°C și 40°C;

Analize fizico-chimice nu au fost efectuate pentru probe la 4°C. Scopul depozitării la temperaturi joase a fost de a verifica orice recristalizare a ingredientului activ. În acest scop,

probele au fost analizate vizual săptămânal. Peste 2 luni nu a existat nici o dovadă a prezenței precipitatului în soluțiile testate.

Peste 2 luni la 25, 40 și 4°C soluțiile rămân neschimbate din punct de vedere fizico-chimic.

- 5 PH-ul soluțiilor manifestă o tendință ascendentă, începând de la valori de circa 5,5 și atingând 6,0 în condiție de stres maxim (40°C).

Titrul acetaminofenului rămâne neschimbat. Titrul impurității 4-aminofenolului persistă sub limita de detecție a metodei CLÎP, utilizată pentru analiză. Concentrația de dimer este întotdeauna sub 0,1%. Alte impurități nu au fost detectate.

10

#### Exemplul 7

#### Stabilitatea fizico-chimică a amestecurilor de acetaminofen și anestezice locale pentru utilizare spinală.

- 15 Soluțiile cu o concentrație de acetaminofen de 1,5% și 2% m/v din Exemplul 5 s-au amestecat cu diferite anestezice de uz spinal (din clasele amidelor și esterilor, pentru Exemplul 7 bupivacaină HCl, lidocaină HCl, prilocaină HCl, clorprocaină HCl, mepivacaină HCl, ropivacaină HCl) în diferite proporții, astfel încât să acopere întreaga gamă cunoscută de dozare a fiecăruia dintre aceste anestezice și o gamă de dozare a acetaminofenului de la 10 mg până la 60 mg.

- 20 Asemenea amestecuri au fost preparate folosind echipament și metodologii utilizate în mod obișnuit de către anesteziști (seringi, ace și comenzi de adădire a componentelor).

Testele efectuate au implicat următoarele anestezice pentru uz spinal:

- clorprocaină 1%: doză minimă: 4 ml; doză maximă 5 ml
- clorprocaină 3%: doză minimă: 1,3 ml; doză maximă 1,7 ml
- 25 - prilocaină hiperbarică 2%: doză minimă: 2 ml; doză maximă 3 ml
- prilocaină 2%: doză minimă: 2,5 ml; doză maximă 4 ml
- ropivacaină 5 mg/ml: doză minimă: 3 ml; doză maximă 5 ml
- ropivacaină 10 mg/ml: doză minimă: 1,5 ml; doză maximă 2,5 ml
- bupivacaină hiperbarică 0,5%: doză minimă: 1,5 ml; doză maximă 4 ml
- 30 - mepivacaină 2%: doză minimă: 1 ml; doză maximă 3 ml
- mepivacaină 4%: doză minimă: 0,5 ml; doză maximă 1,5 ml
- lidocaină 0,5%: doză minimă: 8 ml; doză maximă 16 ml
- lidocaină 2%: doză minimă: 2 ml; doză maximă 4 ml.

- 35 Amestecurile cu soluții de acetaminofen de 1,5% și 2% cu doze de la 10 mg până la 60 mg au fost preparate pentru fiecare doză: atât minimă, cât și maximă, de fiecare anestezic pentru uz spinal:

- acetaminofen 1,5%: doză minimă: 0,7 ml; doză maximă 4 ml
- acetaminofen 2%: doză minimă: 0,5 ml; doză maximă 3 ml

- 40 Cele două produse (anestezicul și acetaminofenul) au fost amestecate în conformitate cu procedurile operative utilizate în mod obișnuit în domeniul anesteziei. Extragerea soluțiilor se face utilizând aceeași seringă sterilă printr-un ac cu un diametru 18G și prin distribuirea amestecului, astfel creat, într-un flacon de sticlă utilizând un ac pentru anestezie spinală (diametrele utilizate fiind de 24G, 25G și 27G).

- 45 Ordinea în care s-au extras soluțiile (primul anestezicul și apoi acetaminofenul și invers) a variat de mai multe ori în scopul de a evalua atât înregistrările, cât și amestecurile rezultate, care au fost monitorizate timp de 10 zile în scopul de a evalua absența precipitatului.

Niciuna dintre soluțiile preparate nu au demonstrat prezența vre-unui precipitat până la 10 zile de la preparare.

- 50 Amestecul cu doză minimă de bupivacaină hiperbarică de 0,5% (1,5 ml) și doză maximă de acetaminofen de 2% (3 ml) a fost preparat de 3 ori. Prima dată în conformitate cu procedurile obișnuite operative, a doua oară lăsând amestecul în seringă și plasându-l la o temperatură de 4°C pentru 10 zile și a treia oară pentru prepararea amestecului la o temperatură de 15°C. În niciunul din aceste cazuri nu a fost observată prezența cristalelor și/sau precipitatului.

- 55 De asemenea s-au realizat două teste fără adădire anestezicului, dar numai cu acetaminofen de 2%. În primul test, acetaminofenul s-a extras cu o seringă printr-un ac de 18G și s-a distribuit într-un flacon de sticlă printr-un ac de 27G. La o oră după dozarea soluției nu a existat nici un semn de prezență a cristalelor și/sau precipitatului; peste 19 ore după preparare s-a observat prezența de cristale în formă de ace.

În al doilea test extragerea acetaminofenului de 2% s-a realizat cu o seringă printr-un ac de 18G, acesta fiind lăsat în seringă. Formarea de cristale în soluție s-a observat peste 30 minute.

- 5 Toate amestecurile astfel obținute au fost analizate din punct de vedere chimic, atât în ceea ce privește acetaminofenul, cât și în ceea ce privește ingredientul activ al anestezicului. În termen de 24 de ore nu a fost observat nici un caz semnificativ de degradare.

#### Exemplul 8

- 10 Eficiența soluției suprasaturate de acetaminofen administrată prin administrare spinală (IT) a fost testată în experimente exploratorii la șoareci pe un model de durere inflamatoare, indusă prin injectarea intraplantară (injecție în laba stângă din spate, denumită în continuare "loc de inflamație") de caragenan (50  $\mu$ l 1%).

- 15 Pragul durerii după stimulare mecanică (exprimată în grame) a fost măsurat peste 2, 4, 6 și 24 ore după inducerea inflamației. Acest prag este considerat un indicator al durerii inflamatorii.

Dezvoltarea edemului în locul inflamației a fost măsurată și exprimată ca o creștere a volumului (ml) locului inflamației.

Administrarea spinală la șoarece s-a realizat prin metoda descrisă de către Fairbanks (2003).

- 20 **Grupele experimentale:**

Nr. = 5 șoareci au primit spinal vehicul (IT; trebuie înțeles ca un placebo) și intraplantar s-a administrat caragenan;

Nr. = 7 șoareci au primit acetaminofen IT (10  $\mu$ g) și intraplantar s-a administrat caragenan;

- 25 Nr. = 7 șoareci au primit acetaminofen IT (100  $\mu$ g) și intraplantar s-a administrat caragenan.

#### Rezultate

- 30 Acetaminofenul IT în doză de 100  $\mu$ g per șoarece s-a dovedit a fi eficient în reducerea durerii inflamatorii la șoarece. Șoarecii la care acetaminofenul IT a fost administrat în doză de 100  $\mu$ g au avut un prag de durere semnificativ mai înalt după stimularea mecanică a locului inflamației (fig. 1).

- 35 Acetaminofenul IT în doză de 100  $\mu$ g per șoarece a produs doar o ușoară reducere (aproximativ de 20%) a dezvoltării edemului la locul inflamației în primele două ore după inducere (fig. 2).

Acetaminofenul IT în doză de 10  $\mu$ g per șoarece s-a dovedit a fi ineficient în reducerea nesemnificativă a durerii inflamatorii, comparativ cu grupul de șoareci din grupul de control (fig. 1).

- 40 Acetaminofenul IT în toate dozele testate nu a manifestat nici un semn clar de toxicitate sau de modificări comportamentale și motorii distincte.

Fig. 1 prezintă pragul durerii după stimularea mecanică la locul inflamației după administrare IT de placebo, 10  $\mu$ g de acetaminofen și 100  $\mu$ g de acetaminofen.

- 45 Fig. 2 prezintă evoluția edemului la locul inflamației în primele două ore după inducere după administrare IT de placebo, 10  $\mu$ g de acetaminofen și 100  $\mu$ g de acetaminofen. Datele inițiale și analiza statistică relativă a Exemplului 6 sunt prezentate în continuare.

DATE

Pragul hiperalgeziei mecanice (valorile exprimate în grame)

|        | Vehicul |      |      |      |      |  |  |
|--------|---------|------|------|------|------|--|--|
| bazală | 42.5    | 32.5 | 47.5 | 37.5 | 32.5 |  |  |
| 2 ore  | 13      | 14   | 9    | 9    | 8    |  |  |
| 4 ore  | 12      | 13   | 8.5  | 9    | 9    |  |  |
| 6 ore  | 11.5    | 10   | 9.5  | 11   | 9    |  |  |
| 24 ore | 12      | 10.5 | 8    | 8.5  | 7.5  |  |  |

|        | Acetaminofen 10 $\mu$ g |      |      |      |      |      |      |
|--------|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
| bazală | 32.5                    | 42.5 | 32.5 | 32.5 | 22.5 | 30.0 | 25.0 |
| 2 ore  | 8.0                     | 9.0  | 11.5 | 8.0  | 8.0  | 9.0  | 10.0 |

|        |      |      |      |      |      |     |      |
|--------|------|------|------|------|------|-----|------|
| 4 ore  | 13.0 | 7.0  | 7.5  | 13.0 | 9.0  | 7.0 | 8.5  |
| 6 ore  | 11.5 | 13.0 | 9.0  | 11.0 | 10.0 | 7.5 | 10.0 |
| 24 ore | 13.0 | 11.5 | 12.0 | 13.0 | 12.0 | 9.5 | 11.5 |

| Acetaminofen 100 µg |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| bazală              | 27.5 | 35   | 20   | 37.5 | 32.5 | 30   | 30   |
| 2 ore               | 23.5 | 12.5 | 23   | 17   | 13.5 | 14   | 11.5 |
| 4 ore               | 20   | 17.5 | 20   | 16   | 20   | 17.5 | 15   |
| 6 ore               | 20   | 15   | 21.5 | 15.5 | 16   | 17   | 16   |
| 24 ore              | 19   | 14.5 | 19   | 21.5 | 16.5 | 18   | 17   |

Volumul labei (edemul) (valori exprimate in ml)

| Vehicul |      |      |      |      |      |  |  |
|---------|------|------|------|------|------|--|--|
| bazală  | 0.25 | 0.25 | 0.23 | 0.2  | 0.24 |  |  |
| 2 ore   | 0.4  | 0.41 | 0.39 | 0.35 | 0.39 |  |  |
| 4 ore   | 0.42 | 0.42 | 0.39 | 0.39 | 0.37 |  |  |
| 6 ore   | 0.41 | 0.44 | 0.4  | 0.39 | 0.37 |  |  |
| 24 ore  | 0.48 | 0.44 | 0.43 | 0.38 | 0.4  |  |  |

| Acetaminofen 10 µg |      |      |      |      |      |      |      |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| bazală             | 0.29 | 0.24 | 0.2  | 0.21 | 0.26 | 0.22 | 0.29 |
| 2 ore              | 0.43 | 0.36 | 0.38 | 0.37 | 0.44 | 0.36 | 0.37 |
| 4 ore              | 0.39 | 0.36 | 0.34 | 0.38 | 0.44 | 0.41 | 0.44 |
| 6 ore              | 0.44 | 0.38 | 0.33 | 0.37 | 0.45 | 0.33 | 0.36 |
| 24 ore             | 0.47 | 0.4  | 0.46 | 0.37 | 0.5  | 0.42 | 0.42 |

| Acetaminofen 100 µg |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| bazală              | 0.27 | 0.28 | 0.29 | 0.24 | 0.26 | 0.25 | 0.18 |
| 2 ore               | 0.32 | 0.34 | 0.33 | 0.33 | 0.37 | 0.36 | 0.33 |
| 4 ore               | 0.35 | 0.37 | 0.38 | 0.36 | 0.38 | 0.35 | 0.34 |
| 6 ore               | 0.38 | 0.4  | 0.39 | 0.38 | 0.43 | 0.4  | 0.35 |
| 24 ore              | 0.33 | 0.41 | 0.42 | 0.44 | 0.47 | 0.45 | 0.46 |

fiecare coloană reprezintă un subiect experimental diferit.

#### Exemplul 9

- 5 Eficiența soluției suprasaturate de acetaminofen administrate prin administrare spinală (IT) a fost testată în experimente explorative pe un model de durere postchirurgicală la șobolani. Durerea postoperatorie a fost indusă prin incizia și sutura ulterioară a regiunii subplantare a labei stângi din spate prin metoda descrisă de J. Timothy Brennan (1996).

- 10 Pragul durerii după stimulare mecanică (exprimată în grame) a fost măsurat peste 2, 4, 6 și 24 de ore după incizie. Acest prag este considerat a fi un indicator al durerii și hiperalgeziei zonei afectate prin intervenție chirurgicală.

#### Grupe experimentale

Nr. = 5 șobolani au primit spinal vehicul (IT; trebuie înțeles ca un placebo) imediat înainte de procedura chirurgicală;

- 15 Nr. = 5 șobolani au primit IT acetaminofen (200 µg) imediat înainte de procedura chirurgicală.

#### Rezultate

- 20 Acetaminofenul IT în doză de 200 µg per șobolan s-a dovedit a fi eficient în reducerea durerii postchirurgicale, așa cum se arată în fig. 3. Șobolani, la care acetaminofenul IT a fost administrat în doză de 200 µg au avut un prag de durere semnificativ mai înalt după stimularea mecanică a locului de incizie (fig. 3). Acetaminofenul IT în doză de 200 µg a produs o analgezie cumulativă semnificativă timp de 24 de ore.

- 25 Acetaminofenul IT nu a produs nici un semn clar de toxicitate sau modificări de comportament sau motorii distincte. Datele inițiale și analiza statistică relativă, conform prezentului Exemplu, sunt prezentate în continuare.

| Timpul                                |        | VEHICUL |        | ACETAMINOFEN 200 |        |
|---------------------------------------|--------|---------|--------|------------------|--------|
| 0                                     | 48.25  | 46.75   | 39.5   | 45               | 41     |
| 2                                     | 18.25  | 24.5    | 20.75  | 27.25            | 27     |
| 4                                     | 20.25  | 17      | 28.75  | 27.25            | 24     |
| 24                                    | 25.8   | 18.5    | 20.5   | 29.25            | 29     |
| 48                                    | 17.25  | 24.75   | 18.5   | 22.25            | 26.25  |
|                                       |        |         |        |                  | 19.75  |
|                                       |        |         |        |                  | 24.75  |
| Reducerea absolută a pragului durerii |        |         |        |                  |        |
| 2                                     | -30    | -22.25  | -18.25 | -18              | -13.25 |
| 4                                     | -28    | -26.75  | -18.75 | -22.25           | -21.5  |
| 24                                    | -22.45 | -26.25  | -19    | -15.75           | -26.75 |
| 48                                    | -31    | -22     | -21    | -22.75           | -14.75 |
|                                       |        |         |        |                  | -32.49 |
|                                       |        |         |        |                  | -16.75 |
| Reducerea pragului durerii în %       |        |         |        |                  |        |
| 2                                     | 37.82  | 52.41   | 52.53  | 60.00            | 63.22  |
| 4                                     | 41.97  | 36.58   | 72.78  | 58.56            | 57.72  |
| 24                                    | 53.47  | 39.57   | 51.90  | 65.00            | 40.56  |
| 48                                    | 35.75  | 52.94   | 46.84  | 49.44            | 64.44  |
|                                       |        |         |        |                  | 61.91  |
|                                       |        |         |        |                  | 66.27  |
|                                       |        |         |        |                  | 57.99  |
|                                       |        |         |        |                  | 46.77  |
|                                       |        |         |        |                  | 59.64  |



## Exemplul 10

Eficiența soluției suprasaturate de acetaminofen administrate prin administrare spinală (IT) a fost testată prin experimente exploratorii pe un model de durere postchirurgicală la șobolani în combinație cu o soluție de clorprocaină de 3%.

5 Durerea postoperatorie a fost indusă prin incizia și sutura ulterioară a regiunii subplantare a labei stângi din spate prin metoda descrisă de J. Timothy Brennan (1996).

10 Pragul durerii după stimulare mecanică (exprimată în grame) a fost măsurată peste 4 ore după incizie. Reducerea completă a efectului anestezic al clorprocainei administrate spinal este de așteptat în decursul acestei perioade de timp. Reducerea pragului durerii este considerat a fi un indicator al durerii și hiperalgeziei zonei afectate prin intervenție chirurgicală.

Grupe experimentale

Nr. = 5 șobolani au primit spinal vehicul (IT; trebuie înțeles ca un placebo), imediat înainte de procedura chirurgicală;

15 Nr. = 5 șobolani au primit acetaminofen IT (200 μg), imediat înainte de procedura chirurgicală;

Nr. = 4 șobolani au primit clorprocaină IT (3%, 20 μl), imediat înainte de procedura chirurgicală;

20 Nr. = 4 șobolani au primit acetaminofen IT (200 μg) + clorprocaină IT (3%, 20 μl), imediat înainte de procedura chirurgicală.

Rezultate

25 Acetaminofenul IT în doză de 200 μg per șobolan s-a dovedit a fi eficient în reducerea durerii postchirurgicale, așa cum se arată în fig. 4. Șobolani, la care acetaminofenul a fost administrat IT în doză de 200 μg au avut un prag de durere semnificativ mai înalt după stimularea mecanică a locului de incizie (fig. 4).

Clorprocaina IT (3%, 20 μl) la șobolani nu a modificat pragul de durere după stimularea mecanică a locului de incizie, indicând o terminare a efectului anestezic.

30 Acetaminofenul IT în doză de 200 μg la șobolani în cazul administrării concomitente cu clorprocaină (3%, 20 μl) produce o creștere semnificativă a pragului durerii după stimularea mecanică a locului de incizie cu o tendință ce sugerează un efect analgezic suplimentar.

35 Acetaminofenul IT în doză de 200 μg per șobolan la administrare concomitentă cu clorprocaina (3%, 20 μl) nu manifestă nici un semn clar de toxicitate sau de modificări de comportament sau motorii distincte. Șobolani care au primit clorprocaină (3%, 20 μl) au avut peste 4 ore o recuperare completă în ceea ce privește mersul și tensiunea la nivelul membrelor posterioare.

Datele inițiale, în conformitate cu prezentul Exemplu, sunt prezentate în continuare.

| Șobolan nr. | Vehicul | Clorprocaină | Acetaminofen | Acetaminofen + Clorprocaină |
|-------------|---------|--------------|--------------|-----------------------------|
| 1           | 20.25   | 23.60        | 22.75        | 37.00                       |
| 2           | 17.00   | 22.75        | 24.90        | 28.75                       |
| 3           | 28.75   | 19.75        | 24.00        | 37.00                       |
| 4           | 17.75   | 24.25        | 28.00        | 23.50                       |
| 5           | 27.25   |              | 38.75        |                             |

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. EP 1752139 A1 2007.02.14
2. WO 2012001494 A2 2012.01.05

**(57) Revendicări:**

1. Soluție apoasă injectabilă suprasaturată de acetaminofen stabilă pentru uz analgezic prin administrare spinală, în care soluția apoasă injectabilă suprasaturată conține un solvent, care este degazat sau substanțial liber de oxigen sau aer, și acetaminofen în concentrație ce depășește 1,8% m/v.

2. Soluție apoasă injectabilă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 1, în care concentrația de acetaminofen este în limitele de la 1,8 până la 8,0% m/v.

3. Soluție apoasă injectabilă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 1 sau 2, în care soluția apoasă injectabilă este substanțial liberă de conservanți și/sau aditivi, și/sau cosolvenți.

4. Soluție apoasă injectabilă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 1, obținută prin degazarea apei cu un flux de un gaz inert și prin dizolvarea acetaminofenului în aceasta într-o cantitate, care să permită obținerea unei soluții suprasaturate.

5. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform oricărei din revendicările 1-4, în tratamentul durerii postchirurgicale.

6. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform oricărei din revendicările 1-4, cuprinzând administrarea spinală simultană, separată sau succesivă cu un anesteziec local.

7. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 6, în care soluția de acetaminofen se adaugă la sau se amestecă cu o soluție de un anesteziec local pentru administrare spinală.

8. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 6 sau 7, în care anesteziecul local menționat este un anesteziec local cu acțiune de scurtă durată selectat din lidocaină, articaină, oxibuprocaină, clorprocaină sau un anesteziec local cu acțiune de durată medie selectat din prilocaină, mepivacaină, etidocaină, sau un anesteziec local cu acțiune de lungă durată selectat din ropivacaină, bupivacaină, cincocaină, levobupivacaină, proximetacaină, tetracaină.

9. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 6, pentru tratament analgezic-anesteziec combinat.

10. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 6, în care efectul analgezic al acetaminofenului este de o durată mai lungă decât efectul analgezic al anesteziecului local.

11. Soluție apoasă suprasaturată de acetaminofen pentru uz, conform revendicării 6, în care anesteziecul local și acetaminofenul exercită un efect analgezic și după sfârșitul efectului anesteziec, cauzat de anesteziecul local.

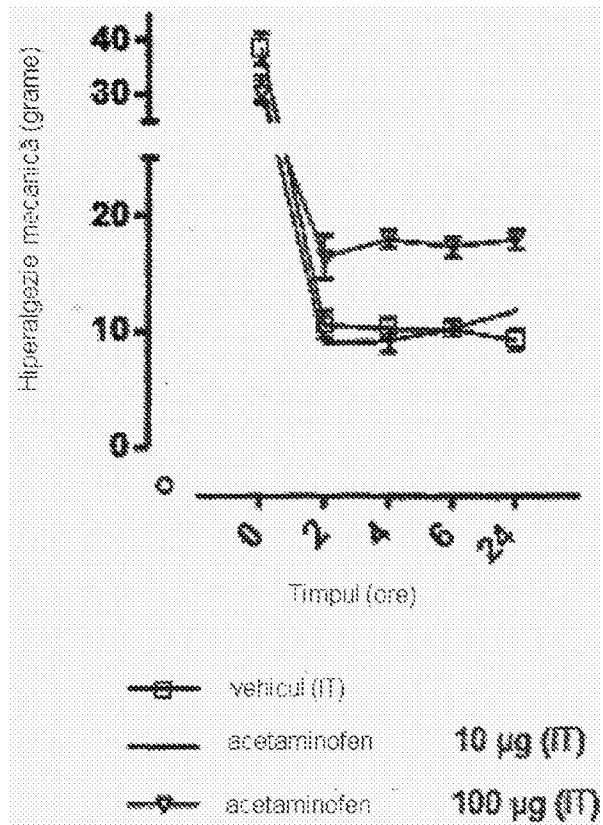


Fig. 1

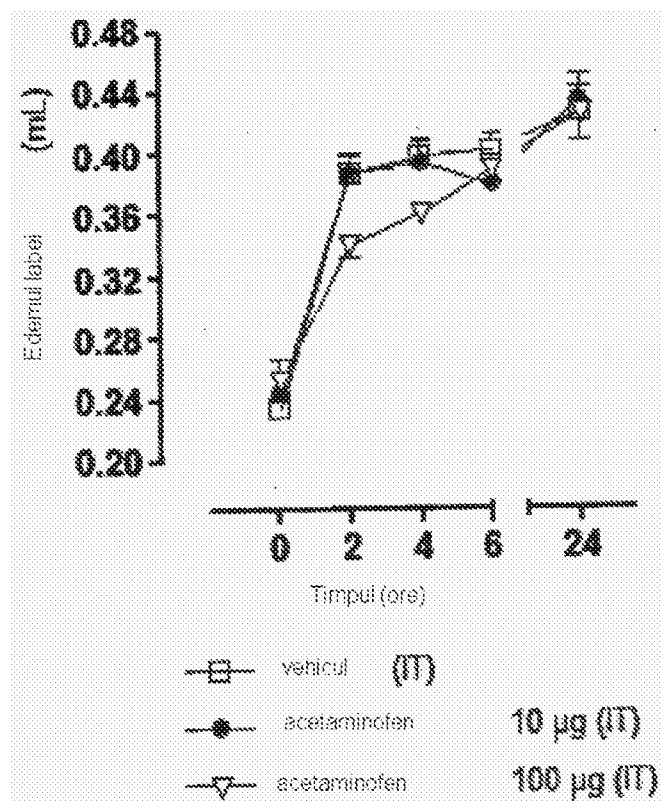


Fig. 2

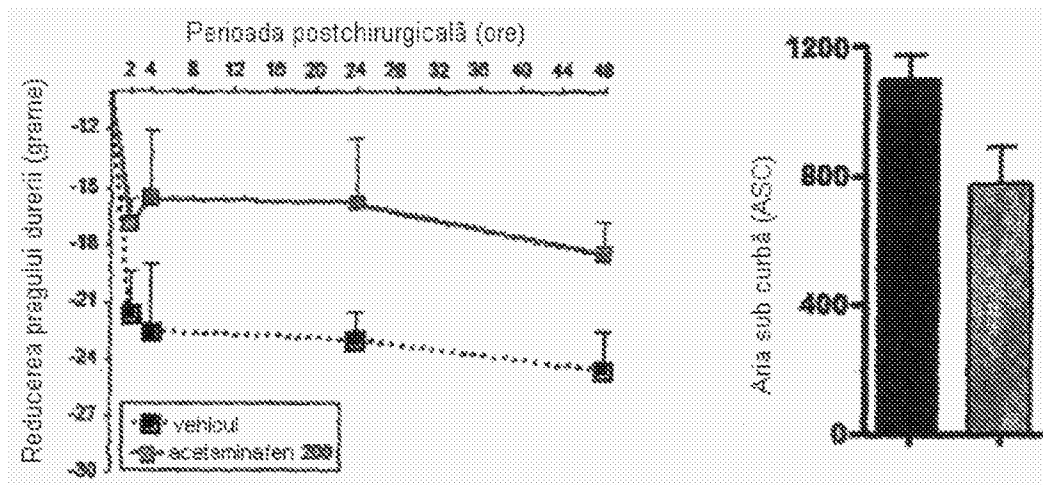


Fig. 3

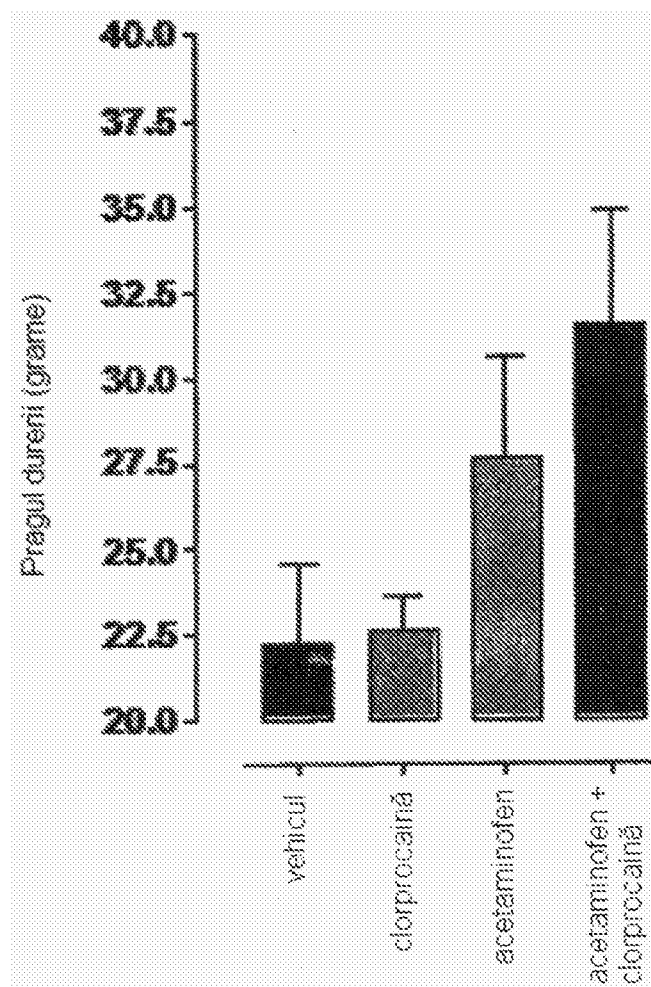


Fig. 4

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

**I. Datele de identificare a cererii**

(21) Nr. depozit: a 2014 0138 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.06.29  
 (22) Data depozit: 2013.06.27 Raport de documentare internațională: ☒ da  
 (71) Solicitant: **SINTETICA S.A., CH**  
 (54) **Titlul: Soluție suprasaturată injectabilă de acetaminofen pentru administrare spinală**

**II. Clasificarea obiectului invenției:**

(51) **Int.Cl:** *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)**

**MD - Intern « Documentare Invenții »** (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

**Int.Cl:** *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
 administrare spinală, acetaminofen, paracetamol, soluție apoasă injectabilă

**"Worldwide" (Espacenet):**

**Int.Cl:** *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
 spinal administration, acetaminophen, paracetamol, injectable solution

**EA, CIS (Eapatis), FIPS (RU):**

**Int.Cl:** *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
 спинальн\* введен\*, ацетаминофен, парацетамол, инъектируемый водянной раствор

**SU:**

**Int.Cl:** *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

Alte BD –

[www.google.com](http://www.google.com)

[www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

**IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate**

|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| V. Documente considerate a fi relevante                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| Categoria*                                                                                                                                                                                            | Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente                                                                                                                          | Numărul revendicării vizate |
| A, D                                                                                                                                                                                                  | EP 1752139 A1 2007.02.14                                                                                                                                                                                                  | 1-11                        |
| A, D, C                                                                                                                                                                                               | WO 2012001494 A2 2012.01.05                                                                                                                                                                                               | 1-11                        |
| A                                                                                                                                                                                                     | RU 2009105480 A 2010.08.27                                                                                                                                                                                                | 1-11                        |
| A                                                                                                                                                                                                     | EA 200501302 A1 2006.04.28                                                                                                                                                                                                | 1-11                        |
| A                                                                                                                                                                                                     | CN 101015542 A 2007.08.15                                                                                                                                                                                                 | 1-11                        |
| A                                                                                                                                                                                                     | MD 3528 F1 2008.03.31                                                                                                                                                                                                     | 1-11                        |
|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| * categoriile speciale ale documentelor citate:                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| A – document care definește stadiul anterior general                                                                                                                                                  | T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția |                             |
| X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur                    | E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată                                                                                                                             |                             |
| Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie | D – document menționat în descrierea cererii de brevet                                                                                                                                                                    |                             |
| O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare                                                                               | C – document considerat ca cea mai apropiată soluție                                                                                                                                                                      |                             |
|                                                                                                                                                                                                       | & – document, care face parte din aceeași familie de brevete                                                                                                                                                              |                             |
| P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate                                                                                                                  | L – document citat cu alte scopuri                                                                                                                                                                                        |                             |
| Data finalizării documentării 2017.10.17                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| Examinator CAISIM Natalia                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                           |                             |