



(51) МПК

**A61K 31/167** (2006.01)**A61K 47/26** (2006.01)**A61K 47/20** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2009105480/15**, **18.07.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**18.07.2006**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **18.07.2006**(43) Дата публикации заявки: **27.08.2010** Бюл. № 24(45) Опубликовано: **27.05.2011** Бюл. № 15(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **FR 2751875 A1**, **06.02.1998**. **EP 0916347 A1**,  
**19.05.1999**. **WO 03/033026 A1**, **24.04.2003**.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **18.02.2009**(86) Заявка РСТ:  
**ES 2006/070108** (**18.07.2006**)(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2008/009756** (**24.01.2008**)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**УЭРТАС МУНЬОС Фаустино (ES),  
ФЕРНАНДЕС ПЛАГАРО Рауль (ES)**

(73) Патентообладатель(и):

**ХЕНФАРМА ЛАБОРАТОРИО С.Л. (ES)****(54) ИНЪЕЦИРУЕМАЯ ЖИДКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к водному раствору парацетамола для использования его при перфузии с pH между 4,5 и 6. Раствор содержит соединение, стабилизирующее парацетамол в растворе, состоящее из глюкозы в концентрации между 0,5% мас./об. и 3,3%

мас./об. Инъецируемый раствор парацетамола по изобретению имеет высокую стабильность, не становится окрашенным с течением времени и имеет минимальное содержание примесей. Водный раствор парацетамола по изобретению может стерилизоваться нагреванием или фильтрацией. 6 з.п. ф-лы, 3 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 31/167** (2006.01)**A61K 47/26** (2006.01)**A61K 47/20** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009105480/15, 18.07.2006**(24) Effective date for property rights:  
**18.07.2006**

Priority:

(22) Date of filing: **18.07.2006**(43) Application published: **27.08.2010 Bull. 24**(45) Date of publication: **27.05.2011 Bull. 15**(85) Commencement of national phase: **18.02.2009**(86) PCT application:  
**ES 2006/070108 (18.07.2006)**(87) PCT publication:  
**WO 2008/009756 (24.01.2008)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO**  
**"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",**  
**E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**UEhRTAS MUN'OS Faustino (ES),**  
**FERNANDES PLAGARO Raul' (ES)**

(73) Proprietor(s):

**KhENFARMA LABORATORIO S.L. (ES)****(54) INJECTABLE LIQUID PARACETAMOL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to water solution of paracetamol for its application in perfusion with pH between 4.5 and 6. Solution contains compound, stabilising paracetamol in solution, which consists of glucose in concentration between 0.5% wt/vol and 3.3% wt/vol. Water paracetamol solution in

accordance with the invention can be sterilised by heating or filtration.

EFFECT: injectable paracetamol solution in accordance with the invention has high stability, does not acquire colour in the course of time and has minimal content of admixtures.

7 cl, 3 tbl, 3 ex

## Область изобретения

Настоящее изобретение относится к инъектируемой жидкой композиции парацетамола согласно преамбуле пункта 1.

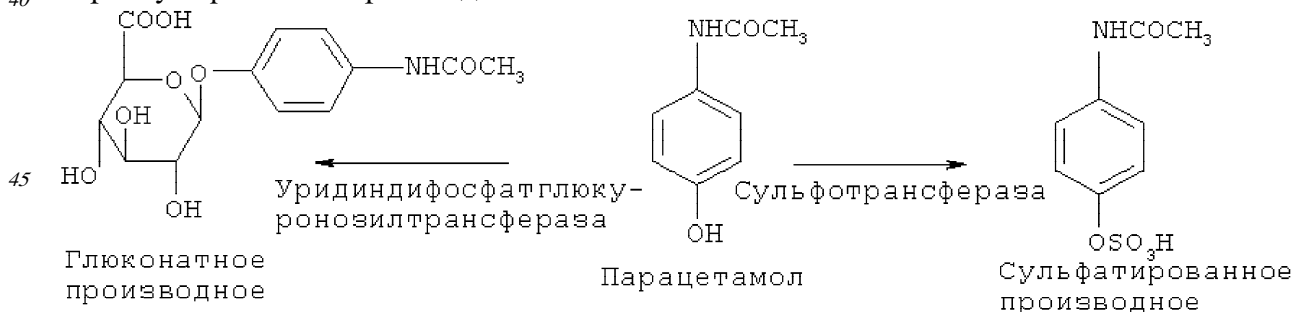
## Уровень изобретения

Парацетамол (N-ацетил-4-аминофенол) является активным ингредиентом, который широко использовался за прошлые 4 десятилетия в фармацевтических композициях из-за его активности как анальгетика и антипиретика, и был представлен фон Мерингом (Von Mering) в 1893. Он также хорошо переносится людьми и не изменяет кислотно-основное равновесие, поэтому широко используется, чтобы пережить боль взрослыми, детьми и пожилыми людьми. Известно большое количество фармацевтических препаратов, которые подлежат применению перорально или даже местно. Однако трудно получить фармацевтический препарат для инъекции и особенно готовый раствор для внутривенной перфузии, вследствие того, что парацетамол не очень растворим в воде, и его растворы в водной среде нестабильны в присутствии кислорода и (или) света, расщепляясь многими путями разложения, которые известны и описаны, например, в статье "Стабильность водных растворов N-ацетил-пара-аминофенола", К.Т.Косху и J.L.Lach, J. Pharmaceutical Sciences, Vol.50 (2), 1961), р.113-118. Эта нестабильность в водной среде проявляется появлением веществ разложения, вызывающих окрашивание раствора. Различные вещества, вызывающие окраску раствора, включают бензохинонимины, которые являются гепатотоксическими веществами для людей.

Однако развитие цвета в фармацевтических растворах и особенно в инъектируемых композициях, которые должны быть полностью прозрачными, включает серьезную проблему, потому что наличие указанного цвета указывает на существование нежелательных соединений в композициях, и поэтому приводит к отклонению инъектируемого продукта без использования.

Одна из причин разложения парацетамола основана на химических реакциях окисления, в которых кислород, присутствующий в растворе, является главным предшественником этого разложения. Второй причиной разложения может быть деацетилирование аминогруппы, генерируя п-аминофенол, который также быстро разлагается, производя р-бензохинонимин. Это деацетилирование имеет место как при кислотном, так и (намного быстрее) при основном pH, как только фенолятная форма присутствует.

In vivo, большая часть парацетамола метаболизируется через образование этих производных фенолятной формы, главным образом через глюконатное производное и через сульфонатное производное:



Задача получения устойчивых растворов парацетамола в водной среде может быть решена посредством нескольких совместных действий.

1) Установление оптимального pH, при котором образование 4-аминофенола предотвращают или минимизируют, как было указано К. Thomas Koshy и Jon L. Lach в

предыдущей ссылке "Стабильность водных растворов N-ацетил-пара-аминофенола", J. Pharmaceutical Sciences, Vol.50 (2), 1961), p.113-118, гидролиз ацетатной группы парацетамола минимизируется между pH 4,5 и 6,0.

2) Предотвращение присутствия кислорода в растворе. Это действие описано в испанском патенте №2201316 (европейский патент EP 858329 B1, от Pharmator SCR). Этот документ раскрывает способ, посредством которого окисление парацетамола предотвращают посредством удаления главного элемента, активизирующего реакцию, кислорода, барботажом азота. Дальнейшим содержанием раствора в полностью герметическом сосуде стабильность парацетамола в растворе обеспечивают в течение длительного времени с минимальным содержанием примесей и полным отсутствием цвета в растворе. Следует понимать, что в соответствии с характеристиками продукта SCR Pharmator он должен быть сохранен в подходящих сосудах, предотвращающих попадание кислорода в раствор, и поэтому эти растворы не могут быть сохранены в индивидуальных проницаемых для кислорода сосудах, таких как пластмассовые сосуды.

Совместное действие двух указанных факторов позволяет получать устойчивый раствор парацетамола, который не становится окрашенным в течение длительного времени.

Международный патент WO 2004/071502 A1, от Нгуен Сюань (Nguyen-Xuan), описывает состав парацетамола, содержащий буферное средство с рКа между 4,5 и 6,5, изотоническое средство и димер парацетамола. Стабильность парацетамола в растворе приписывают присутствию димера парацетамола формулы 1, получаемого *in situ* обработкой раствора температурой 100-130°C в течение по меньшей мере 5 минут. Этот состав не нуждается в устранении кислорода и может быть сохранен в некоторых пластмассовых сосудах. Однако он имеет следующие недостатки.

1) Так как он не содержит факторы, предотвращающие окисление парацетамола, полимерные примеси, такие как упомянутый димер, появляются с течением времени, обеспечивая цвет раствора и превращение его в изделие, которое ненадежно в использовании потому, что во время его использования невозможно знать, образуется ли цвет от полимеров парацетамола или бензохинонимининов или других веществ неизвестного происхождения.

2) Стабильность этих растворов снижается, когда их хранят в пластмассовых сосудах, таких как поливинилхлорид, состав которого не использует антиоксиданты. Другими словами, они должны храниться в пластмассовых материалах, таких как полипропилен, полиолефины, полиэтилен, полиэтиленвинилацетат, содержащие антиоксиданты и предотвращающие или делающие затруднительным поступление кислорода в раствор. Эти материалы обычно содержат один или несколько из следующих антиоксидантов:

- 1) бутилгидрокситолуол,
- 2) пентаэритритилтетраakis(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат;
- 3) 1,3,5-трис-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксипенил)-симм-триазин-2,4,6 (1H, 3H, 5H)-трион;
- 4) октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат;
- 5) этиленбис[3,3-бис-[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]бутаноат];
- 6) диоктадецилдисульфид;
- 7) 2,2',2'',6,6',6''-гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол;

- 8) 2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диоксафосфинан];
- 9) дидодецил-3,3'-тиодипропионат;
- 10) диоктадецил-3,3'-тиодипропионат;
- 11) трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфат;
- 12) 5 различных веществ, содержащих фенилфосфинитную группу;
- 13) бутилгидроксианизол.

Поэтому проблема, подлежащая решению настоящим изобретением, состоит в том, чтобы обеспечить альтернативный устойчивый инъеклируемый раствор парацетамола, предотвращающий развитие нежелательного цвета раствора в течение времени.

Как обнаружили авторы, решение этой проблемы основано на том, что при использовании веществ, которые могут реагировать с р-ацетиламинофенолятной формой, промежуточными химическими частицами как при разложении деацетилированием, так и при окислении, указанные пути разложения парацетамола значительно уменьшаются с получением высокостабильного инъеклируемого раствора парацетамола с минимальным содержанием примесей. Причиной этого является то, что образование полупродуктов, таких как глюконатные или сульфатные производные фенолятной формы, хотя они могут быть нестабильны в растворе, однако, значительно снижают разложение парацетамола. Ионы сульфата, глюконата или фурфурола могут быть найдены в растворе как побочные продукты, произведенные этим разложением.

Поэтому водные растворы парацетамола для использования перфузией по изобретению включают вещество, которое может реагировать с фенолятами, превращая их в О-производные или координационные соединения. В предпочтительном варианте изобретения такие средства выбирают из группы, состоящей из восстанавливающих сахаров, таких как глюкоза, галактоза, фруктоза; кислотных форм этих сахаров или их солей, таких как глюконат, глюкуронат, глюкогептаноат, галактат; химических частиц, содержащих серу в окислительном состоянии, меньше +6, формальдегидсульфоксилата натрия, сульфитов или тиомочевины, или любой комбинации предыдущих веществ. Такие композиции обеспечивают раствор с очень низкими уровнями примесей и отсутствием цвета в растворе в течение длительного времени, способный сохраняться в пластмассовых сосудах без антиоксидантов.

В предшествующей технологии можно найти водные составы парацетамола для перфузии, содержащие антиоксиданты. Однако нет никакого известного документа, изучающего различную антиоксидантную силу различных веществ через реакционную способность фенолята в водном растворе или ее возможные практические последствия. Авторы теперь нашли, что действие на этот полупродукт в процессе гидролиза/окисления парацетамола позволяет обеспечивать различные степени защиты парацетамола от окисления в тех же самых условиях рН, таким образом, что возможно получить раствор с вышеупомянутыми преимуществами подходящим выбором антиоксиданта или вещества, которое может реагировать с промежуточной формой фенолята.

С другой стороны, известно, что фенолы в их фенолятной форме могут давать комплексные соединения с ионами металлов, поэтому этот факт может также использоваться, чтобы предотвратить присутствие окисленных форм парацетамола. Образование комплексных соединений металлов с фенолят-ионами может воздействовать на конечный результат получения устойчивого и бесцветного раствора парацетамола, и необходимо рассмотреть этот эффект, потому что, хотя обычно, все

они вызывают батохромный эффект в поглощении излучения парацетамола, сдвигая поглощение к более окрашенной области спектра, но все они делают так до некоторой степени: в случае катионов, вызывающих образование окрашенных комплексных соединений с фенолятной формой, как может быть в случае железа или цинка, их присутствие должно быть предотвращено посредством добавления подходящего хелатирующего реагента к составу, тогда как катионы, производящие бесцветные формы, такие как магний, будут способствовать стабильности раствора, так как они действуют как поглотители произведенных фенолят-ионов.

Очень важным фактором, подлежащим рассмотрению, является то, что равновесие должно быть достигнуто между цветом и примесями раствора разложения парацетамола и примесями от разложения веществ, используемых как стабилизаторы. Хотя предшествующая технология описала водные растворы парацетамола для перфузии, включающие глюкозу как изотоническое средство, однако, необходимо было, использовать количества порядка 5% мас./об., чтобы обеспечить изотоничность раствора, с этими количествами получен окрашенный раствор через несколько месяцев после его получения, поэтому эти растворы не подходят в настоящем изобретении. Следовательно, необходимо использовать подходящее количество каждого стабилизирующего соединения так, чтобы указанное соединение показало свой стабилизирующий эффект, не развивая существенного окрашивания со временем.

Последним фактором, который следует принимать во внимание, является то, что растворимость парацетамола в водной среде имеет порядок 12 мг/мл при температуре 20°C и 8 мг/мл при 4°C, так что способ или композиция раствора должны предотвратить кристаллизацию парацетамола. Этот эффект достигается посредством фильтрования раствора через поры размером 0,45 микрон или меньше, или добавления солюбилизующего средства, как описано в международной публикации WO 03033026 от BIOREN S.A., раскрывающей водный раствор парацетамола, полученный смешиванием парацетамола и пропиленгликоля в цитратной среде при pH между 4,5 и 6,5 и нагреванием указанного раствора при температуре между 70°C и 130°C.

#### ПРИМЕРЫ

Чтобы изучить защитный эффект различных веществ, которые могут иметь антиоксидантную активность, обеспечивающую стабильность раствора парацетамола, были приготовлены растворы переменного состава и сохранены в стеклянных и ПВХ (поливинилхлоридных) материалах, чтобы позже подвергнуть их влажной тепловой стерилизации, которая является самым безопасным в настоящее время допусаемым способом для инъектируемых растворов.

##### 1) Растворы, хранимые в стеклянных емкостях.

Проверено, что наиболее устойчивый интервал для растворов парацетамола находится между 4,5 и 6,0, и это был интервал, использованный для выполнения тестов, причем буферные средства с рКа, близким к этому интервалу, являются более благоприятными потому, что они позволяют поддерживать оптимальное значение pH более постоянным образом. С этой целью возможно использование буферных средств, основанных на цитратах, малатах, ацетатах, лактатах, глюконатах; и средств, которые показывают синергическую антиоксидантную активность, причем средства, содержащие цитраты или малаты, являются более благоприятными.

Следующие тесты были выполнены как тесты на оценку стабильности раствора: внешний вид, измерение поглощения света при 320 нм и 500 нм в кварцевых ячейках толщиной 10 мм, измерение содержания примесей посредством жидкостной

хроматографии, основанной на хроматографических условиях Европейской Фармакопеи, 5-ый выпуск, сравнением относительной площади с внешним стандартом парацетамола известной концентрации.

5 После влажной тепловой стерилизации полученных растворов они были подвергнуты термической обработке при 100°C для растворов в стеклянной таре и при 70°C для растворов, хранимых в пластмассовой таре.

Стабильность раствора в условиях комнатной температуры хранения (25°C) может быть предсказана посредством измерения характеристик растворов, подвергнутых  
10 этим термическим обработкам в течение разного времени, потому что, как указано К. Thomas Koshy, кинетика разложения следует закону Аррениуса температурно-временной зависимости.

Эти три изученные характеристики, внешний вид, поглощение света при различных длинах волн и содержание примесей, связаны друг с другом. Поглощение при 350 нм  
15 (желтый цвет) вызвано п-аминофенолом, продуктами полимеризации, примесями, связанными с синтезом парацетамола и бензохинонимининов; поглощение при 500 нм (розовато-коричневый цвет) вызвано бензохинониминами и их полимеризацией. Таблица 1 указывает максимальные значения примесей, соответствующие площадям  
20 хроматографических пиков самой высокой величины, выраженным как % относительно парацетамола. Сумма всех примесей указывается как % суммарной величины примеси.

25

30

35

40

45

50

Таблица 1											
Антиоксидант ацетат и (или) цитрат натрия - NaCl; Образцы в стекле											
Тест	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1	I2	G2	
Антиоксидант	Аскорбат натрия	Фруктоза	Тиомочевина	Дитионит натрия	Кукурмин	Нитрит натрия	Формальдегид-сульфоксидат натрия, 0,001% мас/об.	Не содержит	Глюкоза, 0,5%	Формальдегид-сульфоксидат натрия, 0,002% мас/об.	
После влажной стерилизации в автоклаве при 120°C в течение 25 минут											
Цвет	Фактически бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Оранжево-коричневый	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0.156	0.034	0.013	0.009	0.020	0.671	0.002	0.000	0.010	0.010	
Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	0.005	0.002	0.003	0.000	0.002	0.103	0.000	0.000	0.003	0.001	
Примеси											
Примесь, индивидуальное максимальное значение (%)	0.26	0.04	0.08	0.006	0.15	5.8	0.05	0.12	0.02	0.02	
Суммарное количество примесей (%)	0.42	0.08	0.21	0.03	0.24	8.30	0.10	0.18	0.05	0.05	
16 часов при 100°C											
Цвет											
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0.261	0.367	0.162	0.072	0.194	1.896	0.119	0.148	0.010	0.027	
Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	0.016	0.041	0.040	0.016	0.047	0.379	0.022	0.038	0.003	0.004	
Примеси											
Примесь, индивидуальное максимальное значение (%)	---	0.087	0.29	0.1	0.89	---	0.58	0.73	0.048	0.038	

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
0.08	0.08	1.05	0.86	1.26	0.22	0.60	0.29	---	0.08
Фактически бесцветный	Слабо- коричневый	Коричневый	Слабо- коричневый	Интенсивно коричневый	Слабо- коричневый	Фактически бесцветный	Слабо- коричневый	Коричневый	Слабо- коричневый
0.032	0.134	0.219	0.156	---	0.291	0.096	0.249	0.566	0.420
0.005	0.044	0.060	0.040	---	0.078	0.028	0.056	0.074	0.039
0.05	0.05	0.81	0.69	---	1.0	0.20	0.32	0.09	---
0.11	0.11	1.13	0.97	---	1.42	0.34	0.69	0.36	---
Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)	Суммарное количество примесей (%)
24 часа при 100°C	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый	Желто-коричневый
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)
Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)
Примеси	Примеси	Примеси	Примеси	Примеси	Примеси	Примеси	Примеси	Примеси	Примеси
Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)	Индивидуальное максимальное значение (%)

Можно видеть, что не все антиоксиданты стабилизируют раствор тем же самым образом. После стерилизации, визуально, ни аскорбаты, ни нитриты не защищают парацетамол. Раствор без антиоксидантов сохраняет свой бесцветный вид; однако

раствор без антиоксидантов является раствором, содержащим самые высокие значения примесей среди бесцветных растворов. Эффект этих веществ в качестве антиоксидантов, как они есть, очевидно, недостаточен, чтобы стабилизировать раствор.

После 16 ч обработки при 100°C, видно, что растворы, содержащие дитионит, глюкозу или формальдегидсульфоксилат натрия, являются растворами без окраски, показывая величину поглощения света при 350 нм, которая меньше 0,100 единиц поглощения, а при 500 нм - меньше 0,020 единиц поглощения.

После 24 ч при 100°C можно видеть, что композиция, содержащая сульфоксилат натрия при концентрации 0,02% мас./об., может соответствовать стабильности коммерческой композиции Perfalgan® (полученной согласно способу, описанному в патенте SCR Pharmator), где композиция, сохраняемая в начальной стеклянной таре в течение 24 часов при 100°C, остается бесцветной с фактически нулевыми поглощениями при 350 нм и 500 нм.

2) Растворы, хранимые в пластмассовой таре.

Те же самые выводы могут быть получены, если наблюдают эволюцию раствора парацетамола в пластмассовой таре.

Антиоксидант ацетат и (или) цитрат натрия - NaCl; Образцы в поливинилхлориде (ПВХ)			
Тест	T1	T2	T3
Антиоксидант	Не содержит	Глюкоза, 0,5%	Формальдегидсульфоксилат натрия, 0,015% мас./об.
После влажной стерилизации в автоклаве при 120°С в течение 25 мин			
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0,009	0,010	0,008
Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	0,003	0,003	0,001
Примеси			
Примесь, индивидуальное максимальное значение (%)	0,18	0,02	0,02
Суммарное количество примесей (%)	0,27	0,05	0,06
48 ч при 70°С			
Цвет	Фактически бесцветный	Фактически бесцветный	Данные недоступны
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0,063	0,046	
Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	0,016	0,011	
Примеси			
Примесь, индивидуальное максимальное значение (%)	0,42	0,06	
Суммарное количество примесей (%)	0,58	0,09	
89 ч при 70°С			
Цвет	Коричневый	Фактически бесцветный	Бесцветный
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0,148	0,082	0,029
Оптическая плотность при 500 нм (ЕОП)	0,036	0,016	0,000
Примеси			
Примесь, индивидуальное максимальное значение (%)	0,56	0,08	0,05

Суммарное количество примесей (%)	0,74	0,13	0,13
-----------------------------------	------	------	------

Как цвет, так и содержание примесей значительно ниже в растворах парацетамола, включающих подходящий антиоксидант. Эти подходящие антиоксиданты являются таковыми не из-за их антиоксидантной активности, а потому что они нейтрализуют разложение парацетамола через п-ацетамино-фенолятный путь, реакционная способность которого, даже при том, что его наличие минимально в кислых средах, значительно более высока. Наличие фенолятной формы показано в составах парацетамола, содержащих ион натрия и при pH 5,0, посредством жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, посредством которых можно получить хроматографические пики, содержащие массу, соответствующую образованию аддукта с натрием через фенолят.

Изученные композиции имеют намного более высокую стабильность, чем композиции Perfalgan®, когда он хранится в пластмассовой таре. Раствор Perfalgan® в поливинилхлориде, таким образом, имеет интенсивный серовато-коричневый цвет после того, как он сохраняется в течение 67 ч при 70°C с поглощением 0,267 единиц оптической плотности (ЕОП) при 350 нм и 0,38 ЕОП при 500 нм.

3) Сравнение растворов, хранимых в различных типах материалов.

Влияние на цвет одного и того же химического состава условий его хранения в различных пластмассовых материалах (полиолефины и поливинилхлорид), из которых одобрен поливинилхлорид, видно из следующих примеров.

Таблица 3

Раствор парацетамола		Цвет/оптическая плотность при 350 нм	
	Цитрат-ацетат-глюкоза, 3,3%	Глюконат-малат	
Раствор, хранимый в	в полиолефине	в ПВХ	в ПВХ
После влажной стерилизации в автоклаве при 120°C в течение 25 минут			
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0,016	0,026	0,017
После обработки в течение 134 часов при 65°C			
Цвет	Фактически бесцветный	Слабо окрашенный	Бесцветный
Оптическая плотность при 350 нм (ЕОП)	0,074	0,098	0,036

Концентрация антиоксиданта играет важную роль в стабилизации раствора, поскольку разложение такого антиоксиданта, в свою очередь, производит примеси,

придающие цвет раствору. В случае сахаров они могут произвести другие фурфуролы и глюконатные производные, в случае восстановления веществ с серой, они могут произвести сульфированные производные парацетамола, которые могут, в свою очередь, также придать цвет раствору, или неорганическую сульфатную форму. В зависимости от типа стабилизирующего вещества раствора изменяется его оптимальная концентрация: восстанавливающие сахара имеют оптимальное действие между 0,5% и 3,0% мас./об., формальдегидсульфоксилат натрия имеет оптимальное действие между 0,001% мас./об. и 0,02% мас./об. Также видно, что использование кислотной формы глюкозы также предотвращает появление цвета.

В результате, можно получить устойчивый раствор парацетамола посредством включения в раствор антиоксидантных веществ, которые могут реагировать с п-аминофенолями, дающими начало их О-производным или координационным соединениям, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из восстанавливающих сахаров, таких как глюкоза, галактоза, фруктоза; кислотные формы сахаров или их солей, таких как лактобионат, глюконат; глюкуронат; глюкогептаноат, галактат, лактобионат или лактоны, такие как глюконолактон; химические частицы, содержащие серу в окислительном состоянии меньше, чем +6, формальдегидсульфоксилат натрия, сульфиты или тиомочевина, и возможно, что эти вещества могут давать производные с фенолятной формой парацетамола. Таким образом, инъектируемые растворы парацетамола с содержанием примесей меньше 0,1% могут быть получены. Растворы по изобретению далее имеют преимущество в том, что они могут содержаться в стеклянных сосудах или сосудах любого другого типа пластмассовых материалов, включая ПВХ, и они могут стерилизоваться нагреванием или фильтрацией.

#### Формула изобретения

1. Водный раствор парацетамола для использования его при перфузии с рН между 4,5 и 6,0, отличающийся тем, что раствор содержит соединение, стабилизирующее парацетамол в растворе, состоящее из глюкозы в концентрации между 0,5% мас./об. и 3,3% мас./об.

2. Водный раствор парацетамола по п.1, в котором рН находится между 5,0 и 5,5.

3. Водный раствор парацетамола для перфузии по п.1, в котором концентрация глюкозы находится между 0,5 и 3,0% мас./об.

4. Водный раствор парацетамола по п.1, в котором раствор буферизован с помощью буферных средств, основанных на цитратах, малатах, ацетатах, лактатах и глюконатах.

5. Водный раствор парацетамола по п.4, в котором буфер представляет собой цитрат-ацетат натрия.

6. Водный раствор парацетамола для перфузии по п.1, дополнительно включающий хелатирующий реагент.

7. Водный раствор парацетамола для перфузии по п.1, который может стерилизоваться нагреванием или фильтрацией.