

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34314 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 31/167;
A61K 47/18; A61K 47/40;
A61K 47/20**
- (43) Date de publication : **01.06.2013**

-
- (21) N° Dépôt : **35461**
- (22) Date de Dépôt : **13.12.2012**
- (30) Données de Priorité : **19.05.2010 EP 10005258.8**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/002482 18.05.2011**
- (71) Demandeur(s) :
- **UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A., 14th Km, National Road 1 GR-145 64 Kifissia (GR)**
 - **TSETI, Ioulia, 3 Streit Street GR-145 61 Kifissia (GR)**
- (72) Inventeur(s) : **TSETI, Ioulia**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **PRÉPARATION DE PARACÉTAMOL INJECTABLE STABLE, PRÊTE À L'EMPLOI**
- (57) Abrégé : Cette invention concerne une solution aqueuse de paracétamol administrable par perfusion intraveineuse qui comprend pour le paracétamol en solution au moins un composé de stabilisation-dissolution pris dans le groupe composé de cyclodextrines, au moins un composé stabilisateur portant au moins un groupe fonctionnel thiol et au moins un composé stabilisateur pris dans le groupe composé de sels de thiamine.

- أ -

(تركيبة باراسيتامول ثابتة وجاهزة للاستخدام وقابلة للحقن)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بمحلول باراسيتامول مائي ثابت لاستخدامه في عملات التسريب الوريدي. يشتمل المحلول على مركب إذابة موازن واحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول، ويتم اختبار هذا المركب من مجموعة تتكون من سيكلودكسترين، ومركب موازن واحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول، ومركب موازن واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين.

(تركيبة باراسيتامول ثابتة وجاهزة للاستخدام وقابلة للحقن)الوصف الكامل

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلية تشتمل على باراسيتامول للأخذ حقنا من خلال التسريب الوريدي، مع درجة حموضة مثلى 6 (تتراوح بين 5,5 و 6,5) تشتمل على مركب إذابة موازن واحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول ويتم اختيار هذا المركب من مجموعة تتكون من سيكلودكسترين، ومركب موازن واحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول ومركب موازن واحد على الأقل مختار من المجموعة التي تتكون من أملاح الثيامين في تركيز مناسب، قادرة على تحقيق الاستقرار وإذابة الباراسيتامول حتى في درجات حرارة مرتفعة.

5

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة باراسيتامول سائلة وقابلة للحقن وفقا لعنصر الحماية 1، حيث انه ثابت حتى عند درجات الحرارة المرتفعة و على مدى فترة أطول من الوقت.

الخلفية التقنية:

10

ويتعتبر الباراسيتامول هو من نواتج الأيض النشطة الرئيسية من الفيناسيتين و الاسيتانيديل حيث يحتوي كل منهما على خصائص مسكنة وخافضة للحرارة. ويحتوي الباراسيتامول على مفعول مسكن وخافض للحرارة مكافئ لمفعول الأسبرين في حين يدل على مفعول ضعيف مضاد للالتهاب ولذلك يستخدم بشكل محدود بالأمراض الروماتيزمية الالتهابية.

ونجد أن هناك عددا كبيرا من المستحضرات الصيدلانية المعروفة يتم إعطاؤها عن طريق الفم أو حتى موضعيا. في حين، نجد انه من الصعب الحصول على مستحضر صيدلي للحقن و خاصة، جاهز لاستخدام محلول للحقن الوريدي المتواصل ، نتيجة لحقيقة إن الباراسيتامول لا يذوب تماما بالماء ونجد محاليله غير مستقرة بالوسط المائي

15

وذلك في وجود الأوكسجين و/أو الضوء، وتحللة خلال عدد كبير من طرق الانحلال المعروفة جيدا بالمجال وموصوفة على سبيل المثال بالمقال " استقرار المحاليل المائية N-أسيتيل-p-أمينوفينول" بقلم كا.تي. كوشي و جي. إل. لاش، مجلة العلوم الصيدلانية، مجلد 50 (2) (فبراير 1961)، صفحة 113-118. ويتضح عدم الاستقرار بالوسط المائي من خلال ظهور مواد انحلال تسبب في تلويين المحلول. وتتضمن المواد المختلفة المتسببة في تلويين المحلول بنزو كينو إيمينات لما لها من آثار سامة للكبد على البشر.

5 في حين، يتضمن تطور لون المحاليل الصيدلانية وخصوصا بالتركيبات القابلة للحقن، والتي يجب أن تكون شفافة بالكامل، مشكلة خطيرة، وذلك نتيجة لان وجود هذا اللون يدل على وجود مركبات غير مرغوب بها بالتركيب مما يؤدي ذلك إلى رفض المنتج القابل للحقن بدون استخدامه.

وترجع إحدى أسباب انحلال الباراسيتامول أساسا إلى تفاعلات الأكسدة الكيميائية حيث أن وجود الأوكسجين بالمحلول هو الرائد الأساسي لهذا الانحلال. وقد يكون السبب الثاني للانحلال نتيجة إلى إزالة الأستلة من المجموعة الأمينية التي تنتج أمينو فينول-p الذي تحلل بسرعة أيضا منتجا بذلك بنزو كينو بي امين - p. وتحدث إزالة الأستلة تلك عند كُمل من درجة حموضة pH حامضة و (الأسرع أكثر) عند درجة حموضة pH قاعدية فور تكون الفينولات.

يمكن إذابة محاليل الباراسيتامول الثابتة في وسط مائي التي يتم الحصول عليها من خلال عدة إجراءات مشتركة.

15 (1) تثبيت درجة حموضة مثلى بحيث يمنع التركيب 4-أمينو فينول من التشكل أو قد تُخفض كميته، كما تم توضيح ذلك بواسطة كا.توماس كوشي و جون. إل. لاش بالمرجع الموضح سابقا " استقرار المحاليل المائية N-أسيتيل-p-أمينوفينول"، مجلة العلوم الصيدلانية، مجلد 50 (2) (فبراير 1961)، صفحة 113-118. ويخفض تحليل مجموعة الاسيتات بالباراسيتامول بالماء إلى درجة حموضة تتراوح بين pH = 4,5 و pH = 6,0.

(2) منع وجود الأوكسجين بالمحلول. ولقد تم وصف هذا التفاعل ببراءة الاختراع الاسبانية رقم 2,201,316، من التدقيق بصحة براءة الاختراع الأوروبية EP 858,329 B1 في اسبانيا، الصادر من شركة فارما توب SCR

. وتكشف تلك الوثيقة عن عملة حيث يتم بها منع أكسدة الباراسيتامول من خلال وسائل القضاء على
العنصر الرئيسي الذي ينشط التفاعل، الأكسجين، مع دفع فقاعات من النيتروجين. ومن خلال حفظ المحلول
أيضا في زجاجة محكمة السد بالكامل ، فإن استقرار الباراسيتامول بالمحلول مضمون لفترات طويلة من الوقت، مع
الحد الأدنى من مستويات الشوائب وغياب اللون بالكامل بالمحلول. ولقد افترض أن هذا المنتج وفقا لما ذكر من
5 قبل بهذا المجال يجب حفظه في زجاجات مناسبة تمنع اندماج الأوكسجين داخل المحلول ولذلك لا يمكن تخزين
تلك المحاليل في زجاجات مستقلة منغذة للأكسجين مثل المواد البلاستيكية.

علاوة على ذلك، تكشف براءة الاختراع الأمريكية 6,028,222 عن استخدام مضادات الشق الحر أو
كاسحات الشق الحر، التي قد تكون بوليول أو مركب عضوي مستبدل بواسطة مجموعة وظيفية واحدة أو أكثر
من الثيول، لتوفير تركيبات مسكنة ثابتة من الباراسيتامول. و تكشف براءة الاختراع الأمريكية 4,727,064
10 عن استخدام سيكلودكسترين قلوي لتحسين ذوبانية العقاقير، بما في ذلك الباراسيتامول، في الماء.

وبالرغم من الانجازات التي تحققت من قبل بهذا المجال، نجد أن هناك حاجة ملحة أيضا لتحسين استقرار محلول
الباراسيتامول المائي لاستخدامه في عملات التسريب الوريدي حتى عند درجات الحرارة المرتفعة وذلك على مدى
فترة أطول من الوقت وبدون الحاجة لحفظ المحاليل بزجاجة محكمة السد بالكامل وذلك لأغراض رفع متطلبات
الجودة والأمان.

الكشف عن الاختراع:

ولذلك يتعلق الاختراع الحالي بمحلول باراسيتامول مائي ثابت لاستخدامه في عملات التسريب الوريدي يشتمل
على مركب إذابة موازن واحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول ويتم اختيار هذا المركب من مجموعة تتكون من
سيكلودكسترين، ومركب موازن واحد على الأقل يحصل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول ومركب
موازن واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين.

ويتم اختيار مركب الإذابة الموازن الواحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول من مجموعة تتكون من

5

10

15

20

سيكلودكستريينات، ومركب موازن واحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول ومركب موازن واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين ويفضل وجودها بتركيز كلي يتراوح بين 0,001% و 20 % مل/الحجم.

قد يحتوي محلول الباراسيتامول المائي الثابت وفقا للاختراع على درجة حموضة pH تتراوح بين 4,0 و 7,0 . وبصورة نمطية ، قد يكون المحلول هو محلول منظم مع تركيبة منظمة مختارة من صيغة حمضية واحد على الأقل و الصيغة المؤينة من : أحماض الستريك، الماليك، الخليك، السوربيك، الفوسفوريك، الفيوماريك، اللاكتيك، الجلوكونيك و الطرطريك أو خليط منهم. وبطريقة مفضلة، تقع درجة حموضة pH بين 5,5 و 6,5 وبطريقة مفضلة أكثر تضبط درجة حموضة pH عند 6. ويتضمن المحلول المنظم النمطي الفوسفات أو سترات الصوديوم / أسيتات والمفضل ثنائي صوديوم فوسفات ثنائي الهيدرات.

10 والسيكلودكسترين المفضل هو هيدروكسي ألكيل- سيكلودكسترين ، وعلى وجه الخصوص 2- هيدروكسي بروبييل -بيتا- سيكلودكسترين. وبصورة نمطية، يتم اختيار مركب إذابة موازن واحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول من المجموعة التي تتكون من سيكلودكسترين الموجود بتركيز يتراوح بين 0,2 % مل/الحجم و 19 % مل/الحجم، ويفضل وجوده بتركيز يقع بين 0,2 % مل/الحجم و 6,0 % مل/الحجم والمفضل أكثر بين 0,5 % و 3,0 % مل/الحجم.

15 ويتم اختيار 2 - هيدروكسي بروبييل -بيتا- سيكلودكسترين (HPBCD) بطريقة مفضلة من مشتقات مع درجة إحلال تقع بين 2,5 و 10 استبدالات من الهيدروكسي بروبييل لكل جزئ بيتا- سيكلودكسترين، والمفضل أكثر درجة إحلال تقع بين 3,5 و 8 استبدالات من الهيدروكسي بروبييل لكل جزئ بيتا- سيكلودكسترين. وبطريقة مفضلة نجد أن النسبة الجزئية الغرامية من الباراسيتامول إلى 2 - هيدروكسي بروبييل -بيتا- سيكلودكسترين هي من 100:1 إلى 0,1:1 ، والمفضل 5:1، والأكثر تفضيلا هو 1,5:1.

20 والمركب الموازن الواحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول تم اختيارها من المجموعة التي

تتكون من ثيو غليسروول ، وسياستين، و أسيتيل سيستين، حامض ثيو جليكوليك و/أو أملاح منها ، و داي ثيو ثريتول ، وجلوتاثيون منخفض التأكسد، وحامض ثيو لينيك و/أو أملاح منها ، و ثيو يوريا و حامض ميركاتو إيثان سلفونيك و هو بطريقة نمطية ثيو غليسروول، والمفضل أحادي ثيو الغليسروول، موجود بتركيز يقع بين 0,001 % مل/الحجم و 0,2 % مل/الحجم.

5 ولقد تم اختيار المركب الموازن الواحد على الأقل من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين وهي بطريقة مفضلة ثيامين حامض الهيدروكلوريك وهي موجودة بطريقة مفضلة بتركيز يقع بين 0,001 % مل/الحجم و 0,2 % مل/الحجم. بالإضافة إلى ذلك، قد يشمل المحلول المائي أيضا على عوامل خطافية أخرى أو عوامل مُركبة. وقد يتم اختيار العامل المركب أو الخطافي بالحلول من المجموعة التي تتكون من EDTA، حامض نتريلو ثلاثي الخليك، وحامض إيثيلين ثنائي الأمين - N ، N' - ثنائي الخليك - N ، N' - حامض ثنائي البروبيونيك، إيثيلين ثنائي الأمين- تيترا (حامض ميثيلين فسفوريك)، 2،2' (إيثيلين ثنائي الأمين)- حامض ثنائي زبدي ، إيثيلين غليكول بيس(2-امينو إيثيل إشر) - N ، N' ، N ، N' - حامض ثلاثي الخليك ، و/أو أملاح منهم، والمفضل EDTA. ويفضل وجود العامل المركب أو الخطافي بتركيز يتراوح بين 0,001 % مل/الحجم و 0,2 % مل/الحجم.

الوصف التفصيلي للاختراع:

15 وفقا للاختراع قد يشتمل محلول الباراسيتامول المائي الثابت أيضا على عوامل مُساوية للتؤثر ، ويفضل كلوريد الصوديوم.

وقد يمكن تعقيم محلول الباراسيتامول المائي الثابت المستخدم في عملات التسريب الوريدي بواسطة الحرارة أو بواسطة الترشيح.

ويقع التركيز النمطي للباراسيتامول بين 0,20 % و 10 % مل/الحجم، ويفضل 0,5 % و 1,5 % مل/الحجم.

وقد يكون الوسط المائي من المحلول وفقا للاختراع منزوع الأوكسجين من خلال غاز حامل غير قابل للدوبان في

الماء (N₂). وتعطي التركيبات وفقا للاختراع عن طريق الوريد وهي ثابتة عند تخزينها لمدة تزيد عن 24 شهرا في درجة حرارة الغرفة . علاوة على ذلك، قد تكون التركيبات ثابتة حتى عند تخزينها لمدة تزيد عن 30 يوما عند درجات الحرارة المرتفعة، على سبيل المثال 70° م.

تركيبية قد يتم تحضيرها في محلول وتخزينها في أوعية زجاجية شفافة أو زجاجات مصنوعة من مادة البوليمر مثل البولي إيثيلين، أو في حقائب من مادة يسرة مصنوعة من البولي إيثيلين، ومن البولي فينيل كلوريد أو البولي بروبيلين.

وبطريقة مفضلة النسبة الجزئية الغرامية للباراسيتامول إلى سيكلودكستين هي 1:100 إلى 1:0,1، ويفضل 1:5 والنسبة الأكثر تفضيلا هي 1:5,1.

وبطريقة نمطية، يشتمل المحلول على كمية من 2 ملغم إلى 200 ملغم، وبطريقة مفضلة كمية أكثر من 5 ملغم، و الكمية الأكثر تفضيلا هي 10 ملغم باراسيتامول لكل مل لتر بالمحلول.

وقد يشتمل العامل المركب أو الخطافي على كمية من 0,001 إلى 5 ملغم، وبطريقة مفضلة من 0,0015 إلى 1 ملغم، و الأكثر تفضيلا هي 0,1 ملغم لكل مل لتر بالمحلول.

علاوة على ذلك، يشتمل المحلول بطريقة نمطية على كمية من 2 ملغم إلى 150 ملغم، وبطريقة مفضلة كمية أكبر من 3 ملغم، والأكثر تفضيلا بين 6 ملغم و 7 ملغم سيكلودكستين لكل مل لتر بالمحلول.

و يحمل المركب الموازن الواحد على الأقل مجموعة وظيفية واحدة على الأقل من الثيول، وهي بطريقة مفضلة أحادي ثيو الغليسول، قد تشتمل على نسبة من 0,01 إلى 5 ملغم، والمفضل من 0,015 إلى 1 ملغم، و الأكثر تفضيلا هي 0,1 ملغم لكل مل لتر بالمحلول.

ولقد تم اختيار المركب الموازن الواحد على الأقل من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين، وهي بطريقة مفضلة ثيامين حامض الهيدروكلوريك، وقد تشتمل على نسبة من 0,01 إلى 5 ملغم، والمفضل من 0,015 إلى 1 ملغم، و

الأكثر تفضيلاً هي 0,1 ملغم لكل مل لتر بالمحلول.

وعلى نحو مفيد، المحلول موجود في شكل جرعة واحدة لا تتجاوز 100 مل لترا.

ولقد توصل المخترع إلى طريقة لتحضير محلول مائي ثابت يشتمل على مركب إذابة موازن واحد على الأقل لمحلول

الباراسيتامول مختار من مجموعة تتكون من سيكلودكسترين، ومركب موازن واحد على الأقل يحمل على الأقل

مجموعة وظيفية واحدة من الثيول ومركب موازن واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين

بتركيز مناسب، والمحلول ليس قادراً فقط على أن يحتوي على تركيز من الباراسيتامول يزيد عن 10 ملغم لكل

مل لتر من المحلول، ولكنه ثابت أيضاً ولا يحتاج إلى تبريده وذلك عند تعبئته بقوارير زجاجية شفافة محكمة السد،

أو قوارير زجاجية مسدودة بسدادة أو في زجاجات مصنوعة من مادة البوليمر مثل البولي إيثيلين، أو في حقائب

من مادة يسرة مصنوعة من البولي إيثيلين، ومن البولي فينيل كلوريد أو البولي بروبيلين. وتعني "ثابت" أن المحلول

يمكن تخزينه لمدة 24 شهراً على الأقل في درجة حرارة الغرفة ولمدة 30 يوماً على الأقل عند درجات الحرارة

المرتفعة (70 م) وذلك بدون ظهور اللون والمادة الدفائقية التي يمكن رؤيتها بالعين المجردة.

ووفقاً للاختراع إن استخدام مركبات الإذابة الموازنة والمركبات الموازنة وبالأخص العامل الخطافي وجد أنه لا يزيد

فقط من ذوبانية الباراسيتامول إلى حد أنه من الممكن إذابة 1000 ملغم من الباراسيتامول داخل حجم نهائي

يمثل 100 مل لتر ولكنه أيضاً يقوم بموازنة المحلول بطريقة فعالة بحيث يمنع تكون مادة دفائقية ولون وذلك عند

درجات الحرارة المرتفعة وذلك عند وضع المحلول في امبولات، قوارير والحقائب.

ويمكن تكوين المحلول في شكل جرعة واحدة، تشتمل كل جرعة على كمية تتراوح من 100 ملغم إلى 1500

ملغم من الباراسيتامول، ويفضل أن تشتمل الجرعة على كمية من 600 ملغم إلى 1000 ملغم من

الباراسيتامول، والكمية الأكثر تفضيلاً هي 1000 ملغم، في حجم لا يزيد عن 100 مل لترا.

وقد يحضر المحلول الموازن القابل للحقن بالاختراع بواسطة طرق معروفة بالجمال.

وقد يعبئ المحلول الموازن القابل للحقن بالاختراع داخل أوعية مناسبة معروفة بالمجال (على سبيل المثال امبولات زجاجية، قوارير، كبسولات ، قوارير زجاجية محكمة السد، أو في قوارير زجاجية مسدودة بسدادة أو في زجاجات مصنوعة من مادة البوليمر مثل البولي إيثيلين، أو في حقائب من مادة يسرة مصنوعة من البولي إيثيلين، ومن البولي فينيل كلوريد أو البولي بروبيلين). ويفضل أن يكون الزجاج زجاجا شفافا.

5 والمحلول الموازن القابل للحقن بالاختراع مناسب للاستخدام الوريدي.

ولا يحتاج المحلول الموازن القابل للحقن بالاختراع إلى تخزينه تحت ظروف تبريد لتوفير فترة حفظ للمنتج قبل بيعه تمثل 24 شهرا على الأقل، مما يؤدي هذا إلى توفير تكاليف التبريد وذلك أثناء النقل والتخزين ، وتخفيف إزعاج المريض وذلك أثناء إعطائه الدواء.

وسيتم الآن وصف الاختراع بمزيد من التفصيل وذلك بالإشارة المرجعية الأمثلة التالية غير الحصرية.

10 الأمثلة

مثال 1

تشتمل تركيبة صيدلانية مفضلة وفقا للاختراع:

جدول 1:

العنصر	الكمية/100 ملغم
بارسيتامول	1000 ملغم
هيدروكسي بروبيل -بيتا- سيكلودكسترين HPBCD	666 ملغم
أحادي ثيو الغليسول (MTG)	10 ملغم
EDTA	10 ملغم
ثيامين حامض الهيدروكلوريك	10 ملغم
NaCl	600 ملغم

ثنائي صوديوم فوسفات ثنائي الهيدرات	35,6 ملغم
ماء للحقن	100 ملغم
pH النهائية (HCl أو NaOH) 1 مولار	6,5-5,5

مثال 2

ولقد تم توفير تركيبة الوحدة بالصيغة الثانية (الضبط، مثال نسبي) بالجدول 2 أدناه:

جدول 2:

العنصر	الكمية/100 ملغم
بارسيتامول	1000 ملغم
هيدروكسي بروبيل - بيتا - سيكلودكستين HPBCD	666 ملغم
أحادي ثيو الغليسول (MTG)	10 ملغم
EDTA	10 ملغم
NaCl	600 ملغم
ثنائي صوديوم فوسفات ثنائي الهيدرات	35,6 ملغم
ماء للحقن	100 ملغم
pH النهائية (HCl أو NaOH) 1 مولار	6,5-5,5

مثال 3

5 ويتم تصنيع التركيبات المعملية التدريجية المعطاة بالأمثلة 1 و 2 بالاختراع الحالي وملئها داخل قوارير زجاجية

شفافة و في (حقائب من مادة يسرة) من مادة بوليمر ووضعها ببرنامج ثابت. وتلخص الجداول 3-4 النتائج

التي يتم الحصول عليها:

جدول 3:

ثبات دفعات بمقدار 1000 ملغم/100 مل لتر (بارسيتامول-HPBCD) عند 70° م لمدة 20 يوم			
مثال	النوات الكيميائية	الظهور	تعلقيات
مثال 1	المستوى المقبول من التحلل المعروف	ثابت، محلول شفاف	يستجيب، مع مواصلة التجربة
ضبط مثال 2	المستوى المقبول من التحلل المعروف	لون اصفر	غير مستقر، تجربة استمرت لمدة 30 يوم وفقا للضبط

جدول 4:

ثبات دفعات بمقدار 1000 ملغم/100 مل لتر (بارسيتامول-HPBCD) عند 70° م لمدة 30 يوم			
مثال	النوات الكيميائية	الظهور	تعلقيات
مثال 1	المستوى المقبول من التحلل المعروف	ثابت، محلول شفاف	يستجيب، مع مواصلة التجربة
ضبط مثال 2	المستوى المقبول من التحلل المعروف	لون اصفر	غير مستقر، تجربة استمرت لمدة 40 يوم وفقا للضبط

ووفقا للمثال 1 يبقى المحلول بعد 40 يوما شفافا وعدم اللون عند 70° م (بكل من القوارير الزجاجية الشفافة والحقائب المصنوعة من مادة يسة) ، وخالى من المواد الدقائقية المرئية.

5 تبين الجداول 3-4 تقديرات ثبات مقدار 1000 ملغم لكل 100 مل لتر من تركيبات الباراسيتامول وبيين المحلول وفقا للاختراع مزايا استخدام محلول ضبط مع تركيبة مختلفة من مركب موازن.

مثال 4

- إنتاج 100 وحدة من 1000 ملغم/100 مل لتر باراسيتامول لاستخدامهم بعمليات التسريب الوريدي، يتم تطهير 8000 مل لتر ماء للحقن (WFI) باستخدام غاز النيتروجين وذلك لتقليل الأوكسجين. ولقد تم تسخين الماء إلى درجة حرارة 50° م. وتستمر المعالجة تحت غطاء من غاز النيتروجين. ويتم إضافة مقدار 66,675 جم من HPBCD (جرعة 4,69) إلى 60 % من حجم دفعة ماء الحقن WFI ويتم خلطه حتى الذوبان. وعندئذ يُسمح بتبريد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. ويتم عمل ترشيح مبكر للمحلول مع مرشح 0,45 ميكرومتر، ثم يلي ذلك إضافة 1 جم من MTG، 1 جم من EDTA، و60 جم من NaCl، و1 جم من ثيامين حامض الهيدروكلوريك و3,56 جم من ثنائي صوديوم فوسفات ثنائي الهيدرات. ويتم تقليب المحلول حتى ذوبان كل من MTG، EDTA، NaCl، ثيامين حامض الهيدروكلوريك، وثنائي صوديوم فوسفات ثنائي الهيدرات. وعندئذ يتم ضبط درجة الحموضة pH إلى 6 مع مقدار 1 مولار من حامض الهيدروكلوريك. ويتم إضافة 100 جم من الباراسيتامول إلى المحلول ويقلب حتى الذوبان. ويتم ضبط درجة الحموضة pH إلى 6، وينبغي أن يكون هذا هو المطلوب وتتكون من حجم 100% مع ماء الحقن WFI. ويعقم ناتج التفاعل هو 1000 ملغم/100 مل من محلول الباراسيتامول بواسطة الترشيح باستخدام مرشحات 0,22 ميكرومتر ويعبأ داخل قوارير معقمة مقدما أو حقائب، في ظل ظروف معقمة. والقوارير أو الحقائب معقمة مقدما محكمة السد بطريقة معقمة تحت النيتروجين. وتحتوي التركيبة على 1000 ملغم/100 مل لتر باراسيتامول، كما هو محدد بواسطة التحقق من صحة أداء الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء HPLC.

عناصر الحماية

- 1 - 1 - محلول باراسيتامول مائي ثابت لاستخدامه في عملات التسريب الوريدي يشتمل على مركب
2 إذابة موازن واحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول ويتم اختياره من المجموعة التي تتكون من
3 سيكلودكستريينات، ومركب موازن واحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول
4 ومركب موازن واحد على الأقل مختار من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين.
- 1 2- المحلول المائي الثابت وفقا لعنصر الحماية 1، حيث انه يتم اختيار مركب الإذابة الموازن الواحد
2 على الأقل لمحلول الباراسيتامول من المجموعة التي تتكون من سيكلودكستريينات، والمركب الموازن
3 الواحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول والمركب الموازن الواحد
4 على الأقل مختار من مجموعة تتكون من أملاح الثيامين وهي موجودة بتركيز كلي يتراوح بين
5 0,001% و 20% مل/الحجم.
- 1 3- المحلول المائي الثابت وفقا لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث انه يتم اختيار مركب الإذابة
2 الموازن الواحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول من المجموعة التي تتكون هيدروكسي بروبيل -
3 بيتا- سيكلودكستريينات.
- 1 4- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 3، حيث
2 أن مركب الإذابة الموازن الواحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول هو 2- هيدروكسي بروبيل
3 -بيتا- سيكلودكسترين.
- 1 5- المحلول المائي الثابت وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 4، نجد إن تركيز مركب
2 الإذابة الموازن الواحد على الأقل لمحلول الباراسيتامول يتراوح بين 0,2% مل/الحجم و 19%
3 مل/الحجم، ويفضل وجوده بتركيز يقع بين 0,2% مل/الحجم و 6,0% مل/الحجم،
4 والمفضل أكثر بين 0,5% مل/الحجم و 3,0% مل/الحجم.
- 1 6- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، حيث

2 أن المركب الموازن الواحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول تم
 3 اختيارها من المجموعة التي تتكون من ثيو غليسروول ، وسياستين، و أسيتيل سيستين،
 4 حامض ثيو جليكوليك و/أو أملاح منها ، و داي ثيو ثريتول ، وجلوتاثيون مخفض
 5 التأكسد، وحامض ثيو لبنيك و/أو أملاح منها ، وثيو يوريا و حامض ميركاتو إيثان
 6 سلفونيك.

1 7- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 6، حيث
 2 أن المركب الموازن الواحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول وهي
 3 ثيو غليسروول، ويفضل أحادي ثيو الغليسروول.

1 8- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 7، حيث
 2 أن المركب الموازن الواحد على الأقل يحمل على الأقل مجموعة وظيفية واحدة من الثيول وموجود
 3 بتركيز يقع بين 0,001 % مل/الحجم و 0,2 % مل/الحجم.

1 9- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 6، حيث
 2 أن المركب الموازن الواحد على الأقل مختار من المجموعة التي تتكون من أملاح الثيامين وهي
 3 ثيامين حامض الهيدروكلوريك.

1 10- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 9،
 2 حيث أن المركب الموازن الواحد على الأقل مختار من المجموعة التي تتكون من أملاح الثيامين
 3 وهي موجودة بتركيز يقع بين 0,001 % مل/الحجم و 0,2 % مل/الحجم.

1 11- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية السابقة، يشتمل
 2 أيضا على عامل خطافي.

1 12- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لعنصر الحماية 11، يتم اختيار العامل
 2 الخطافي من المجموعة التي تتكون من EDTA، حامض نتريلو ثلاثي الخليك، وحامض إيثيلين

- 3 ثنائي الأمين - N ، N' - ثنائي الخليك - N' ، N - حامض ثنائي البرويونيك، إيثيلين ثنائي
- 4 الأمين-تيترا (حامض ميثيلين فسفوريك)، 2،2' (إيثيلين ثنائي الأمين)- حامض ثنائي زدي ،
- 5 إيثيلين غليكول بيس(2-امينو إيثيل إيثر) - N'،N'،N،N - حامض ثلاثي الخليك ، و/أو
- 6 أملاح منهم، والمفضل EDTA.
- 1 13- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية من 11 إلى 12،
- 2 حيث أن العامل الخطائي موجود بتركيز يقع بين 0,001 % مل/الحجم و 0,2 % مل/الحجم.
- 1 14- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية السابقة، تقع درجة
- 2 الحموضة pH بين 4,0 و 7 ، وقد يكون المحلول هو محلول منظم مع تركيبة منظمة مختارة من
- 3 صيغة حمضية واحد على الأقل و الصيغة المؤينة من : أحماض الستريك، الماليك، الخليك،
- 4 السوربيك، الفوسفوريك، الفيوماريك، اللاكتيك، الجلوكونيك و الطرطريك أو خلائط منهم
- 5 والمفضل هو ثنائي صوديوم فوسفات ثنائي الهيدرات.
- 1 15- المحلول المائي الثابت من الباراسيتامول وفقا لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث
- 2 يقع تركيز الباراسيتامول بين 0,20% و 10% مل/الحجم، ويفضل بين 0,5% و 1,5% مل/الحجم.