



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40599 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 31/167**
- (43) Date de publication : **30.11.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **40599**
- (22) Date de Dépôt : **17.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **20.12.2014 IN 4102/MUM/2014**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/058876 17.11.2015**
- (71) Demandeur(s) : **TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED, Commerce House – 1, Satya Marg, Bodakdev Ahmedabad Gujarat 380054 (IN)**
- (72) Inventeur(s) : **PATEL, Ketan R. ; PATEL, Milan R. ; PATEL, Asheel K. ; SHAH, Prakashchandra J.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **FORMULATIONS INJECTABLES DE PARACÉTAMOL**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des injections intraveineuses à faible volume de paracétamol ou son sel pharmaceutiquement acceptable, et leur procédé de préparation. Les formulations fournissent une concentration élevée de paracétamol ou son sel pharmaceutiquement acceptable dans un système de solvant de la présente invention, qui peut être administrée non seulement par perfusion intraveineuse et intramusculaire, mais est également appropriée pour l'administration lente de bolus intraveineux après dilution

- أ -

(صيغ قابلة للحقن من باراسيتامول)

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بحقن داخل الوريد منخفضة الحجم من باراسيتامول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وطريقة لتحضيرها. توفر الصيغ تركيزًا مرتفعًا من باراسيتامول أو ملح مقبول صيدلانيًا منه في نظام مذيب وفقًا للاختراع الحالي والذي يمكن إعطاؤها ليس فقط داخل العضلات أو عن طريق التسريب داخل الوريد ولكنه يكون مناسبًا أيضًا للإعطاء عن طريق جرعة دفعة واحدة بطيئة داخل الوريد بعد تخفيفها بموائع مائية إلى حجم نهائي لا يزيد عن 20 ملي لتر. هذه الصيغ القابلة للحقن تظل مستقرة وتكون مناسبة أيضًا للإعطاء داخل الوريد ببطء مع تقليل الآثار الجانبية إلى الحد الأدنى (مثل التهاب الوريد، ألم، إلخ).

(صيغ قابلة للحقن من باراسيتامول)الوصف الكاملمجال الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بحقن داخل الوريد منخفضة الحجم من باراسيتامول
وطريقة لتحضيرها.

5

الخلفية التقنية للاختراع

الباراسيتامول عبارة عن مشتق بارا - أمينو فينول يوفر نشاطاً مُسكِّناً، مُضاداً
للحمى (خافض للحرارة) ونشاطاً ضعيفاً مضاداً للالتهاب. وهو يستخدم على
نطاق واسع يفوق المُسكِّنات ومُضادَّات الحمى المناظرة. ويستخدم بشكل شائع
لتخفيف الصداع والأوجاع والآلام البسيطة الأخرى وكذلك الحمى. ويستخدم
أيضاً في توليفة مع المُسكِّنات أفيونية المفعول لمعالجة الألم الشديد مثل الألم بعد
الجراحة وتوفير رعاية مُلطِّفة في المرضى الذين يعانون من سرطان متقدم.

10

ويتوفر الباراسيتامول أو أسيتامينوفين في صور جرعات مختلفة مثل أقراص،
كبسولات، أشربة سائلة، معلقات، تحاميل، إلخ، والتي يمكن إعطاؤها من خلال
مسارات إعطاء مختلفة. ويعتبر مسار الإعطاء الفموي (عن طريق الفم) ومسار
الإعطاء عن طريق غير معوي (عن طريق الحقن) المسارات الأكثر تفضيلاً

15

للإعطاء. (Jarde O., Bocard E., Parenteral versus Oral Route Increases Paracetamol Efficacy.)
(Clinical Drug Investigation, Dec 1997, 14(6): 474-481). ويفضل مسار الإعطاء عن
طريق الحقن بسبب سرعة التحلل وضعف امتصاص العقار بعد الإعطاء

X

الفموي. وكذلك، فإن مسار الإعطاء عن طريق الحقن يعتبر هو المسار الوحيد المتاح للتعامل الفعال مع الظروف السريرية للمريض عندما يكون من الضروري الامتصاص السريع للعقار من أجل بدء المفعول بسرعة أكبر والتخفيف الأسرع للأعراض.

5 وفي حالة الطوارئ أو عندما يكون المرضى فاقدى الوعي أو غير قادرين على تلقي الأدوية عن طريق الفم، يكون مسار الإعطاء عن طريق الحقن هو المسار المفضل. ويكون امتصاص العقار بعد التوصيل عن طريق الحقن سريعاً و، تكون مستويات العقار في الدم التي يتم الوصول إليها أكثر تفضيلاً من تلك التي يتم تحقيقها بواسطة صور الجرعات الفموية. (Aulton M. E.: Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, Second edition, 5

10 وتتمثل المميزات الأخرى للصيغ التي تُعطى عن طريق الحقن من باراسيتامول في أنه يمكن إعطاؤها قبل أو أثناء الجراحة مما يسمح ببدء التسكين الفعال للألم في المرحلة المبكرة من فترة ما بعد الجراحة. (Pasero C, The Role of Intravenous

Acetaminophen in Acute Pain Management. Pain Management Nursing, Jun 2012, 13(2):107-124). هذه الحقن تساعد على تجنب التعرض الكبدي في المرور الأول والأبيض عبر الدوّران البايي، الأمر الذي يؤدي إلى تقليل الضرر الكبدي. ونادراً ما تسبب هذه الحقن تسمم كبدي، لقد أثبتت أنها تكون آمنة للاستخدام في المرضى الذي يعانون من حالات كبدية. (Viscusi E. R., IV Acetaminophen Improves Pain

Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients: A Review of the Clinical (Data and Case-based Presentations, April 2012, 38(4): 1-8

20

9

وبرغم مميزات الصيغ التي تُعطى عن طريق الحقن من باراسيتامول، إلا أنه يوجد القليل جداً من الخيارات من الصيغ التي تُعطى عن طريق الحقن من باراسيتامول متاحة في الأسواق. وترجع الأسباب الرئيسية لعدم توفرها إلى أن العقار ضعيف القابلية للذوبان في الماء وعدم الثبات في وجود الماء.

- 5 معظم صيغ الباراسيتامول متوفرة في صورة محال مائية مخففة جداً وتكون مناسبة للإعطاء حصرياً عبر مسار التسريب الوريدي. وتكون هذه الصيغ كبيرة الحجم مصحوبة بالعيوب بالمتعلقة فرط التحميل الحجمي خصوصاً في المرضى الذي يعانون من قصور في القلب ووظائف الكلى. وبالإضافة إلى فترة الإعطاء الطويلة لها، وضرورة الحفاظ على معدل تسريب معين، إلخ، فإن
- 10 تكلفة تصنيع هذه الصيغ مرتفعة نسبياً. (Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, Third Edition, 1001-1003).

- يكشف الطلبان الدوليان WO2009/047634 و WO2009098716 عن تركيبات صيدلانية مائية مستقرة تتضمن باراسيتامول للإعطاء عن طريق الحقن، حيث يكون تركيز الباراسيتامول في التركيبة 10مجم/مل ولهذا تكون التركيبات المذكورة مناسبة فقط للإعطاء عبر التسريب الوريدي (IV). ويكشف الطلب الدولي
- 15 WO2003033026 عن صيغ قابلة للحقن مستقرة جاهزة للاستعمال حيث يصل تركيز الباراسيتامول إلى 40 مجم/مل للإعطاء فقط عن طريق مسار التسريب الوريدي (IV).

- ويتعلق الطلب الدولي WO2001008662 بتركيبات صيدلانية من باراسيتامول تتضمن على الأقل 10% وزن/حجم من باراسيتامول في PEG200 مائي. وتكون
- 20

قيم اللزوجة لهذه التركيبات في حدود 168 سنتي بواز ولهذا تكون ذات استعمال محدود عبر مسار غير معوي فقط بعد التخفيف.

وتتعلق البراءة الهندية IN1746/MUM/2008 بصيغ قابلة للحقن من باراسيتامول فقط بنسبة تصل إلى 15% تم تحضيرها في نظام مذيب من جليكوفورول & ماء. هذه الصيغ توفر فقط ما يصل إلى 150 مجم من العقار في 1 مل.

ويكشف الطلب الدولي WO00/07588 عن صيغ لا مائة قابلة للحقن من باراسيتامول باستخدام كحول وبولي إيثيلين جليكول. وتتم صياغة هذه الحقن في مذيبات لا مائة ولا تكون في الصورة الجاهزة للاستعمال. ولا تكون الصيغ اللا مائة التي تم الكشف عنها في المرجع المذكور مناسبة للإعطاء في العضل (IM) بدون تخفيف بمائع مائي.

وفي براءة الاختراع الأمريكية رقم 6028222، عمود 3 الأسطر 47 إلى 53 ورد ذكر صيغ مائة من حقن باراسيتامول بتركيزات باراسيتامول في المدى من 2مجم/مل إلى 50 مجم/مل في محاليل مخففة و60 مجم/مل إلى 350 مجم/مل في محاليل مركزة. ومع ذلك، في عمود 6 من نفس الوصف الوارد في المرجع، تنص براءة الاختراع الأمريكية المذكورة أيضاً على ما يلي:

"باستخدام هذا المحلول المركب من خليط مذيب يتكون من 30% من بروبيلين-جليكول، 40% من بولي إيثيلين-جليكول 400 و30% من الماء (المحلول رقم 20)، يكون من الممكن إذابة حوالي 200 مجم/مل من باراسيتامول عند 20°م. ويسمح اختيار تركيز يبلغ 160 مجم/مل للمرء بالتأكد من عدم حدوث إعادة تبلر مستقبلاً"

- ومن ثم باعترافهم بأنفسهم، فإن المخترعين في البراءة الأمريكية المذكورة يفصحون عن أن تركيز يبلغ 160 مجم/مل ينتج عنه محاليل قابلة للحقن لا يحدث فيها إعادة تبلر. ويقر مخترعو البراءة US'222 بأنفسهم ويوضحون باستخدام أمثلة أن الصيغ التي تحتوي على تركيز باراسيتامول يصل إلى 160 مجم/مل تظل مستقرة. ولم يرد أي كشف أو معلومات تفصح عما إذا كانت تركيزات مرتفعة تصل إلى 350 مجم/مل سوف تُعطي محلول قابل للحقن لا يحدث له إعادة تبلر. وليس من الواضح ما إذا كانت تركيزات في المدى من 160 مجم/مل إلى 350 مجم/مل يمكن أن تكون عملية وقابلة للتطبيق على أساس المعلومات التي تم الإفصاح عنها في البراءة US'222.
- وعندما تم تحضير الصيغ التي تم الكشف عنها في الوصف الوارد في البراءة US'222 بتركيز من الباراسيتامول (< 160 مجم/مل) بواسطةنا وتم تخفيفها للحصول على جرعة تبلغ 1 جم في ما لا يزيد عن 20 مل، (أي لتوفير تركيز يبلغ على الأقل 50 مجم/مل)، فإن العقار قد قد تبلر وانفصل عن هذه المحاليل في خلال 3 إلى 5 دقائق. ولهذا فإن هذه الصيغ ليست ملائمة لإعطاء جرعة كبيرة ببطء في الوريد بعد التخفيف، بسبب ظهور بلورات.

جدول 1: نتائج تخفيف عينات من الأمثلة التي تم الكشف عنها في العمود 7 من

الوصف الوارد في البراءة الأمريكية US6028222

مثال رقم	التركيز المسجل في البراءة عند 25 م (مجم/مل)	المحلول المركز الذي تم الحصول عليه (مل)	تمت إضافة WFI ليصل الحجم إلى (مل)	التبلر عند 25 م، تمت ملاحظته خلال (دقائق)	التبلر عند 20 م، تمت ملاحظته خلال (دقائق)
3	230	3.4	20	5	5.2
20	200	0.5	20	3	1
21	210	7.4	20	4	2
22	220	5.4	20	3	5.1

تمت مشاهدة التبليغ	200	17
في الحال في المحلول المركز.		
لم تتحقق الإذابة الكاملة	190	19

يتضح مما سبق أن هذه الصيغ ليست ملائمة للإعطاء عبر مسار الإعطاء عن طريق الحقن. وتبين الدراسات التي قمنا بها وتؤكد بشكل صريح اعتراف المخترعين للبراءة US'222 أن الصيغ المركزة الواردة في البراءة الأمريكية المذكورة ليست مستقرة بالفعل بسبب إعادة تبلر العقار.

- 5 ويكشف الطلب الدولي WO2012001494 عن صيغ مائة بها تركيز مرتفع من باراسيتامول حيث توصل 500 مجم من العقار في حجم حقن منخفض يصل إلى 2 إلى 3 مل للحفاظ على اللزوجة في المدى من 7 إلى 28 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25 م. وتعاني هذه الصيغ من تأثيرات جانبية مثل التهاب الوريد مما يجعلها بالتالي غير مناسبة لإعطاء جرعة كبيرة عبر المسار الوريدي، بدون تخفيف، ويكون مسار الإعطاء في العضل هو مسار الإعطاء المتاح فقط لهذه الصيغ. ولقد قمنا بدراسات للسمية قبل السريرية للصيغ التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي WO2012001494.

- 10 ولقد قمنا بدراسات متكررة للسمية الوريدية بسبب الجرعة في 48 من الفئران السويسرية Albino و24 من الأرانب النيوزيلندية البيضاء لمدة 14 يوم متتالية.
- 15 تم تحضير محلول الاختبار لحقن الباراسيتامول التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي WO2012001494 وتم إعطاؤه عبر المسار الوريدي (الوريد الذيلي) بدون أي تخفيف عند مستويات جرعة تبلغ 5 (منخفضة)، 15 (متوسطة) و25 (عالية) ميكرو لتر/20 جرام من وزن جسم الفئران السويسرية Albino. ولقد تسببت هذه الصيغ في تأثيرات عكسية خطيرة عند موضع الحقن وكانت

9

الحيوانات من المجموعات التي تمت معالجتها بجرعة منخفضة وجرعة متوسطة من باراسيتامول أقل تأثيراً عند مقارنتها بالمجموعات التي تمت معالجتها بجرعة كبيرة من باراسيتامول. وكذلك، عندما تم إعطاء هذه الصيغ عبر أوردة الأذن الخارجية للأرانب النيوزيلندية البيضاء عند مستوى جرعة يبلغ 500، 1500 و3000 ميكرو لتر/2 كجم من وزن الجسم/اليوم، فإنه تسبب في تأثيرات عكسية عند موضع الحقن. وترجح الاكتشافات من الدراسات التي قمنا بها في الفئران والأرانب أنه لم يتم تحمل صيغ الباراسيتامول التي تم الكشف عنها في الطلب الدولي WO2012001494 عندما تم إعطاؤها بدون أي تخفيف عبر مسار الإعطاء الوريدي لجرعة كبيرة، حتى عند الجرعة الأقل. ولقد أحدث التهاب وريدي خطير وليست مناسبة للإعطاء الوريدي لجرعة كبيرة في البشر.

وعندما تم تخفيف هذه الصيغ للحصول على 1 جرام من العقار في 20 مل من الصيغة، حدث ترسيب للعقار مما يجعلها غير مناسبة للإعطاء عبر مسار الإعطاء الوريدي البطيء لجرعة كبيرة. وتكون بعض حقن الباراسيتامول التي تم الكشف عنها في الفن السابق لا مائية وبالتالي ليست

ليست في صورة جاهزة للاستعمال. ويتمثل قيد خطير لصيغ الفن السابق في قيم لزوجة < 45 سنتي بواز مما قد يسبب تلف الأنسجة وألم عند موضع الحقن.

وتحتوي الصيغ المائية القابلة للحقن من باراسيتامول المتوفرة إلى يومنا هذا إما على تركيز منخفض جداً من العقار ويتم إعطاؤها فقط عبر مسار التسريب

9

الوريدي، أو تكون عبارة عن صيغ تحتوي على تركيزات عالية إلى حد ما من العقار لكن تعاني من قيود خطيرة مثل:

أ) بدون تخفيف يكون من الممكن إعطاؤها فقط عبر مسار الإعطاء في العضل

ب) عند تخفيفها بأي حجم كبير متوفر من الحقن المتناغمة، تكون مناسبة للإعطاء فقط بواسطة مسار التسريب الوريدي.

5

ويمكن تخفيف الصيغ المركزة المعروفة في المجال إلى حجم

حوالي 20 مل والذي يمكن أن يمكّن من إعطائها عبر المسار الوريدي البطيء

لجرعة كبيرة حيث يجب حقن الجرعة الكاملة من العقار (على سبيل المثال، 1

جرام في 20 مل) في خلال 5 دقائق، ويفضل خلال دقيقتين لمريض. وهذا القيد

10

ينتج من ظهور بلورات العقار في خلال دقائق من تخفيف صيغ الفن السابق.

وتوجد حاجة لم يتم تليبيتها لتوفير حُقن مائية من باراسيتامول أو ملح مقبول

صيدلانياً منه والتي لا تكون فقط مستقرة ومناسبة للإعطاء عبر مسار الحقن

في العضل (IM) ومسار التسريب الوريدي (IV) لكن تكون مناسبة أيضاً

للإعطاء عبر مسار الحقن الوريدي (IV) البطيء لجرعة كبيرة لكنها تُظهر

15

تأثيرات دنيا أو لا تُظهر أي تأثيرات على الإطلاق. وبالإضافة إلى توفير

محاليل مستقرة عالية التركيز، فإن هذه الصيغ الجاهزة للاستعمال لا بد أن يكون

لها قيم اللزوجة > 35 سنتي بواز، يفضل > 25 سنتي بواز عند درجة حرارة

الغرفة.

وتوجد حاجة لتوفير صيغ مستقرة والتي، تمكن من إعطاء الجرعة العلاجية

20

التي تبلغ 1 جم في حجم لا يزيد عن 20 مل بقيم لزوجة > 35 سنتي بواز،

يفضل > 25 سنتي بواز عند درجة حرارة الغرقة، مما يجعلها مناسبة للإعطاء عبر المسار الوريدي البطيء لجرعة كبيرة بعد التخفيف بموائع مائية عبر مسارات الإعطاء في العضل والتسريب الوريدي.

هدف الاختراع:

- 5 يتمثل الهدف الرئيسي للاختراع الحالي في توفير صيغ فابلة للحقن بها تركيز مرتفع من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً والتي عندما يتم تخفيفها بموائع مائية تكون قادرة على توفير جرعة تبلغ 1 جم من العقار في ما لا يزيد عن 20 مل بدون أي تبلر للعقار لفترة زمنية تبلغ على الأقل 5 دقائق بعد التخفيف.
- 10 ويتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير حُقن مائية مستقرة عالية التركيز من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً والتي، عندما يتم تخفيفها بموائع مائية لتوصيل 1 جرام من العقار في ما لا يزيد عن 20 مل من الصيغة، تكون مناسبة لكي يتم إعطاؤها عبر المسار الوريدي البطيء لجرعة كبيرة.
- 15 ويتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير حُقن مائية مستقرة عالية التركيز من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً والتي يمكن إعطاؤها عبر مسار الإعطاء في العضل في صورها المخففة وتكون مناسبة أيضاً للإعطاء الوريدي البطيء لجرعة كبيرة بأقل تأثيرات جانبية ممكنة مثل التهاب الوريد، الألم، إلخ.

الوصف التفصيلي للاختراع:

الاختراع الحالي يوفر حُقن مائية مستقرة ذات تركيز مرتفع من باراسيتامول أو أملاحه المقبولة صيدلانياً، والتي عندما يتم تخفيفها بموائع مائية إلى ما لا يزيد عن 20 مل، تظل مستقرة وتكون مناسبة للإعطاء عبر المسار الوريدي البطني.

5 تتضمن صيغة المحلول القابل للحقن وفقاً للاختراع الحالي 250 مجم/مل باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً، نظام مذيبي يتضمن جليكوفورول و/أو مذيب آخر، كحول ذو سلسلة صغرى، عامل تثبيت، وماء.

يتم اختيار المذيب الآخر من مواد خافضة للتوتر السطحي، مركبات سيكلو دكسترين، مشتقات داي ميثيل أسيتاميد، ترانسكوتول، N-ميثيل بيروليدون، أو 10 يمكن استخدام كحول (كحولات) عديد الهيدروكسيل مثل بروبيلين جليكول، جليسيرين، سوربيتول ومركبات بولي إيثيلين جليكول.

يفضل اختيار المذيب الآخر من N-ميثيل بيروليدون، داي ميثيل أسيتاميد، ترانسكوتول، مركبات سيكلو دكسترين، أو خلأط منه.

تتراوح كمية الجليكوفورول في الصيغ من صفر إلى 40% وزن/حجم، يفضل 15 صفر إلى 35% وزن/حجم من الصيغة. وتتراوح كمية الكحول ذي السلسلة الصغرى من صفر إلى 30% وزن/حجم، يفضل صفر إلى 25% وزن/حجم من الصيغة. وتتراوح كمية المذيب الآخر في الصيغ من صفر إلى 55% حجم/حجم من الصيغة.

ويتم اختيار عامل التثبيت من فئات المركبات البوليمرية مثل بلاسدون 20 (Plasdone)، على سبيل المثال،

9

Plasdone C 30، Plasdone C 17 وما شابهها أو أي توليفة منها. وتتراوح كمية عامل التثبيت من صفر % وزن/حجم إلى 5 % وزن/حجم، يفضل 2 % وزن/حجم إلى 4 % وزن/حجم من الصيغة.

5 في أحد النماذج يحتوي المحلول القابل للحقن على 250 مجم باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً في 1 مل. وفي نموذج آخر، يمكن توصيل جرعة تبلغ 500 مجم من العقار في حجم يبلغ 2 مل. وفي نموذج آخر، يمكن توصيل جرعة تبلغ 1 جم في حجم يبلغ 4 مل. وتكون هذه النماذج مناسبة للإعطاء عبر مسار الإعطاء في العضل.

10 وفي أحد النماذج، هذه الصيغ عندما يتم تخفيفها باستخدام حجم منخفض من موائع مائية، يمكنها توصيل جرعة علاجية تبلغ 1 جم من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً في 20 مل من الصيغة بدون أي إعادة تبلر على الأقل لمدة تصل إلى 5 دقائق بعد التخفيف، وفي نموذج آخر، فإن هذه الصيغ لا تظهر إعادة تبلر خلال على الأقل 8 إلى 20 دقيقة بعد التخفيف.

15 يتم اختيار الموائع المائية المستخدمة للتخفيف من ماء للحقن أو أي موائع مائية أخرى معالجة/غير معالجة مناسبة لإعطاء جرعة كبيرة ببطء في الوريد. وتوفر هذه الصيغ أيضاً خيار التخفيف باستخدام حجم كبير من الموائع المائية من أجل توصيل العقار عبر مسار التسريب الوريدي.

وينتج عن هذه الصيغ إذابة تامة للباراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً. والصيغ التي تحتوي على 1 جرام من العقار عندما يتم تخفيفها بموائع مائية

تصل إلى 20 مل، لا تُظهر إعادة تبلر على الأقل خلال مدة تصل إلى 5 دقائق بعد التخفيف، والأفضل خلال فترة تصل على الأقل إلى 8 دقائق بعد التخفيف

وتتضمن الصيغ القابلة للحقن 250 مجم/مل من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً، يوفر نظام المذيب وفقاً للاختراع الحالي مع عامل تثبيت في مدى محدد صيغ قابلة للحقن والتي عند تخفيفها بموائع مائية تصل إلى 20 مل من 5 الصيغة، تكون مناسبة لمسار الإعطاء الوريدي البطيء لجرعة كبيرة للإعطاء إلى حد كبير بأقل تأثيرات جانبية ممكنة مثل التهاب الوريد.

وتكون صيغ الاختراع الحالي مستقرة على مدار العمر التخزيني للصيغ. وفي الاختراع الحالي، يتم استخدام الماء بكمية كافية للوصول إلى الحجم النهائي للصيغة. ويكون الماء المستخدم للوصول إلى الحجم النهائي في هذه الصيغ أقل 10 من أو يساوي 50% وزن/حجم، يفضل أقل من أو يساوي 45% وزن/حجم من الصيغ.

ويمكن أيضاً تخفيف الصيغ المذكورة وفقاً للاختراع الحالي بمساعدة ماء للحقن أو الموائع التقليدية المائية المناسبة للإعطاء الوريدي مثل محلول ملحي عادي، 15 محلول ديكستروز أو أي مواد حاملة أخرى مناسبة للإعطاء عن طريق الحقن معروفة في المجال بحيث يتم توصيل جرعة تبلغ 1 جم من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً في حجم يبلغ في 20 مل من الصيغة النهائية.

وفي نموذج آخر للصيغ الحالية، يمكن استخدام مكونات إضافية مناسبة مثل مضاد (مضادات) للأكسدة، معدل (معدلات) للرقم الهيدروجيني، محلول 20 (محاليل) منظم، عامل (عوامل) خلابي، أو خلائط مما سبق. يمكن اختيار

مضاد (مضادات) للأكسدة في الصيغة من مونو ثيو جليسيرول، ميتا بيكبريتيت صوديوم، أو ما شابه ذلك. ويمكن اختيار معدل (معدلات) الرقم الهيدروجيني للصيغة من هيدروكسيد صوديوم، حمض الهيدروكلوريك، أو ما شابه ذلك. ويمكن اختيار المحلول (المحاليل) المنظم للصيغة من فوسفات صوديوم ثنائي القاعدية، فوسفات صوديوم أحادي القاعدية، أو ما شابه ذلك.

يتم استخدام المكونات الإضافية المذكورة بالنسب المقبولة صيدلانياً المعروفة في المجال.

وتكون اللزوجة للصيغ الحالية في صورها المخففة في المدى من 5 إلى 35 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م. وتتراوح اللزوجة للنماذج المفضلة للصيغ الحالية في صورها المخففة من 8 إلى 32 سنتي بواز عند 25°م. وهذا الجانب لصيغ الاختراع الحالي لا يوفر فقط الميزة المتمثلة في ألم أقل أو عدم وجود ألم وعدم حدوث أي تلف للأنسجة عند موضع الحقن عندما يتم إعطاؤها في صورة غير مخففة عن طريق الحقن في العضل لكن ينتج عنها أيضاً ألم أقل أو عدم وجود ألم عندما يتم إعطاؤها بعد التخفيف إلى ما يصل إلى 20 مل عبر مسار الإعطاء الوريدي البطيء لجرعة كبيرة خلال فترة تتراوح من 2 إلى 5 دقائق.

ولقد قام مقدم الطلب بإجراء دراسات للسمية قبل السريرية (على حيوان) لتحقيق الجوانب المفيدة المذكورة أعلاه للصيغة وفقاً للاختراع الحالي. ولقد تم إيجاز الدراسات المذكورة ونتائجها كما يلي.

دراسة السمية دون الحادة لحقنة باراسيتامول لم يتم تخفيفها (1000 مجم/4
في الجرذان والفئران:

كان الهدف من الدراسة هو تقييم سمية حقنة باراسيتامول 1000 مجم/4 مل
(250 مجم/مل) في الجرذان والفئران بعد الإغطاء المتكرر لمدة 28 يوم. وتم
5 اختيار الحيوانات، تهيئتها، وإخضاعها لإعطائها مركب الاحتبار عبر الحقن
الوريدي لجرعة لم يتم تخفيفها عند ثلاثة مستويات للجرعة (15، 25، 35
مجم/كجم) وتمت ملاحظتها لمدة 28 يوم.

تمت ملاحظة جميع الحيوانات لمعرفة الإشارات السريرية غير الطبيعية
والتغيرات السلوكية؛ الحالات المرضية والفنائية (عدد الوفيات في زمن او
10 مكان معين)؛ التغيرات في وزن الجسم واستهلاك الغذاء على مدار فترة
الدراسة. وعند انتهاء الدراسة (أي بعد 28 يوم)، تم أيضاً تقييم الحيوانات
لمعرفة التقديرات المتعلقة بالدم والكيميائية الحيوية وما يتعلق بأمراض الأنسجة
لمختلف الأعضاء لتحديد السمية.

وأظهرت النتائج عدم ملاحظة أي حالات وفيات بين الحيوانات التي تمت
15 معالجتها بسبب مركب الاختبار. ولم يكن هناك أي تأثير علاجي واضح في
امتصاص الغذاء، زيادة وزن الجسم والعلامات السريرية، النشاط السلوكي،
إلخ. وكذلك، عدم وجود أي تغييرات واضحة في المتغيرات المتعلقة بالدم
والكيميائية الحيوية للفئران والجرذان التي تمت معالجتها باستخدام كل
المستويات الثلاث للجرعة من باراسيتامول مقارنةً بمجموعة المقارنة التي
تناولت ناقل.

وأشارت النتيجة إلى عدم ملاحظة أي سمية في الجرذان والفئران عندما تم حقن صيغة لم يتم تخفيفها من باراسيتامول (1000 مجم/4 مل) عن طريق مسار الإعطاء الوريدي لجرعة كبيرة. وهذا عكس نتائج الدراسة التي أجريت على الصيغ الواردة في الطلب الدولي WO2012001494 والتي لم يتم تحملها خلال مسار الإعطاء الوريدي لجرعة كبيرة حتى عند جرعة منخفضة.

5

دراسة السمية لجرعة متكررة من حقنة باراسيتامول (1000 مجم/4 مل) في الأرانب

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم السمية الموضعية والجهازية في الأرانب من الإعطاء المتكرر لمدة 14 يوم لحقنة باراسيتامول (1000 مجم/4 مل)، تم تحضيرها وفقاً للاختراع الحالي مع تأكيد خاص على تحديد السمية التي أصابت الأعضاء المستهدفة.

10

في هذه الدراسة، تم تقسيم الحيوانات بطريقة عشوائية إلى أربع مجموعات معالجة. وتكونت كل مجموعة من اثنين من الأرانب الأنثى. تم إعطاء مجموعتين (01 & 02) ناقل (علاج إرضائي) لحقنة باراسيتامول (1000 مجم/4 مل) تم تخفيفها إلى ما يصل إلى 20 مل بواسطة ماء للحقن. وتم إعطاء مجموعتين أخريين (03 & 04) حقنة باراسيتامول (1000 مجم/4 مل) تم تخفيفها إلى ما يصل إلى 20 مل بواسطة ماء للحقن. تم علاج المجموعتين 01 & 03 باستخدام العلاجات المخصصة لها في صورة جرعة واحدة يومياً بحجم يبلغ 2.52 مل/ 2 كجم من وزن الأرنب. وتم علاج المجموعتين 02 & 04 باستخدام العلاجات المخصصة لها على جرعات مقسمة تم إعطاؤها أربع

20

9

مرات يومياً (0.63 مل/2 كجم كل مرة). تم إعطاء الحقن المخففة عن طريق التسريب الوريدي البطيء عند مستوى جرعة يبلغ 65 مجم/كجم خلال 2 إلى 5 دقائق.

تمت ملاحظة ورؤية كل الحيوانات مرة واحدة يومياً لمعرفة علامات السمية على مدار فترة إجراء التجربة ومرتين يومياً لمعرفة الفئائية (عدد الوفيات في زمن او مكان معين) والحالات المرضية. تم تسجيل أوزان الجسم في الأيام 1، 8، و14. تم حساب استهلاك الغذاء على أساس أسبوعي. وفي نهاية التجربة (بعد 14 يوم)، تمت التضحية بكل الحيوانات التي بقيت على قيد الحياة وتم تسجيل بيانات الحالات المرضية الإجمالية.

وفي نهاية الدراسة (أي بعد 14 يوم)، تم تقييم الحيوانات لمعرفة الحالات المرضية الإجمالية والحالات المرضية النسيجية للأعضاء المختلفة بما في ذلك موضع الحقن لتحديد السمية. وأظهرت النتيجة عدم وجود أي سمية موضعية أو جهازية بسبب حقنة باراسيتامول 1000 مجم/4 مل عندما تم إعطاؤها عن طريق التسريب الوريدي في صورة مخففة بواسطة ماء للحقن لمدة 14 يوم في الأرناب.

ولقد أكدت نتائج الدراسات قبل السريرية التي أجريت بواسطة مقدم الطلب على أنه يمكن إعطاء الصيغ وفقاً للاختراع الحالي عبر مسار الإعطاء الوريدي لجرعة كبيرة، في صورها المخففة وكذلك عبر مسار الإعطاء الوريدي البطيء لجرعة كبيرة للإعطاء على مدار 2 إلى 5 دقائق عندما يتم تخفيفها بواسطة ماء للحقن حجم نهائي يصل إلى 20 مل.

تم تقديم أمثلة غير حصرية لصيغ الاختراع الحالي أدناه

مثال 1

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25% وزن/حجم
جليكوفورول	353	35.3% وزن/حجم
كحول إيثيل	240	24% وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2% وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100%

كانت لزوجات الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 18 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

5

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 8 دقائق بعد التخفيف وعند 20°م بعد مرور فترة 5 دقائق بعد التخفيف.

9

10 مثال 2:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25% وزن/حجم
جايكوفورول	300	30.0% وزن/حجم
كحول إيثيل	300	30% وزن/حجم
Plasdone C 30	25	2.5% وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100%

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 15 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

- 5 عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة

إعادة تبلر العقار عند 25 م بعد مرور فترة 8 دقائق بعد التخفيف وعند 20 م بعد مرور فترة 5 دقائق بعد التخفيف.

مثال 3:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25% وزن/حجم
جليكوفورول	353	35.3% وزن/حجم
كحول إيثيل	240	24% وزن/حجم
Plasdone C 17	30	3% وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100%

5 كانت لزوجـة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 19.46 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجـة لأوستفالد عند 25 م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة

إعادة تبلر العقار عند 25 م بعد مرور فترة 9 دقائق بعد التخفيف وعند 20 م بعد مرور فترة 8 دقائق بعد التخفيف.

مثال 4:

المكونات	الكمية (مجم/مل) النسبة المئوية %	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25%
جليكوفورول	353	35.3%
كحول إيثيل	240	24%
Plasdone C 17	40	4%
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100%

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 20.94 سنتي بواز عند 5 قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25 م.

9

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25 ُم بعد مرور فترة 11 دقائق بعد التخفيف وعند 20 ُم بعد مرور فترة 8 دقائق بعد التخفيف

مثال 5:

5

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
جليكوفورول	353	35.3 % وزن/حجم
كحول إيثيل	224	22.4 % وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	20.6	2.06 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1	كمية كافية حتى

9

مل	%100
----	------

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 16.73 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقيقة بعد التخفيف.

5

مثال 6:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
جليكوفورول	353	35.3 % وزن/حجم
كحول إيثيل	160	16 % وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	103	10.3 %

وزن/حجم		
كمية كافية حتى 100% كمية كافية حتى 100%	كمية كافية حتى 1 مل	ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 16.46 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

مثال 7:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25% وزن/حجم
جليكوفورول	353	35.3% وزن/حجم
كحول إيثيل	80	8% وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2% وزن/حجم

8

N-ميثيل بيروليدون	206	20.6 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100% %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 22.94 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 8:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
جليكوفورول	270	27 % وزن/حجم
كحول إيثيل	240	24 %

9

وزن/حجم		
2% وزن/حجم	20	Plasdone C 17
6.18% وزن/حجم	61.8	N-ميثيل بيروليدون
كمية كافية حتى 1 %100	كمية كافية حتى 1 مل	ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 15.1 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 9:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25% وزن/حجم
جليكوفورول	244.9	24.49%

وزن/حجم		
24 % وزن/حجم	240	كحول إيثيل
2 % وزن/حجم	20	Plasdone C 17
10.3 % وزن/حجم	103	N-ميثيل بيروليدون
كمية كافية حتى 100 %	كمية كافية حتى 1 مل	ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 11.76 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 10:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 %

9

وزن/حجم			
27 %	وزن/حجم	270	جليكوفورول
24 %	وزن/حجم	240	كحول إيثيل
6.18 %	وزن/حجم	61.8	N-ميثيل بيروليدون
كمية كافية حتى 100%	كمية كافية حتى 1 مل		ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 13.2 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 8 دقائق بعد التخفيف.

مثال 11:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية
		%

باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
جليكوفورول	353	35.3 % وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	309	30.9 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100 %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 30.22 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

مثال 12:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
----------	-----------------	---------------------

باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
كحول إيثيل	240	24 % وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	257.5	25.75 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100 %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 8.41 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

مثال 13:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
----------	-----------------	------------------

باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
كحول إيثيل	160	16 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	439.6	43.96 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100 %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 9.29 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 14:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 %

9

وزن/حجم		
8% وزن/حجم	80	كحول إيثيل
2% وزن/حجم	20	Plasdone C 17
41.2% وزن/حجم	412	N-ميثيل بيروليدون
كمية كافية حتى 1 %100	كمية كافية حتى 1 مل	ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 11.12 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 15:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25% وزن/حجم

9

كحول إيثيل	80	8 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	542.6	54.26 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100 %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 10.61 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

مثال 16:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2 % وزن/حجم

N-ميثيل بيروليدون	386.2	38.62 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100% %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 10.24 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 17:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية %
باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
جليكوفورول	150	15 % وزن/حجم
كحول إيثيل	250	25 %

9

وزن/حجم		
2% وزن/حجم	20	Plasdone C 17
24.8% وزن/حجم	248	N-ميثيل بيروليدون
كمية كافية حتى 100%	كمية كافية حتى 1 مل	ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 12.6 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 18:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية
باراسيتامول	250	25%
جايكوفورول	200	20%

9

وزن/حجم		
30 % وزن/حجم	300	كحول إيثيل
2 % وزن/حجم	20	Plasdone C 17
15.6 % وزن/حجم	156	N-ميثيل بيروليدون
كمية كافية حتى 1 %100	كمية كافية حتى 1 مل	ماء للحقن

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 14.5 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

مثال 19:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية
باراسيتامول	250	25 %

9

وزن/حجم		
35.3 %	353	جايكوفورول
وزن/حجم		
20 %	200	كحول إيثيل
وزن/حجم		
5 % وزن/حجم	50	Plasdone C 17
3.25 %	32.5	N-ميثيل بيروايدون
وزن/حجم		
كمية كافية حتى 1	كمية كافية حتى 1	ماء للحقن
100 %	مل	

كانت لزوجـة الصيغـة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 21.1 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

مثال 20:

المكونات	الكمية (مجم/مل)	النسبة المئوية
----------	-----------------	----------------

9

		%
باراسيتامول	250	25 % وزن/حجم
جليكوفورول	400	40 % وزن/حجم
كحول إيثيل	90	9 % وزن/حجم
Plasdone C 17	20	2 % وزن/حجم
N-ميثيل بيروليدون	164	16.4 % وزن/حجم
ماء للحقن	كمية كافية حتى 1 مل	كمية كافية حتى 100 %

كانت لزوجة الصيغة الموضحة أعلاه (لم يتم تخفيفها) 20.2 سنتي بواز عند قياسها بواسطة مقياس اللزوجة لأوستفالد عند 25°م.

عندما تم تخفيف 4 مل (حجم مكافئ لـ 1 جم) من الصيغة الموضحة أعلاه بماء صالح للحقن حتى الوصول إلى حجم نهائي يبلغ 20 مل، لم تتم ملاحظة إعادة تبلر العقار عند 25°م بعد مرور فترة 20 دقائق بعد التخفيف.

5

ولقد اكتشف الاختراع الحالي أن صيغ قابلة للحقن تتضمن 250 مجم/مل باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً، نظام مذيب يتضمن جليكوفورول،

9

كحول ذو سلسلة صغرى، عامل تثبيت، وماء، والتي عندما يتم تخفيفها بموائع مائية إلى ما لا يزيد عن 20 مل تظل مستقرة. وفي نموذج آخر للصيغة الحالية يمكن استخدام مكون المذيب الآخر. وتكون هذه الصيغ مناسبة أيضاً لإعطاء جرعة كبيرة ببطء في الوريد بأقل تأثيرات جانبية ممكنة مثل التهاب الوريد.

5

10

15

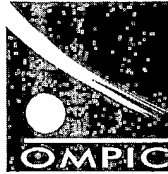
9

عناصر الحماية

1	1. صيغة قابلة للحقن من باراسيتامول تتضمن:
2	250 مجم/مل باراسيتامول أو أملاح مقبولة صيدلانياً منه في نظام مذيب
3	يتضمن جليكوفورول، كحول ذو سلسلة صغرى، عامل تثبيت، مذيب آخر وماء.
1	2. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث تتراوح
2	لزوجة الصيغة من 5 إلى 35 سنتي بواز عند 25°م، يفضل 8 إلى 32 سنتي بواز.
1	3. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-2، حيث يشتمل نظام
2	المذيب على جليكوفورول صفر - 40% وزن/حجم، كحول ذو سلسلة
3	صغرى صفر - 30% وزن/حجم، عامل تثبيت صفر - 5% وزن/حجم،
4	مذيب آخر صفر-55% وماء حتى الوصول إلى الحجم النهائي للصيغة.
1	4. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-3، حيث يتم اختيار
2	المذيب الآخر من مواد خافضة للتوتر السطحي، مركبات سيكلو
3	ديكسترين، مشتقات داي ميثيل أسيتاميد، ترانسكوتول، N-ميثيل
4	بيروليدون، أو كحول (كحولات) عديد الهيدروكسيل مثل بروبيلين
5	جليكول، جليسيرين، سوربيتول ومركبات بولي إيثيلين جليكول، أو خلائط ما سبق.
1	5. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-4، حيث يتم اختيار

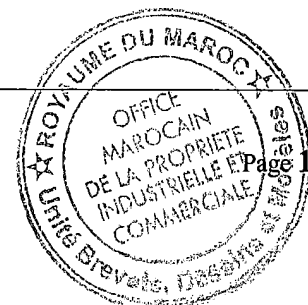
2	المذيب الآخر على نحو أكثر تفضيلاً من مواد خافضة للتوتر السطحي،
3	مركبات سيكلو ديكسترين، مشتقات داي ميثيل أسيتاميد، ترانسكوتول، N-ميثيل بيروليدون.
1	6. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-5، حيث يتم اختيار
2	الكحول ذي السلسلة الصغرى من المجموعة التي تتضمن كحول إيثيل،
3	كحول أيزو-بروبيل، وما شابه ذلك، أو خلائط مما سبق.
1	7. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-6، حيث تكون كمية
2	الماء > 50 % حجم/حجم، من الصيغة.
1	8. الصيغة المائية التي تُعطى عن طريق الحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-
2	7، حيث تتضمن الصيغة أيضاً مكونات إضافية مثل مضاد (مضادات)
3	للأكسدة، معدل (معدلات) للرقم الهيدروجيني، محلول (محاليل) منظم، عامل (عوامل) خلابي، أو أي خلائط مما سبق.
1	9. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-8، حيث يتم اختيار
2	مضاد (مضادات) الأكسدة في الصيغة من مجموعة تتضمن مونو ثيو
3	جليسيرول، ميتا بيكبريتيت صوديوم، أو ما شابه ذلك.
1	10. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-9، حيث يتم اختيار
2	معدل (معدلات) الرقم الهيدروجيني للصيغة من مجموعة تتضمن
3	هيدروكسيد صوديوم، حمض الهيدروكلوريك، أو ما شابه ذلك.
1	11. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 1-10، حيث يتم اختيار
2	المحلول (المحاليل) المنظم للصيغة من مجموعة تتضمن فوسفات
3	صوديوم ثنائي القاعدية، فوسفات صوديوم أحادي القاعدية، أو ما شابه

	ذلك.
1	12. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 11-1، حيث أنه عندما
2	يتم تخفيف الصيغة بمساعدة ماء للحقن أو الموائع التقليدية المائية
3	المناسبة للإعطاء الوريدي مثل محلول ملحي عادي، محلول ديكستروز،
4	أو أي مواد حاملة أخرى مناسبة للإعطاء عن طريق الحقن، بحيث يتم
5	توصيل جرعة تبلغ 1 جم من باراسيتامول أو ملحه المقبول صيدلانياً في
6	حجم يبلغ في 20 مل من الصيغة النهائية، لا تظهر بلورات لفترة على الأقل 5 إلى 8 دقائق.
1	13. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 12-1، حيث يكون من
2	الممكن إعطاء الصيغ في العضل، جرعة كبيرة في الوريد، التسريب
3	الوريدي، وكذلك حقن جرعة كبيرة ببطء في الوريد.
1	14. الصيغة القابلة للحقن وفقاً لعناصر الحماية 13-1، حيث تكون
2	الحقنة المعدة للحقن البطني لجرعة كبيرة في الوريد مستقرة لمدة
3	تتراوح من 2 إلى 10 دقائق بعد تخفيف الصيغة.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 40599	Date de dépôt : 17/11/2015 Date d'entrée en phase nationale : 08/06/2017
Déposant : TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED	Date de priorité: 20/12/2014
Intitulé de l'invention : FORMULATIONS INJECTABLES DE PARACÉTAMOL	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 29/09/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 38 Pages • <u>Revendications</u> 14 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB :A61K9/00,A61K31/167		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO 2012/001494 A2 ;TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD [IN] ; PATEL KETANR [IN] ; PATEL MILAN; 05/01/2012 page 5, dernier paragraphe page 6, paragraphe 2 - page 7, dernier paragraphe page 7, paragraphe1-4, page 9, dernier paragraphe, page 10, paragraphe 3, page 11, page 15, paragraphe 4; Revendications 1-21; exemples 1, 2, 11, 13,18-21; tableaux 1, 2, 11, 13,18-25	1-14
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications aucune Revendications 1-14	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-14	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-14 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO 2012/001494 A2

1. Nouveauté (N) & Activité inventive (AI) :

Le document D1 décrit des formulations injectables de paracétamol comprenant: 250 mg/ml de paracétamol ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables dans un système de solvant comprenant du glycofurol, un alcool à chaîne inférieure, un stabilisant, un autre solvant et de l'eau ayant une viscosité.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-14 n'est donc pas nouveau et n'implique pas une activité inventive conformément aux articles 26 et 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.