



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146865** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
A61P 23/00
A61P 25/00

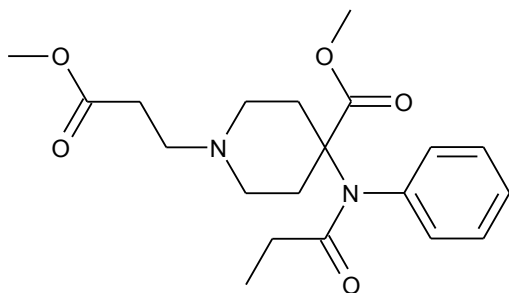
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02161	(72) Винахідник(и): Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки: 31.03.2020	(73) Володілець (володільці): ВАН 99 ЛІМІТЕД , 604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping Street, Shatin, N. T., Hong Kong (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 01.04.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 31.03.2021, Бюл.№ 13	

(54) ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ АНЕСТЕТИЧНОЇ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ**(57) Реферат:**

Готовий лікарський засіб анестетичної та анальгетичної дії містить щонайменше одну пакувальну одиницю, з розміщеною в ній принаймні однією одиницею лікарської форми лікарського засобу, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Лікарський засіб як активний фармацевтичний інгредієнт містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



(1).

Пакувальна одиниця виготовлена з вологонепроникного та повітронепроникного пакувального матеріалу. Пакувальна одиниця є герметизованою та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

UA 146865 U

UA 146865 U

Галузь техніки

Технічне рішення належить до галузі медицини, зокрема до хірургічної практики та готових лікарських засобів, які застосовуються у хірургічній практиці.

Рівень техніки

5 Анестезія - процес, при якому зменшується чутливість тіла або частини тіла пацієнта. Медична анестезія створюється шляхом використання лікарями-анестезіологами специфічних знеболювальних готових лікарських засобів та служить для проведення медичних маніпуляцій та хірургічних операцій.

10 Готові лікарські засоби, які застосовуються у анестезіології, належать до різних фармакологічних груп. Загалом, вибір готових лікарських засобів для анестезії залежить від характеру та об'єму втручання, оцінки фізіологічного стану пацієнта та досвіду анестезіолога. Готові лікарські засоби для анестезії за належністю до фармакологічної групи діляться на загальні анестетики (наприклад, готові лікарські засоби, які як активний фармацевтичний інгредієнт містять флурані, ксенон, пропофол, тіопентал, кетамін) та анальгетики, до яких

15 належать наркотичні анальгетики, місцеві анальгетики, седативні, міорелаксанти, готові лікарські засоби для інфузійної терапії, вазопротектори та кардіотоніки. Готові лікарські засоби для анестезії випускають у багатьох лікарських формах, а саме в лікарській формі для інгаляційного введення (пароутворювальні анестетики та газу), лікарській формі для внутрішньовенного (парентерального) введення (гіпнотики, барбітурати та небарбітуратні гіпнотики) тощо. Великою проблемою в хірургічній практиці сьогодні є забезпечення безпеки та

20 ефективності анестезії, а також управління нею за допомогою готових лікарських засобів.

До широко розповсюджених готових лікарських засобів, які застосовуються в анестезіології, відносять готові лікарські засоби, які містять такий активний фармацевтичний інгредієнт як трамадол, морфін та фентаніл. Наприклад, відомий готовий лікарський засіб ФЕНТАНІЛ (див.

25 веб-сторінку з адресою: [http://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[199031\]](http://likicontrol.com.ua/інструкція/?[199031])) містить дві пакувальні одиниці, причому одна пакувальна одиниця являє собою коробку з картону, всередині якої знаходиться інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 1, 2 або 20 штук, всередині якого знаходяться одиниці лікарської форми лікарського засобу - ампули, у кількості 5 штук, з готовим розчином для ін'єкцій, що містить активний фармацевтичний інгредієнт - 0,05 мг фентанілу, та

30 допоміжні речовини, а саме кислоту неорганічну та воду для ін'єкцій. Також відомий готовий лікарський засіб АЛЬФЕНТАНІЛ (див. веб-сторінку з адресою: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6430/smmpc>), який містить дві пакувальні одиниці, причому перша пакувальна одиниця являє собою картонну коробку, всередині якої знаходиться інша пакувальна одиниця - пластиковий ложемент, в якому знаходяться одиниці лікарської

35 форми лікарського засобу- ампули прозорого скла, у кількості 5 або 10 штук, з розчином для ін'єкцій, який містить активний фармацевтичний інгредієнт - 500 мг/мл альфентанілу, та допоміжні речовини - воду для ін'єкцій, хлорид натрію та соляну кислоту.

Одним із загальних недоліків відомих готових лікарських засобів є тривалість їх дії, тобто пацієнт досить довго відновлює свої функції після хірургічного втручання. Крім того, відомі

40 готові лікарські засоби мають тривалий залишковий вплив на пацієнтів, що є неприйнятним для цілого ряду видів хірургічних втручань, наприклад, для мікроларингоскопії, після якого вкрай необхідним є швидке відновлення самостійного дихання. Крім того, багаточисленні дослідження відомих готових лікарських засобів показали, що вони характеризуються недостатньою передбачуваністю фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей, що є

45 неприйнятним у хірургічній практиці.

До недоліків також належить тип пакувальних одиниць, використаних у відомих готових лікарських засобах. Ложемент з будь-якого матеріалу не є оптимальним вибором для використання у готових лікарських засобах, оскільки за рахунок своєї форми не забезпечує оптимального захисту крихких ампул від випадкового роздавлювання або розчавлювання, а

50 також механічного пошкодження при падінні.

Крім того, хірургічна практика потребує ефективних та безпечних готових лікарських засобів, і при цьому максимально зручних у використанні в кожному конкретному випадку. Так, для людей у стані несвідомості доцільно застосовувати готові лікарські засоби, які містять одиниці

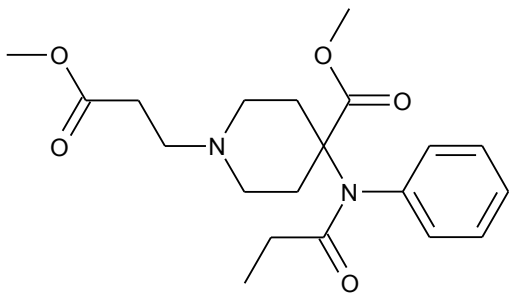
55 лікарських форм для парентерального введення. Для дитячої хірургії доцільно застосовувати готові лікарські засоби, які містять одиниці лікарських форм для перорального введення. Для усунення болю постійного слабкого або помірного ступеня доцільно застосовувати готові лікарські засоби, які містять одиниці лікарських форм для трансдермального введення. Тобто, відомі готові лікарські засоби не є оптимальним вибором для широкого спектру конкретних потреб.

Таким чином, існує велика потреба у створенні нових, зручних у використанні, ефективних та безпечних готових лікарських засобів з анестезувальною та анальгетичною дією.

Суть технічного рішення

В основу корисної моделі поставлена задача створення готових лікарських засобів з анальгетичною та анестезувальною дією, які є зручними та простими при застосуванні для конкретних потреб, сприяють покращенню якості та рівня життя пацієнтів, характеризуються оптимальними фізичними властивостями і терміном зберігання, характеризуються більш швидким початком дії, а також відновленням організму після процедури, є ефективними та безпечними.

Поставлена задача вирішується створенням готового лікарського засобу анестетичної та анальгетичної дії, який містить щонайменше одну пакувальну одиницю, з розміщеною в ній принаймні однією одиницею лікарської форми лікарського засобу, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, та як активний фармацевтичний інгредієнт містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



, (1)

причому пакувальна одиниця виготовлена з вологонепроникного та повітронепроникного пакувального матеріалу, та пакувальна одиниця є герметичною та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, лікарський засіб як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить формоутворювальну речовину, зв'язуючий агент, змащувальний агент, дезінтегратор, ковзний агент, антиоксидант, консервант, хелатуючий агент, диспергатор, емульгатор, поверхнево-активну речовину, змочувальний агент, мукоадгезивний агент, ізотонуючий агент, регулятор pH, коригент смаку, коригент запаху, барвник або будь-яку їх комбінацію.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою одиницю лікарської форми лікарського засобу для парентерального введення.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою болюс, розчин для ін'єкцій, суспензію для ін'єкцій, емульсію для ін'єкцій, порошок для отримання розчину для ін'єкцій або ліофілізований порошок для отримання розчину для ін'єкцій.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою одиницю лікарської форми лікарського засобу для перорального введення.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, одиниця лікарської форми лікарського засобу для перорального введення являє собою таблетку, капсулу, пігулку, болюс, льодяник, драже, порошок, диск, каплету, гранулу, пелету.

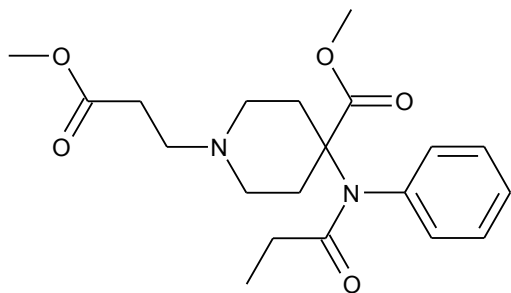
Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою одиницю лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, одиниця лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення являє собою трансдермальний пластр.

Згідно з Законом Верховної Ради України "Про лікарські засоби" від 04.04.1996, готовим лікарським засобом є лікарський засіб у вигляді та стані, в якому його застосовують, що пройшов всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи остаточне пакування. Таким чином, готовий лікарський засіб може містити принаймні один лікарський засіб та принаймні одну пакувальну одиницю, призначену для упаковки цього лікарського засобу.

Лікарський засіб - речовина або комбінація речовин (одного або більше активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин), що має властивості та призначення для лікування або профілактики захворювань у людей. Лікарський засіб може містити

щонайменше одну сполуку, а саме АФІ. АФІ за технічним рішенням являє собою хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль, зокрема таку сіль, як гідрохлорид



(1)

Хімічна сполука структурної формули (1) являє собою порошкоподібну речовину від білого до жовтуватого кольору, необмежено розчинну у воді, помірно розчинну у етанолі, малорозчинну у ізопропіловому спирті та толуолі. Хімічна сполука структурної формули (1) не проявляє просторової ізомерії.

Хімічна сполука структурної формули (1) є селективним агоністом мю-рецепторів з короткою тривалістю дії та діє в декількох областях центральної нервової системи, включаючи декілька трансмітерних систем, викликаючи аналгезію. Таким чином, хімічна сполука структурної формули (1) проявляє анестезувальну, аналгетичну та седативну дію.

За рахунок своєї специфічної будови, хімічна сполука структурної формули (1) швидко метаболізується за допомогою естерази та плазми з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться нирками. Це забезпечує швидкий початок дії хімічної сполуки структурної формули (1) як анестетику, анальгетику або седативного засобу та швидку титрацію.

Додатково, лікарський засіб може містити принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Використання фармацевтично прийнятних допоміжних речовин для виготовлення лікарських засобів у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням дозволяє забезпечити одержання лікарських засобів, що характеризуються прийнятними фізико-хімічними показниками, органолептичними властивостями та гарними показниками термінів зберігання.

Одиниці лікарської форми лікарського засобу, який містить як активний фармацевтичний інгредієнт хімічну сполуку структурної формули (1), можуть являти собою більш ніж один тип одиниць лікарської форми. Технічним рішенням передбачено, що одиниці лікарської форми лікарського засобу у готовому лікарському засобі можуть бути призначені для парентерального введення, лікарську форму для перорального введення та/або лікарську форму для трансдермального введення.

Для отримання готового лікарського засобу одиниці лікарських форм лікарського засобу запаковують у принаймні одну пакувальну одиницю. Пакувальна одиниця може бути первинною та/або вторинною. Первинна пакувальна одиниця може являти собою запаяну ампулу, незапаяну ампулу та засіб укупорки, флакон та засіб укупорки, блістер, пакет, конвалюту, конверт тощо, і бути повітряно- і вологонепроникною та забезпечувати герметичність та ізоляцію одиниць лікарських форм лікарського засобу від оточуючого середовища. У готовому лікарському засобі може застосовуватися одна або більше первинних пакувальних одиниць. Вторинна пакувальна може являти собою коробку, пачку, пакет, конверт тощо, і необов'язково бути повітряно- і вологонепроникною та забезпечувати герметичність та ізоляцію лікарських форм лікарського засобу у первинній пакувальній одиниці від оточуючого середовища.

Лікарський засіб для парентерального введення

Лікарський засіб у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт хімічну сполуку структурної формули (1), може бути виконаний в лікарській формі для парентерального введення та являє собою одиниці лікарської форми для парентерального введення. Лікарський засіб для парентерального введення може являти собою готовий до застосування боліус, розчин, суспензію, емульсію тощо, або тверді дозовані або недозовані лікарські форми лікарського засобу, наприклад, порошки, ліофілізовані маси, таблетки тощо, які переводять у розчин, суспензію, емульсію тощо, безпосередньо перед застосуванням. Переважно, лікарський засіб знаходиться в такій лікарській формі для парентерального введення як готовий до застосування розчин для ін'єкцій. За іншим варіантом, лікарський засіб за технічним рішенням має таку лікарську форму для парентерального введення як ліофілізований порошок, який розводять у прийнятному розчиннику перед застосуванням.

Як допоміжні речовини у складі лікарського засобу в лікарській формі для парентерального введення можуть застосовуватися формоутворювальні речовини, регулятори pH, стабілізатори тощо.

5 Як формоутворювальні речовини можуть застосовуватися розчинники, наприклад, вода, ізотонічні розчини, спирти, ефіри, гліцерин, жирні олії, поліетиленоксид, силіконові рідини тощо.

Як регулятори pH можуть застосовуватися основи, кислоти, солі тощо.

Як стабілізатори можуть застосовуватися кислоти, основи, солі слабких основ та сильних кислот, солі сильних основ та слабких кислот тощо. Переважно, у складі лікарського засобу у лікарській формі для парентерального введення можуть застосовуватися неорганічні кислоти.

10 Лікарський засіб в лікарській формі для парентерального введення та одиниці лікарської форми лікарського засобу для парентерального введення можуть бути запаковані у прийнятну первинну пакувальну одиницю. Прийнятну первинну пакувальну одиницю та засоби укупорки для лікарського засобу у лікарській формі для парентерального введення виготовляють з прийнятних для лікарських форм для парентерального введення матеріалів для забезпечення ефективного транспортування та зберігання лікарського засобу у лікарській формі для парентерального введення протягом усього заявленого терміну зберігання. Як прийнятні матеріали для первинної пакувальної одиниці можуть застосовуватися скло, полімерні матеріали тощо. Як прийнятні матеріали для засобів укупорки можуть застосовуватися скло, полімерні матеріали, резини тощо, які забезпечують вологонепроникність та повітронепроникність, а сама первинна пакувальна одиниця при цьому є герметичною та ізолює лікарський засіб за технічним рішенням від контакту із зовнішнім середовищем.

20 Згідно з суттю технічного рішення, для фасування лікарського засобу за технічним рішенням як первинні пакувальні одиниці або для одержання одиниць лікарської форми лікарського засобу можуть застосовуватися ампули, флакони, склянки, шприці, шприц-тубики, тубики-крапельниці, пакети складні тощо, виготовлені з прийнятних для лікарських форм для парентерального введення матеріалів.

Згідно суті технічного рішення, придатною первинною пакувальною одиницею для лікарського засобу у формі розчину для ін'єкцій є скляний флакон з резиноювою пробкою та обкаткою алюмінієвим ковпачком. Особливо придатною первинною пакувальною одиницею для лікарського засобу у формі розчину для ін'єкцій є пластмасовий флакон з резиноювою пробкою та обкаткою алюмінієвим ковпачком.

Згідно з суттю технічного рішення, придатною первинною пакувальною одиницею для лікарського засобу у лікарській формі ліофілізованого порошку є скляний флакон з резиноювою пробкою та обкаткою алюмінієвим ковпачком. Особливо придатною пакувальною одиницею для лікарського засобу у лікарській формі ліофілізованого порошку є пластмасовий флакон з резиноювою пробкою та обкаткою алюмінієвим ковпачком.

Згідно з суттю технічного рішення, лікарський засіб у лікарській формі для парентерального введення у первинній пакувальній одиниці може бути запакований у вторинну пакувальну одиницю з буклетом інструкції по застосуванню лікарського засобу всередині вторинної пакувальної одиниці. Може застосовуватися будь-яка прийнятна у галузі фармацевтики вторинна пакувальна одиниця. Особливо придатною є така вторинна пакувальна одиниця, як картонна коробка.

Готовий лікарський засіб за технічним рішенням, що містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для парентерального введення має ряд суттєвих переваг. Наприклад, за допомогою технологічної операції розчинення активного фармацевтичного інгредієнта в розчиннику вдається досягти високого ступеня рівномірності розподілення хімічної сполуки структурної формули (1) у лікарському засобі для парентерального введення у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням. Крім того, лікарський засіб для парентерального введення всмоктується та діє дуже швидко. Крім того, на лікарський засіб для парентерального введення не впливає руйнівна дія ферментів шлунково-кишкового тракту та печінки. Крім того, лікарський засіб для парентерального введення не впливає на органи смаку та нюху, а також не має подразнювальної дії на шлунково-кишковий тракт. Крім того, лікарський засіб для парентерального введення можна вводити особі, яка знаходиться у несвідомому стані. Таким чином, готовий лікарський засіб за технічним рішенням, який містить дві пакувальні одиниці та одиниці лікарської форми лікарського засобу для парентерального введення є зручним та простим при застосуванні для конкретної потреби, наприклад, для забезпечення анестетичної та анальгетичної дії для пацієнта під час / після хірургічного втручання, коли він знаходиться у несвідомому стані; сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, оскільки застосування готового лікарського засобу не має специфічного негативного впливу на органи смаку, нюху та шлунково-кишкового тракту; характеризується оптимальними фізичними властивостями, а саме

волого- та повітронепроникністю, та термінами зберігання за рахунок застосування у складі готового лікарського засобу оптимальної кількості та оптимального типу пакувальних одиниць.

Лікарський засіб для перорального введення

Лікарський засіб у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт хімічну сполуку структурної формули (1), може бути виконаний в дозованій або недозованій лікарській формі для перорального введення та являє собою одиниці лікарської форми для перорального введення.

Лікарський засіб для перорального введення може являти собою таблетку, капсулу, пігулку, болус, ледяник, драже, порошок, диск, каплету, гранулу, пелету.

У складі лікарського засобу в лікарській формі для перорального введення можуть застосовуватися такі широко відомі у галузі фармацевтики допоміжні речовини, як формоутворювальні речовини, змащувальні речовини, ковзні речовини, зв'язуючі речовини, дезінтегратори, поверхнево-активні речовини, консерванти, смако-ароматичні добавки, підсолоджувачі тощо.

Як формоутворювальні речовини можуть застосовуватися мікрокристалічна целюлоза, цукри, крохмалі, прежелатинізований крохмаль, карбонат кальцію, сульфат кальцію, декстрати, декстрин, декстро́за, основні фосфати кальцію, каолін, карбонат магнію, оксид магнію, мальтодекстрин, манітол, поліметакрилати, хлорид натрію, хлорид калію, сорбітом, тальк тощо.

Як змащувальні речовини можуть застосовуватися стеарат магнію, стеарат кальцію, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, гідрогенізовані рослинні олії, мінеральні масла, поліетиленгліколі, натрію бензоат, лаурилсульфат натрію, натрію стеарилфумарат, стеаринова кислота, тальк, стеарат цинку тощо.

Як ковзні речовини можуть застосовуватися колоїдний силікат натрію, трисилікат натрію, похідні целюлози, порошкова целюлоза, крохмалі, тальк, основні фосфати кальцію тощо.

Як зв'язуючі речовини можуть застосовуватися трагакант, альгінова кислота, карбомери, похідні целюлози, декстрин, желатин, гуарова камедь, гідрогенізовані рослинні олії, цукри, алюмосилікати, мальтодекстрин, поліметакрилати, повідони, прежелатинізований крохмаль, альгінат натрію, крохмалі, (мет)акрилові полімери, поліетиленгліколі тощо.

Як дезінтегратори можуть застосовуватися альгінова кислота, альгінат натрію, похідні целюлози, колоїдний диоксид кремнію, натрію кроскармелоза, кросповідон, гуарова камедь, алюмосилікати, полакрилін калію, прежелатинізований крохмаль, крохмалі, карбоксиметилкрохмаль натрію тощо.

Як поверхнево-активні речовини можуть застосовуватися будь-які прийнятні у галузі фармацевтики катіонні, аніонні або неіоногенні поверхнево-активні речовини.

Як консерванти можуть застосовуватися спирти, бензоат натрію, бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроанізол, етилендіамін тетраоцтової кислоти тощо.

Як смако-ароматичні добавки та посилювачі смаку та аромату можуть застосовуватися мальтол, ванілін, етилванілін, ментол, лимонна кислота, фумарола кислота, етилмальтол, винна кислота, а також готові комерційно доступні смако-ароматичні добавки.

Як підсолоджувачі можуть застосовуватися сорбітом, сахарин, сахарин натрію, сахароза, аспартам, фруктоза, манітол, інвертний цукор, а також готові комерційно доступні підсолоджувачі.

Особливо придатною лікарською формою для перорального введення лікарського засобу є таблетка та /або капсула.

Лікарські засоби в лікарській формі для перорального введення можуть бути запаковані у будь-яку прийнятну в галузі фармацевтики первинну пакувальну одиницю. Прийнятною первинною пакувальною одиницею може бути конвалюта, флакон, склянка, пробірка, пенал, банка, чарункова пакувальна одиниця тощо. Прийнятну первинну пакувальну одиницю можуть виготовляти з фармацевтично прийнятних матеріалів, а саме паперу, картону, скла, полімерних матеріалів, наприклад, целофану, поліетилену, полістиролу, поліпропілену, їх комбінації, металів тощо.

Особливо придатною для зберігання одиниць лікарських форм лікарського засобу для перорального введення є первинна чарункова контурна пакувальна одиниця. Первинну чарункову контурну пакувальну одиницю виготовляють з прийнятних у фармацевтиці матеріалів для забезпечення ефективного зберігання лікарського засобу в лікарській формі для перорального введення протягом усього заявленого терміну зберігання. Для виготовлення первинної чарункової контурної пакувальної одиниці можуть застосовуватися такі прийнятні у фармацевтичній промисловості матеріали, як алюміній та полімерні матеріали, які забезпечують вологонепроникність та повітронепроникність, а сама первинна чарункова контурна пакувальна одиниця при цьому є герметичною та ізолює лікарський засіб за технічним рішенням від контакту із зовнішнім середовищем.

Згідно суті технічного рішення, лікарський засіб у лікарській формі для перорального введення у первинній пакувальній одиниці може бути запакований у вторинну пакувальну одиницю з інструкцією всередині вторинної пакувальної одиниці. Може застосовуватися будь-яка прийнятна у галузі фармацевтики вторинна пакувальна одиниця. Особливо придатною є така вторинна пакувальна одиниця, як картонна коробка.

Готовий лікарський засіб за технічним рішенням, що містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для перорального введення має ряд переваг, а саме готовий лікарський засіб є простим, стійким та компактним у зберіганні та транспортуванні, простим при прийомі всередину, а сам прийом не супроводжується неприємними або болісними відчуттями для пацієнта. Таким чином, готовий лікарський засіб за технічним рішенням, який містить дві пакувальні одиниці та одиниці лікарської форми лікарського засобу для перорального введення, переважно у лікарській формі таблетки або капсули, є зручним та простим при застосуванні всередину, сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, оскільки застосування готового лікарського засобу не має специфічних вимог щодо умов та місця застосування; характеризується оптимальними фізичними властивостями, а саме волого- та повітронепроникністю, та термінами зберігання за рахунок застосування у складі готового лікарського засобу оптимальної кількості та оптимального типу пакувальних одиниць.

Лікарський засіб для трансдермального введення

Лікарський засіб у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт хімічну сполуку структурної формули (1), може бути виконаний в лікарській формі для трансдермального введення та являє собою одиниці лікарської форми для трансдермального введення, такі як трансдермальний пластир.

Лікарський засіб у лікарській формі для трансдермального введення може являє собою резервуар з хімічною сполукою структурної формули (1), закріплений на зовнішній стороні покрівного шару, а на внутрішній стороні покрівного шару, призначений для аплікації на шкіру, закріплено антиадгезійне покриття, яке знімають перед застосуванням.

Резервуар може містити хімічну сполуку структурної формули (1), формоутворювальні речовини, посилювачі проникності, стабілізатори, пластифікатори, речовини, які надають клейкості, гелеутворювачі, барвники, пігменти тощо.

Як формоутворювальні речовини можуть застосовуватися полімерні матеріали, а саме поліолефіни, акрилонітрили, поліетилени, полііміди, поліетилентерефталат, поліуретани, сополімеривазаних полімерів тощо.

На внутрішню сторону покрівного шару нанесено адгезивне покриття для забезпечення прийняттого контакту трансдермального пластирю зі шкірою. Адгезивне покриття може бути виконано з поліакрилатів, стиролу, полісилоксанів, поліізобутилену, різноманітних блок-співполімерів тощо.

Трансдермальний пластир може бути запакований у будь-яку прийнятну первинну пакувальну одиницю, яку виготовляють з будь-якого прийнятного у фармацевтичній промисловості матеріалу, а саме паперу, картону, полімерних матеріалів тощо. Особливо придатною первинною пакувальною одиницею є плоский запаяний, герметичний пакет, конверт, тощо, виготовлений з полімерних матеріалів.

Трансдермальний пластир у первинній пакувальній одиниці може бути запакований у вторинну пакувальну одиницю з інструкцією всередині вторинної пакувальної одиниці. Може застосовуватися будь-яка прийнятна у галузі фармацевтики вторинна пакувальна одиниця. Особливо придатною є така вторинна пакувальна одиниця як картонна коробка.

Готовий лікарський засіб за технічним рішенням, який містить дві пакувальні одиниці та одиниці лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення має ряд переваг, а саме є зручним та простим при транспортуванні та застосуванні, оскільки плоска форма, компактність та відсутність крихких пакувальних одиниць у такому готовому лікарському засобі є максимально оптимальними для транспортування та зберігання, крім того, ймовірність пошкодження готового лікарського засобу під час транспортування та зберігання є максимально низькою; сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, оскільки застосування готового лікарського засобу не має специфічних вимог щодо умов та місця застосування, а саме застосування не супроводжується неприємними або болісними відчуттями для пацієнта та може бути застосований для пацієнтів, що мають проблему з проковтуванням таблеток або капсул; характеризується оптимальними фізичними властивостями, а саме волого- та повітронепроникністю, та термінами зберігання за рахунок застосування у складі готового лікарського засобу оптимальної кількості та оптимального типу пакувальних одиниць. Крім того, готовий лікарський засіб, який містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для

трансдермального введення є найбільш прийнятним вибором для педіатричної хірургічної практики.

Відомості, що potwierджують можливість здійснення технічного рішення

Приклад 1

Етап 1. В реактор завантажують 80 кг води для ін'єкцій. 91,2 г хімічної сполуки структурної формули (1) розчиняють у 1 кг воді для ін'єкцій, і отриманий розчин завантажують у реактор з водою для ін'єкцій. Вміст реактора перемішують доки вся тверда фаза не розчиниться. До вмісту реактора додають лимонну кислоту поки рН вмісту реактора не досягне $3,0 \pm 0,2$. Отриманий розчин містить 1 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1).

Етап 2. Отриманий на Етапі 1 розчин фільтрують крізь стерилізуючий мембранний фільтр у стерильну ємність.

Етап 3. На автоматичній лінії фасування 2 мл отриманого на Етапі 2 розчину фасують у скляні ампули.

Етап 4. Скляні ампули поміщають в автоклав та стерилізують при температурі 121°C та тиску 1,1 атм протягом 2 год.

Етап 5. Після стерилізації скляні ампули по 5 штук запаковують у блістер на блістерній машині. По 2 блістери запаковують у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню готового лікарського засобу.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 2 штуки, всередині якого міститься одиниця лікарської форми лікарського засобу - скляна прозора ампула, у кількості 5 штук, яка містить лікарський засіб для парентерального введення, а саме розчин для ін'єкцій, який містить 1 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини (воду для ін'єкцій та лимонну кислоту).

Приклад 2

Етап 1. В реактор завантажують 80 кг води для ін'єкцій. 182,5 г хімічної сполуки структурної формули (1) розчиняють у 1 кг воді для ін'єкцій, і отриманий розчин завантажують у реактор з водою для ін'єкцій. Вміст реактора перемішують доки вся тверда фаза не розчиниться. До вмісту реактора додають лимонну кислоту поки рН вмісту реактора не досягне $3,0 \pm 0,2$. Отриманий розчин містить 2 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1).

Етап 2. Отриманий на Етапі 1 розчин фільтрують крізь стерилізуючий мембранний фільтр у стерильну ємність.

Етап 3. На автоматичній лінії фасування 2 мл отриманого на Етапі 2 розчину фасують у скляні флакони. Укупорені та обкатані скляні флакони поміщають в автоклав та стерилізують при температурі 121°C та тиску 1,1 атм протягом 2 год.

Етап 4. Після стерилізації скляні флакони по 5 штук запаковують у блістер на блістерній машині. По 1 блістеру запаковують у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 1 штуки, всередині якого міститься одиниця лікарської форми лікарського засобу - скляний прозорий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, у кількості 5 штук, який містить лікарський засіб для парентерального введення, а саме розчин для ін'єкцій, який містить 2 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини (воду для ін'єкцій та лимонну кислоту).

Приклад 3

Етап 1. В реактор завантажують 54 кг води для ін'єкцій. 311,0 г хімічної сполуки структурної формули (1) розчиняють у 1 кг воді для ін'єкцій, і отриманий розчин завантажують у реактор з водою для ін'єкцій. Вміст реактора перемішують доки вся тверда фаза не розчиниться. До вмісту реактора додають лимонну кислоту поки рН вмісту реактора не досягне $3,0 \pm 0,2$. Отриманий розчин містить 5 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1).

Етап 2. Отриманий на Етапі 1 розчин фільтрують крізь стерилізуючий мембранний фільтр у стерильну ємність.

Етап 3. На автоматичній лінії фасування 2 мл отриманого на Етапі 2 розчину фасують у пластмасові флакони. Укупорені та обкатані скляні флакони поміщають в автоклав та стерилізують при температурі 121°C та тиску 1,1 атм протягом 2 год.

Етап 4. Після стерилізації пластмасові флакони по 5 штук запаковують у блістер на блістерній машині. По 2 блістери запаковують у картонну коробку з інструкцією.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 2 штуки, всередині якого міститься одиниця лікарської форми лікарського

засобу- пластмасовий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, у кількості 5 штук, який містить лікарський засіб для парентерального введення, а саме розчин для ін'єкцій, який містить 5 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини (воду для ін'єкцій та лимонну кислоту).

5 Приклад 4

Етап 1. В реактор завантажують 63 кг води для ін'єкцій. У реактор при перемішуванні завантажують 1,24 кг гліцину і перемішують вміст реактора до повного розчинення гліцину. До вмісту реактора додають сірчану кислоту доки рН вмісту реактора не досягне $3,25 \pm 0,25$. 91,2 г хімічної сполуки структурної формули (1) розчиняють у 1 кг води для ін'єкцій, і отриманий розчин завантажують у реактор з розчином гліцину. Вміст реактора перемішують доки вся тверда фаза не розчиниться. До вмісту реактора додають сірчану кислоту поки рН вмісту реактора не досягне $3,0 \pm 0,2$. В реактор з отриманим розчином завантажують воду для ін'єкцій доки загальний об'єм отриманого розчину не досягне 82,5 л. Отриманий розчин містить 1 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1).

15 Етап 2. Отриманий на Етапі 1 розчин фільтрують крізь стерилізуючий мембранний фільтр у стерильну ємність.

Етап 3. На автоматичній лінії фасування 1 мл отриманого на Етапі 2 розчину фасують у скляні флакон. Скляні флакони нещільно закривають і поміщають у ліофілізатор. Флакони ліофілізують впродовж 14 годин, повільно піднімаючи температуру від -45°C до $+40^{\circ}\text{C}$.

20 Етап 4. Після ліофілізації скляні флакони щільно закривають резиновими пробками, алюмінієвою кришкою та запаковують по 5 штук у блістер, по 1 блістеру у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 1 штука, всередині якого міститься одиниця лікарської форми лікарського засобу - 4мл-ий скляний прозорий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, у кількості 5 штук, який містить лікарський засіб для парентерального введення, а саме ліофілізований порошок для отримання розчину для ін'єкцій, який містить 1 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини (воду для ін'єкцій, гліцин та лимонну кислоту).

30 Приклад 5

Етап 1. В реактор завантажують 63 кг води для ін'єкцій. У реактор при перемішуванні завантажують 1,24 кг гліцину і перемішують вміст реактора до повного розчинення гліцину. До вмісту реактора додають сірчану кислоту доки рН вмісту реактора не досягне $3,25 \pm 0,25$. 182,5 г хімічної сполуки структурної формули (1) розчиняють у 1 кг води для ін'єкцій, і отриманий розчин завантажують у реактор з розчином гліцину. Вміст реактора перемішують доки вся тверда фаза не розчиниться. До вмісту реактора додають сірчану кислоту поки рН вмісту реактора не досягне $3,0 \pm 0,2$. В реактор з отриманим розчином завантажують воду для ін'єкцій доки загальний об'єм отриманого розчину не досягне 82,5 л. Отриманий розчин містить 2 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1).

40 Етап 2. Отриманий на Етапі 1 розчин фільтрують крізь стерилізуючий мембранний фільтр у стерильну ємність.

Етап 3. На автоматичній лінії фасування 1 мл отриманого на Етапі 2 розчину фасують у пластмасові флакон. Пластмасові флакони нещільно закривають і поміщають у ліофілізатор. Флакони ліофілізують впродовж 14 годин, повільно піднімаючи температуру від -45°C до $+40^{\circ}\text{C}$.

Етап 4. Після ліофілізації пластмасові флакони щільно закривають резиновими пробками, обкатують алюмінієвою кришкою та запаковують по 5 штук у блістер, по 2 блістери у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню.

50 Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 2 штуки, всередині якого міститься одиниця лікарської форми лікарського засобу - 4мл-ий скляний прозорий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, у кількості 5 штук, який містить лікарський засіб для парентерального введення, а саме ліофілізований порошок для отримання розчину для ін'єкцій, який містить 2 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини (воду для ін'єкцій, гліцин та лимонну кислоту).

55 Приклад 6

60 Етап 1. В реактор завантажують 44 кг води для ін'єкцій. У реактор при перемішуванні завантажують 0,84 кг гліцину і перемішують вміст реактора до повного розчинення гліцину. До

вмісту реактора додають сірчану кислоту доки рН вмісту реактора не досягне $3,25 \pm 0,25$. 311,0 г хімічної сполуки структурної формули (1) розчиняють у 1 кг води для ін'єкцій, і отриманий розчин завантажують у реактор з розчином гліцину. Вміст реактора перемішують доки вся тверда фаза не розчиниться. До вмісту реактора додають сірчану кислоту поки рН вмісту реактора не досягне $3,0 \pm 0,2$. В реактор з отриманим розчином завантажують воду для ін'єкцій доки загальний об'єм отриманого розчину не досягне 56,0 л. Отриманий розчин містить 5 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1).

Етап 2. Отриманий на Етапі 1 розчин фільтрують крізь стерилізуючий мембранний фільтр у стерильну ємність.

Етап 3. На автоматичній лінії фасування 1 мл отриманого на Етапі 2 розчину фасують у скляні флакони. Скляні флакони нещільно закривають і поміщають у ліофілізатор. Флакони ліофілізують впродовж 14 годин, повільно піднімаючи температуру від -45°C до $+40^{\circ}\text{C}$.

Етап 4. Після ліофілізації скляні флакони щільно закривають резиновими пробками, обкатують алюмінієвою кришкою та запаковують по 5 штук у блістер та по 2 блістери у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер, у кількості 2 штуки, всередині якого міститься одиниця лікарської форми лікарського засобу - 4мл-ий скляний прозорий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, у кількості 5 штук, який містить лікарський засіб для парентерального введення, а саме ліофілізований порошок для отримання розчину для ін'єкцій, який містить 5 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини (воду для ін'єкцій, гліцин та лимонну кислоту).

Приклад 7

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, хімічну сполуку структурної формули (1), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш. Кукурудзяний крохмаль для приготування крохмальної пасти просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 10,2 кг, кукурудзяний крохмаль - 7,6 кг, пропілгалат - 0,003 кг, та динатрію едетат - 0,003 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10,0 хв на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (8 кг) нагрівають до 90°C в ємності для приготування пасти, оснащений нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (2,170 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність з водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність з нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність з нержавіючої сталі і охолоджують до 37°C .

Етап 4. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному у змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин.

Етап 5. Підсушування. Вологі гранули, отримані на етапі 4, переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65°C .

Етап 6. Подрібнення та просіювання. Всі висушені гранули, отримані на етапі 5, просіюють крізь сито 12 меш Гранули, які не пройшли крізь сито подрібнюють у

млині, оснащеному решетом з розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш.

Етап 7. Сушіння. Матеріал, отриманий на етапі 6, сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту води не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65°C , на виході - 38°C , тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 8. Приготування розчину для покриття гранул. У реактор завантажують 3,2 кг води, 0,2 кг хімічної сполуки структурної формули (1) та 0,27 кг поліетиленгліколю і перемішують протягом 5 хв до отримання однорідного розчину.

Етап 9. Покриття гранул. Гранули, отримані на Етапі 7, завантажують у дріжевий барабан. У дріжевий барабан вприскують розчин, отриманий на Етапі 8. Гранули перемішують протягом 30 хв до повного розподілення розчину по поверхні гранул. Через 30 хв у дріжевий барабан завантажують 2,8 кг стеарату магнію, і гранули перемішують 30 хв до повного розподілення стеарату магнію по поверхні гранул.

Етап 10. Таблетування. Отриманий на етапі 9 матеріал таблетують згідно технологічного регламенту на автоматичній лінії таблетування

Етап 11. Пакування. Отримані таблетки запаковують по 10 штук в 1 блістер типу Alu/Alu за допомогою блістерної машини. Кожен блістер містить 10 чарунок, розташованих у два ряди. Блістери з лікарським засобом упаковують в картонні коробки по 3 блістери в кожній коробці, разом з буклетом інструкції по використанню лікарського засобу.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер типу Alu/Alu, у кількості 3 штуки, який містить одиницю лікарської форми лікарського засобу для перорального введення, а саме таблетку, у кількості 10 штук, яка містить 1 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини.

Приклад 8

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, хімічну сполуку структурної формули (1), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш. Кукурудзяний крохмаль для приготування крохмальної пасти просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 10,2 кг, кукурудзяний крохмаль - 7,6 кг, пропілгалат - 0,003 кг, та динатрію едетат - 0,003 кг переносять у високошвидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10,0 хв на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (8 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащених нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (2,170 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність з водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність з нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність з нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

Етап 4. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин.

Етап 5. Підсушування. Вологі гранули, отримані на етапі 4, переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С.

Етап 6. Подрібнення та просіювання. Всі висушені гранули, отримані на етапі 5, просіюють крізь сито 12 меш. Гранули, які не пройшли крізь сито подрібнюють у млині, оснащеному решетом з розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш.

Етап 7. Сушіння. Матеріал, отриманий на етапі 6, сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту вологи не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 8. Приготування розчину для покриття гранул. У реактор завантажують 3,2 кг води, 0,4 кг хімічної сполуки структурної формули (1) та 0,27 кг поліетиленгліколю і перемішують протягом 5 хв до отримання однорідного розчину.

Етап 9. Покриття гранул. Гранули, отримані на Етапі 7, завантажують у дріжевий барабан. У дріжевий барабан впорскують розчин, отриманий на Етапі 8. Гранули перемішують протягом 30 хв до повного розподілення розчину по поверхні гранул. Через 30 хв у дріжевий барабан завантажують 2,8 кг стеарату магнію, і гранули перемішують 30 хв до повного розподілення стеарату магнію по поверхні гранул.

Етап 10. Таблетування. Отриманий на етапі 9 матеріал таблетують згідно технологічного регламенту на автоматичні лінії таблетування.

Етап 11. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність з нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг), очищений тальк (0,10 кг) та діоксид титану (0,24 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин до отримання однорідного розчину.

Етап 12. Покриття таблеток оболонкою. У високо швидкісний змішувач-гранулятор завантажують ядра таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин, отриманий на етапі 11. Перемішування триває 10 хвилин до досягнення повного та рівномірного покриття ядер таблеток оболонками.

Етап 13. Пакування. Отримані таблетки запаковують по 10 штук в 1 блістер типу Alu/PVC за допомогою блістерної машини. Кожен блістер містить 10 чарунок, розташованих у два ряди. Блістери з лікарським засобом упаковують в картонні коробки по 2 блістери в кожній коробці, разом з буклетом інструкції по використанню лікарського засобу.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер типу Alu/PVC, у кількості 2 штуки, який містить одиницю лікарської форми лікарського

засобу для перорального введення, а саме таблетку, у кількості 10 штук, яка містить 2 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини.

Приклад 9

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш хімічну сполуку структурної формули (1), магнію стеарат та очищений тальк просіюють до повного проходження крізь сито 60 меш. Кукурудзяний крохмаль для приготування крохмальної пасти просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш.

Етап 2. Сухе змішування. Просіяні лактози моногідрат - 10,2 кг, кукурудзяний крохмаль - 7,6 кг, пропілгалат - 0,003 кг, та динатрію едетат - 0,003 кг переносять у високо швидкісний змішувач-гранулятор і перемішують протягом 10,0 хв на повільних обертах.

Етап 3. Приготування крохмальної пасти. Очищену воду (8 кг) нагрівають до 90 °С в ємності для приготування пасти, оснащений нагрівальним кожухом. Кукурудзяний крохмаль (2,170 кг) просіюють крізь сито 60 меш у ємність з водою для приготування пасти і перемішують протягом 2 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отриману суспензію фільтрують крізь нейлонову тканину 120 меш у чисту ємність з нержавіючої сталі. Суспензію переносять в чисту ємність з нержавіючої сталі і охолоджують до 37 °С.

Етап 4. Пасту, отриману на етапі 3, додають до суміші, отриманої на етапі 2, у високо швидкісному у змішувачі-грануляторі та перемішують протягом 10 хвилин.

Етап 5. Підсушування. Вологі гранули, отримані на етапі 4, переносять у сушарку із псевдозрідженим шаром і сушать протягом 30 хвилин при 65 °С.

Етап 6. Подрібнення та просіювання. Всі висушені гранули, отримані на етапі 5, просіюють крізь сито 12 меш. Гранули, які не пройшли крізь сито подрібнюють у млині, оснащеному решетом з розміром чарунок 1,0 мм, після чого гранули пропускають крізь просіювальну машину із ситом 12 меш. Цю операцію повторюють, доки всі гранули не пройдуть крізь сито 12 меш.

Етап 7. Сушіння. Матеріал, отриманий на етапі 6, сушать у сушарці із псевдозрідженим шаром до залишкового вмісту води не більше 3 % мас. Температура на вході в сушарку - 65 °С, на виході - 38 °С, тривалість сушіння - 30 хвилин.

Етап 8. Приготування розчину для покриття гранул. У реактор завантажують 3,2 кг води, 1,0 кг хімічної сполуки структурної формули (1) та 0,27 кг поліетиленгліколю і перемішують протягом 5 хв до отримання однорідного розчину.

Етап 9. Покриття гранул. Гранули, отримані на Етапі 7, завантажують у дріжевий барабан. У дріжевий барабан впорскують розчин, отриманий на Етапі 8. Гранули перемішують протягом 30 хв до повного розподілення розчину по поверхні гранул. Через 30 хв у дріжевий барабан завантажують 5,3 кг стеарату магнію, і гранули перемішують 30 хв до повного розподілення стеарату магнію по поверхні гранул.

Етап 10. Таблетування. Отриманий на етапі 9 матеріал таблетують згідно технологічного регламенту на автоматичні лінії таблетування.

Етап 11. Приготування розчину для покриття таблеток. У ємність з нержавіючої сталі наливають очищену воду (35,0 кг), при перемішуванні додають гідроксипропілметилцелюлозу (0,36 кг), поліетиленгліколь PEG 6000 (0,10 кг), очищений тальк (0,10 кг) та діоксид титану (0,24 кг). Суміш перемішують протягом 20 хвилин до отримання однорідного розчину.

Етап 12. Покриття таблеток оболонкою. У високошвидкісний змішувач - гранулятор завантажують ядра таблеток і при постійному перемішуванні на невеликих обертах додають розчин, отриманий на етапі 11. Перемішування триває 10 хвилин до досягнення повного та рівномірного покриття ядер таблеток оболонками.

Етап 13. Пакування. Отримані таблетки запаковують по 10 штук в 1 блістер типу Alu/Alu за допомогою блістерної машини. Кожен блістер містить 10 чарунок, розташованих у два ряди. Блістери з лікарським засобом упаковують в картонні коробки по 1 блістеру в кожній коробці, разом з буклетом інструкції по використанню лікарського засобу.

Таким чином, отриманий готовий лікарський засіб містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції та інша пакувальна одиниця - блістер типу Alu/Alu, у кількості 1 штука, який містить одиницю лікарської форми лікарського засобу для перорального введення, а саме таблетку, у кількості 10 штук, яка містить 5 мг хімічної сполуки структурної формули (1) та допоміжні речовини.

Приклад 10

У реактор, обладнаний мішалкою, завантажують 640 г етилацетату. В етилацетат завантажують 500 г поліакрилатного клею, 10 г гліцерилмонолаурату і перемішують до повного розчинення. Після повного розчинення у реактор завантажують 20,4 г хімічної сполуки структурної формули (1) і перемішують до отримання однорідного розчину.

Отриманий розчин через форсунку подається на автоматичну полімерну сітчасту стрічку, яка рухається у сушарку. У сушарці розчин знаходиться доки не випариться етилацетат та не утвориться пластикна стрічка, яка є резервуаром у складі трансдермального пластирю.

Отриману пластикну стрічку наносять на стрічку антиадгезивного покриття, яке являє собою поліефірну плівку, покриту силіконом.

На автоматичній лінії нарізки стрічку нарізають на окремі трансдермальні пластирі. Кожен трансдермальний пластир запаковують у індивідуальну первинну полімерну пакувальну одиницю, а саме запаятий герметичний пакет, по 5 пластирів у пакетах запаковують у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню лікарського засобу.

Отже, готовий лікарський засіб за технічним рішенням містить одну пакувальну одиницю - картонну коробку, всередині якої знаходиться буклет інструкції по застосуванню готового лікарського засобу та інша пакувальна одиниця - запаятий герметичний полімерний пакет, у кількості 5 штук, який містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення, а саме трансдермальний пластир, резервуар якого має товщину 0,045 мм та містить 0,35 мг/см² хімічної сполуки структурної формули (1).

Приклади 11

Було проведено дослідження за участі 30 пацієнтів віком від 18 до 70 років, у яких були діагностовані тяжкі системні захворювання, які підлягали плановому хірургічному втручанню з очікуваною тривалістю хірургічного втручання більше 60 хвилин.

Всі пацієнти були рандомізовані у чотири групи. Для першої групи застосовували готовий лікарський засіб у дозі 1 г/кг хімічної сполуки структурної формули (1) внутрішньовенно з наступною інфузією зі швидкістю 0,25 мг/кг*хв з додатковим внутрішньовенним введенням пропофолу 0,5-1,0 мг/кг та наступною інфузією пропофолу зі швидкістю 0,75 мг/кг*хв. Для другої групи застосовували готовий лікарський засіб у дозі 1 г/кг хімічної сполуки структурної формули (1) внутрішньовенно з наступною інфузією зі швидкістю 0,25 мг/кг*хв з додатковою внутрішньовенною ін'єкцією пропофолом 0,5-1,0 мг/кг та застосуванням інгалаційного севофлурану. Для третьої групи застосовували 3 г/кг фентанілу внутрішньовенно з наступною інфузією за швидкістю 0,05 мг/кг*хв. з додатковим внутрішньовенним введенням пропофолу 0,5-1,0 мг/кг та наступною інфузією пропофолу зі швидкістю 0,75 мг/кг*хв. Для четвертої групи застосовували 3 г/кг фентанілу внутрішньовенно з наступною інфузією за швидкістю 0,05 мг/кг*хв. з додатковим внутрішньовенним введенням пропофолу 0,5-1,0 мг/кг та застосування інгалаційного севофлурану. В першій та третій групі застосовували додаткову анестезію 2 г метамізолу внутрішньовенно та 100 мг трамадолу внутрішньовенно за 30 хвилин до закриття шкіри.

Гемодинамічні показники контролювали кожні 5 хвилин. Час відновлення після операції вимірювали за моменту закінчення інфузії лікарських засобів. Седацію, больові відчуття та дискомфорт оцінювали за стандартизованими 4-бальними шкалами.

Результати дослідження показують, що час реагування на вербальні команди (5,22±1,98 хв для першої/ другої групи проти 6,77±2,33 хв для третьої/ четвертої групи), час до відновлення самостійного дихання, нормальної частоти дихання та екстубації трахеї (150±177 с для першої/ другої групи проти 154±216 с для третьої / четвертої групи) є коротшим для груп, яким вводили лікарський засіб за технічним рішенням. Особи першої та другої групи також показали краще відновлення психомоторної та психометричної функції між 5 та 60 хвилинами після операції.

Отже, готовий лікарський засіб за технічним рішенням є ефективним та безпечним, оскільки забезпечує задовільну інтраопераційну аналгезію без негативного впливу на виліковування, а також швидкий вихід з анестезії порівняно з фентанілом.

Приклад 12

Було проведено відкрите рандомізоване дослідження за участі 10 здорових добровольців чоловічої статі по визначенню дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки готового лікарського засобу за технічним рішенням.

Учасників було рандомізовано у дві групи. Для першої застосовували готовий лікарський засіб за технічним рішенням, для другої застосовували готовий лікарський засіб, який як активний фармацевтичний інгредієнт містив альфентаніл. Визначення концентрації лікарських засобів проводили на зразках артеріальної крові. Для визначення ефекту від використання готового лікарського засобу застосовували електроенцефалограму. Фармакокінетичні властивості були охарактеризовані за допомогою аналізу моментів, популяційного аналізу за допомогою нелінійної моделі зі змішаними ефектами та комп'ютерного моделювання залежного від тривалості інфузії часу напіввиведення.

Обидва досліджені готові лікарські засоби мають схожі фармакокінетичні властивості, а саме стаціонарне розподілення (VD(ss)) активного фармацевтичного інгредієнту в організмі,

однак кліренс (CL_c) активного фармацевтичного інгредієнту значно суттєво більший. Фармакокінетичні параметри для хімічної сполуки структурної формули (1) наступні: CL_c-2,9 л/хв., VD_{ss}-21,81, кінцевий період напіввиведення -35,1 хв. Фармакокінетичні параметри для альфентанілу наступні: CL_c-0,36 л/хв., VD_{ss}-34,11, кінцевий період напіввиведення - 94,5 хв.

5 Також активні фармацевтичні інгредієнти схожі з точки зору часу, необхідного для досягнення рівноваги концентрації у крові та в місці дії. про що свідчить T_{(1/2)k(e0)}, який становить 0,75 хв для хімічної сполуки структурної формули (1) та 0,96 хв для альфентанілу. Однак, готовий лікарський засіб за технічним рішенням є суттєво більш ефективним за готовий лікарський засіб, який містить альсрентаніл, про що свідчить те, що 50 % максимального ефекту

10 досягається при введенні готових лікарських засобів у дозі 19,9 мг/мл хімічної сполуки структурної формули (1) або 375,9 мг/мл альфентанілу.
Отже, готовий лікарський засіб є більш ефективним порівняно з готовим лікарським засобом, який містить альфентаніл, оскільки високий кліренс хімічної сполуки структурної формули (1) разом з його невеликим стаціонарним розподіленням призводить до швидкого зменшення концентрації хімічної сполуки структурної формули (1) в крові особи після закінчення інфузії. Разом з цим, готовий лікарський засіб за технічним рішенням є суттєво більш ефективним за готовий лікарський засіб, який містить альфентаніл.

Технічний результат, що досягається при використанні засобу за технічним рішенням:

20 Готовий лікарський засіб за технічним рішенням є зручними та простим при застосуванні для конкретних потреб за рахунок заявленого асортименту одиниць лікарських форм лікарського засобу у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням. Наприклад, для лікування больового синдрому, або у педіатричній хірургічній практиці доцільно застосовувати готовий лікарський засіб за технічним рішенням, що містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для перорального введення, а для анестезії - готовий лікарський засіб за

25 технічним рішенням, що містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для парентерального введення. Для усунення постійного або тривалого болю помірного або слабого ступеню доцільно застосовувати готовий лікарський засіб, який містить одиниці лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення.

30 Готовий лікарський засіб за технічним рішенням сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, оскільки заявлений асортимент одиниць лікарських форм лікарського засобу дозволяє обрати пацієнту або лікарю найбільш оптимальну лікарську форму.
Готовий лікарський засіб за технічним рішенням характеризуються оптимальними фізичними властивостями і терміном зберігання за рахунок забезпечення герметичності, повітро- та вологонепроникності готового лікарського засобу, а також попередження випадкового механічного пошкодження таких пакувальних одиниць, як скляні пакувальні

35 одиниці, завдяки заявленому типу та кількості пакувальних одиниць у готовому лікарському засобі.
Готовий лікарський засіб за технічним рішенням характеризуються більш швидким початком дії а також відновленням організму після медичної процедури за рахунок наявності у складі

40 готового лікарського засобу хімічної сполуки структурної формули (1).

Готовий лікарський засіб за технічним рішенням є ефективним та безпечним, , тобто має дуже швидко анестезувальну, аналгетичну та седативну дію, а також дуже швидке відновлення після хірургічного втручання порівняно з відомими лікарськими засобами. Метаболізм хімічної сполуки структурної формули (1) у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням з утворенням неактивних метаболітів дозволяє успішно застосовувати готовий лікарський засіб за технічним рішенням і для пацієнтів з хворобами печінки та нирок. Також фармакокінетичні властивості хімічної сполуки структурної формули (1) у складі готового лікарського засобу за технічним рішенням не залежать загальної маси тіла пацієнта, в лише від сухої маси тіла, що знижує ймовірність розвитку побічних ефектів при застосуванні великих доз готового

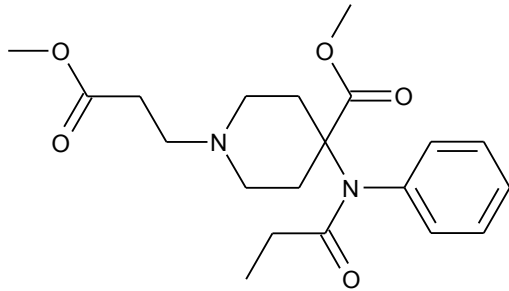
50 лікарського засобу за технічним рішенням.
Наведений асортимент одиниць лікарських форм, які можуть міститись у готовому лікарському засобі за технічним рішенням, успішно запобігає нецільовому використанню або зловживанню готовим лікарським засобом за технічним рішенням, оскільки створено можливість застосовувати оптимальні одиниці лікарської форми у складі готового лікарського засобу за

55 технічним рішенням для конкретної потреби.

Зручність.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Готовий лікарський засіб анестетичної та анальгетичної дії, який містить щонайменше одну пакувальну одиницю, з розміщеною в ній принаймні однією одиницею лікарської форми лікарського засобу, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, який **відрізняється** тим, що лікарський засіб як активний фармацевтичний інгредієнт містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



, (1)

причому пакувальна одиниця виготовлена з вологонепроникного та повітронепроникного пакувального матеріалу, та пакувальна одиниця є герметизованою та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

2. Готовий лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікарський засіб як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить формоутворювальну речовину, зв'язуючий агент, змащувальний агент, дезінтегратор, ковзний агент, антиоксидант, консервант, хелатуючий агент, диспергатор, емульгатор, поверхнево-активну речовину, змочувальний агент, мукоадгезивний агент, ізотонуючий агент, регулятор рН, коригент смаку, коригент запаху, барвник або будь-яку їх комбінацію.
3. Готовий лікарський засіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою одиницю лікарської форми лікарського засобу для парентерального введення.
4. Готовий лікарський засіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою болюс, розчин для ін'єкцій, суспензію для ін'єкцій, емульсію для ін'єкцій, порошок для отримання розчину для ін'єкцій або ліофілізований порошок для отримання розчину для ін'єкцій.
5. Готовий лікарський засіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою одиницю лікарської форми лікарського засобу для перорального введення.
6. Готовий лікарський засіб за будь-яким з пп. 1, 2 та 5, який **відрізняється** тим, що одиниця лікарської форми лікарського засобу для перорального введення являє собою таблетку, капсулу, пігулку, болюс, льодяник, драже, порошок, диск, каплету, гранулу, пелету.
7. Готовий лікарський засіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що одиниця лікарської форми лікарського засобу являє собою одиницю лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення.
8. Готовий лікарський засіб за будь-яким з пп. 1, 2 та 7, який **відрізняється** тим, що одиниця лікарської форми лікарського засобу для трансдермального введення являє собою трансдермальний пластр.