



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **147267** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 29/00

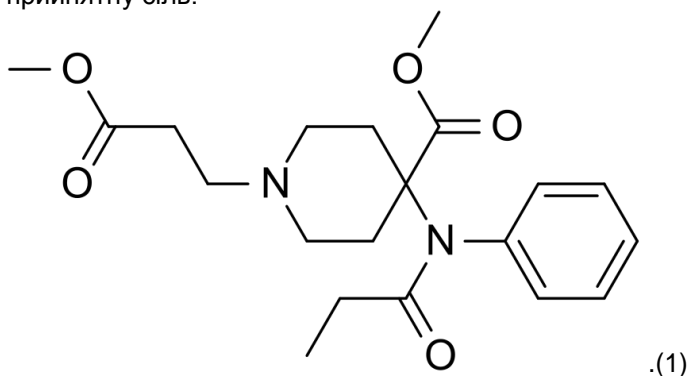
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02162	(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, China (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.04.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.04.2021, Бюл.№ 17	

(54) СПОСІБ ЗНЕБОЛЕННЯ ЛЮДИНИ**(57) Реферат:**

Спосіб знеболення людини, при якому застосовується лікарський засіб з анестетичною та аналгетичною дією в дозованій лікарській формі, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Як активний фармацевтичний інгредієнт використовують сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль:

**UA 147267 U**

UA 147267 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до хірургічної практики, а саме способів знеболення, таких, як введення в наркоз та усунення післяопераційного болювого синдрому, 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 лікарських засобів та служить для проведення медичних маніпуляцій та хірургічних операцій.

10 У способах введення пацієнта в наркоз та усунення післяопераційного болювого синдрому застосовуються лікарські засоби, які належать до різних фармакологічних груп. Загалом, вибір лікарських засобів для анестезії залежить від характеру та об'єму операції, оцінки фізіологічного стану пацієнта та досвіду анестезіолога. Сьогодні у способах введення в наркоз та усунення післяопераційного болювого синдрому застосовують лікарські засоби, які за належністю до фармакологічної групи діляться на загальні анестетики (наприклад флурані, ксенон, пропофол, 15 тіопентал, кетамін) та анальгетики, до яких належать наркотичні анальгетики, місцеві анальгетики, седативні, міорелаксанти, препарати для інфузійної терапії, вазопротектори та кардіотоніки. Лікарські засоби для анестезії випускають у багатьох лікарських формах, а саме в інгаляційні форми (пароутворювальні анестетики та газу), форми для внутрішньовенного введення (гіпнотики, барбітурати та небарбітуратні гіпнотики) тощо. Великою проблемою в 20 хірургічній практиці сьогодні є забезпечення безпеки та ефективності способів введення в наркоз та усунення післяопераційного болювого синдрому, а також управління анестезією за допомогою лікарських засобів.

До широко розповсюджених способів введення в наркоз та усунення післяопераційного болювого синдрому належить застосування лікарських засобів, наприклад трамадолу, морфіну 25 та фентанілу. Наприклад, відомий спосіб введення в наркоз за допомогою лікарського засобу ФЕНТАНІЛ (див. веб-сторінку з адресою: [http://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[19903\]](http://likicontrol.com.ua/інструкція/?[19903])), який випускається у вигляді готового розчину для ін'єкцій, який містить 0,05 мг фентанілу та допоміжні речовини, а саме кислоту неорганічну та воду для ін'єкцій. Використання для вступного наркозу - внутрішньовенно по 2-4 мл (0,1-0,2 мг фентанілу). Використання при 30 операціях під місцевою анестезією - внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 0,5-1 мл (0,025-0,05 мг фентанілу), можливе повторне введення через кожні 20-30 хвилин.

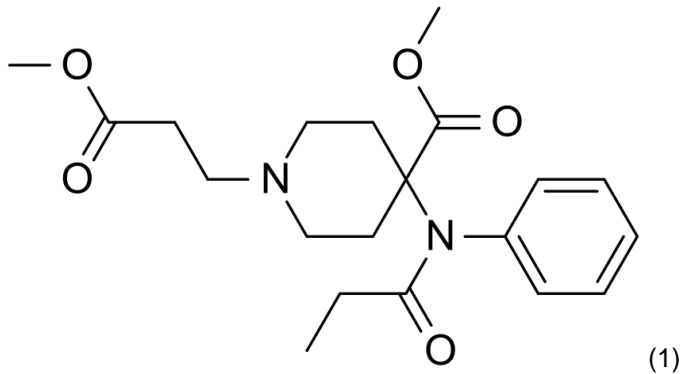
Також відомий спосіб введення в наркоз за допомогою лікарського засобу АЛЬФЕНТАНІЛ (див. веб-сторінку з адресою: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6430/smprc>), який 35 представляє собою готовий розчин для ін'єкцій, який містить 500 мг/мл альфентанілу гідрохлориду. Розчин альфентанілу 5 мг/мл для ін'єкцій слід розбавляти розчином хлориду натрію, розчином глюкози або розчином Гартмана. Рекомендована початкова швидкість інфузії для дорослих з механічною вентиляцією легень становить 2 мг активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) на годину (еквівалентно 0,4 мл на годину) нерозведеного розчину 5 мг/мл альфентанілу для ін'єкцій. Для пацієнта вагою 70 кг це відповідає приблизно 30 мкг на кілограм 40 на годину.

Одним із загальних недоліків відомих способів є тривалий період введення в наркоз та виходу з наркозу, тобто пацієнт досить довго відновлює свої функції після хірургічного втручання. Крім цього, відомі засоби мають тривалий залишковий вплив на пацієнтів, що є неприйнятним для цілого ряду видів хірургічних втручань, наприклад для мікроларингоскопії, 45 після якої вкрай необхідним є швидке відновлення самостійного дихання. Крім цього, відомі способи характеризуються недостатньою передбачуваністю фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей вказаних лікарських засобів, що є неприйнятним у хірургічній практиці.

Таким чином, існує велика потреба у створенні нових, ефективних та безпечних способів 50 знеболення людини.

Задачею технічного рішення є створення вискооефективних та безпечних способів знеболення людини, які характеризуються більш швидким початком дії а також відновленням організму після процедури, є зручними та простими при здійсненні для конкретних потреб, сприяють покращенню якості та рівня життя пацієнтів.

55 Поставлена задача вирішується способом знеболення людини, яка цього потребує, який включає застосування лікарського засобу з анестетичною та анальгетичною дією в дозованій лікарській формі, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль.



Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає застосування лікарського засобу в формі для парентерального введення.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає застосування лікарського засобу у формі ліофілізованого порошку для отримання розчину для ін'єкцій.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає розведення ліофілізованого порошку у фармацевтично прийнятному розчиннику до концентрації від 0,5 мг/мл до 7 мг/мл сполуки Формули 1, та наступне розведення отриманого розчину у фармацевтично прийнятному інфузійному середовищі до концентрації від 10 до 300 мкг/мл сполуки Формули 1.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає введення лікарського засобу у вигляді болюсу, який містить від 0,025 до 2 мкг/кг сполуки Формули 1.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає введення лікарського засобу у вигляді неперервної інфузії, який містить від 0,025 до 2 мкг/кг сполуки Формули 1.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає введення лікарського засобу у вигляді періодичної інфузії, який містить від 0,025 до 2 мкг/кг сполуки Формули 1.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає застосування лікарського засобу в формі для перорального введення.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, спосіб включає застосування лікарського засобу у формі для трансдермального введення.

Крім цього, за одним з варіантів здійснення технічного рішення, знеболенням є введення в наркоз, підтримання загальної анестезії при хірургічному втручанні, усунення післяопераційного болювого синдрому.

Лікарський засіб - речовина або комбінація речовин (одного або більше активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин), що має властивості та призначення для лікування або профілактики захворювань у людей. Лікарський засіб може містити щонайменше одну сполуку, а саме фармацевтично активний інгредієнт (АФІ). Фармацевтично активний інгредієнт за технічним рішенням представляє собою сполуку Формули 1 або фармацевтично прийнятну сіль сполуки Формули 1, зокрема таку сіль, як гідрохлорид.

Сполука Формули 1 представляє собою порошкоподібну речовину від білого до жовтуватого кольору, необмежено розчинну у воді, помірно розчинну у етанолі, малорозчинну у ізопропіловому спирті та толуолі. Сполука Формули 1 не проявляє просторової ізомерії.

Сполука Формули 1 є селективним агоністом міо-рецепторів з короткою тривалістю дії та діє в декількох областях центральної нервової системи, включаючи декілька трансмітерних систем, викликаючи аналгезію. Таким чином, сполука Формули 1 проявляє анестезувальну, аналгетичну та седативну дію.

За рахунок своєї специфічної будови сполука Формули 1 швидко метаболізується за допомогою естерази та плазми з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться нирками. Це забезпечує швидкий початок дії сполуки Формули 1 як анестетика, анальгетика або седативного засобу та швидку титрацію.

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

У способі за технічним рішенням передбачено застосування лікарського засобу, який містить сполуку Формули 1, у більш ніж в одній лікарській формі. Зокрема, у способі за технічним рішенням передбачено застосування лікарського засобу, який містить сполуку Формули 1, у формі для парентерального введення та/або у формі для перорального введення та/або у формі для трансдермального введення.

Лікарська форма для парентерального введення

Лікарський засіб, який містить сполуку Формули 1, може бути втілений у лікарській формі для парентерального введення. Лікарська форма для парентерального введення за технічним рішенням може представляти собою готовий до застосування боліус, розчин, суспензію, емульсію тощо, або тверді лікарські форми, наприклад порошки, ліофілізовані маси, таблетки тощо, які переводять у розчин, суспензію, емульсію тощо, безпосередньо перед застосуванням. Переважно, лікарський засіб знаходиться у формі готового до застосування розчину для ін'єкцій. Переважно, лікарський засіб за технічним рішенням має форму ліофілізованого порошку, який розводять у прийнятному розчиннику перед застосуванням.

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

Згідно із суттю технічного рішення, як формоутворювальні речовини можуть застосовуватися розчинники, наприклад вода, ізотонічні розчини, спирти, ефіри, гліцерин, жирні олії, поліетиленоксид, силіконові рідини тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як регулятори рН можуть застосовуватися основи, кислоти, солі тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як стабілізатори можуть застосовуватися кислоти, основи, солі слабких основ та сильних кислот, солі сильних основ та слабких кислот тощо. Переважно, у складі лікарського засобу за технічним рішенням у формі для парентерального введення можуть застосовуватися неорганічні кислоти.

Спосіб за технічним рішенням, який включає застосування лікарського засобу у лікарській формі для парентерального введення має ряд суттєвих переваг. Наприклад, за допомогою технологічної операції розчинення активного фармацевтичного інгредієнта у розчиннику та інфузійному середовищі вдається досягти високо ступеня рівномірності розподілення активного фармацевтичного інгредієнта у лікарському засобі та забезпечення застосування лікарського засобу з гарантованою постійною концентрацією сполуки Формули 1. Крім цього, лікарська форма для парентерального введення всмоктується та діє дуже швидко, за рахунок чого спосіб характеризується швидким введенням в наркоз, швидким виходом з наркозу та швидким відновленням функцій людини після виходу з наркозу. Крім цього, спосіб за технічним рішенням не супроводжується розвитком побічних явищ та неприємних відчуттів, за рахунок того, що на лікарський засіб у формі для парентерального введення не впливає руйнівна дія ферментів шлунково-кишкового тракту та печінки, а сам лікарський засіб у формі для парентерального введення не впливає на органи смаку та нюху, а також не має подразнювальної дії на шлунково-кишковий тракт. Крім цього, спосіб за технічним рішенням можна застосовувати до особи, яка знаходиться у несвідомому стані.

Лікарська форма для перорального введення

Лікарський засіб може бути втілений у дозовану форму для перорального введення, а саме лікарський засіб може мати форму таблетки, капсули, пігулки, боліусу, льодяника, драже, порошок, диска, каплетти, гранул, пелети.

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

Згідно із суттю технічного рішення, 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.

Згідно із суттю технічного рішення, як змазувальні 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.

Згідно із суттю технічного рішення, як ковзні речовини можуть застосовуватися колоїдний силікат натрію, трисилікат натрію, похідні целюлози, порошкова целюлоза, крохмалі, тальк, основні фосфати кальцію тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як зв'язуючі речовини можуть застосовуватися трагакант, альгінова кислота, карбом ери, похідні целюлози, декстрин, желатин, гуарова камедь, гідрогенезовані рослинні олії, цукри, алюмосилікати, мальтодекстрин, поліметакрислати, повідони, прежелатинізований крохмаль, альгінат натрію, крохмалі, (мет)акрилові полімери, поліетиленгліколи тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як дезінтегратори можуть застосовуватися альгінова кислота, альгінат натрію, похідні целюлози, колоїдний діоксид кремнію, натрію кроскармелоза, кросповідон, гуарова камедь, алюмосилікати, полакрилін калію, прежелатинізований крохмаль, крохмалі, карбоксиметилкрохмаль натрію тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як поверхнево-активні речовини можуть застосовуватися будь-які прийнятні у галузі фармацевтики катіонні, аніонні або неіоногенні поверхнево-активні речовини.

Згідно із суттю технічного рішення, як консерванти можуть застосовуватися спирти, бензоат натрію, бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроанізол, етилендіамін тетраоцтової кислоти тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як смако-ароматичні добавки та посилювачі смаку та аромату можуть застосовуватися мальтол, ванілін, етил ванілін, ментол, лимонна кислота, фумарола кислота, етилмальтол, винна кислота, а також готові комерційно доступні смако-ароматичні добавки.

Згідно із суттю технічного рішення, як підсолоджувачі можуть застосовуватися сорбітом, сахарин, сахарин натрію, сахароза, ас партам, фруктоза, манітол, інвертний цукор, а також готові комерційно доступні підсолоджувачі.

Згідно із суттю технічного рішення, особливо придатною формою для перорального введення лікарського засобу за технічним рішенням є таблетка та/або капсула.

Спосіб, який включає застосування лікарського засобу за технічним рішенням у формі для перорального введення має ряд переваг, а саме лікарський засіб є простим, стійким та компактным у зберіганні та транспортуванні, простим при прийомі всередину, а сам прийом не супроводжується неприємними або болісними відчуттями для пацієнта, що обумовлює простоту, зручність та надійність застосування способу за технічним рішенням.

Лікарська форма для трансдермального введення

Лікарський засіб може бути втілений у дозовану форму для трансдермального введення, а саме лікарський засіб може мати форму трансдермального пластиру.

Лікарський засіб за технічним рішенням у формі для трансдермального введення може представляти собою резервуар зі сполукою Формули 1, закріплений на зовнішній стороні покривного шару, а на внутрішній стороні покривного шару, призначений для аплікації на шкіру, закріплено антиадгезійне покриття, яке знімають перед застосуванням.

Згідно із суттю технічного рішення, резервуар може містити сполуку Формули 1, формоутворювальні речовини, посилювачі проникності, стабілізатори, пластифікатори, речовини, які надають клейкості, гелеутворювачі, барвники, пігменти тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, як формоутворювальні речовини можуть застосовуватися полімерні матеріали, а саме поліолефіни, акрилонітрили, поліетилен, полііміди, поліетилентерефталат, поліуретани, співполімери зв'язаних полімерів тощо.

Згідно із суттю технічного рішення, на внутрішню сторону покривного шару нанесено адгезивне покриття для забезпечення прийнятного контакту трансдермального пластиру зі шкірою. Адгезивне покриття може бути виконано з поліакрилатів, стиролу, полісилоксанів, поліізобутилену, різноманітних блок-співполімерів тощо.

Спосіб за технічним рішенням, який включає застосування лікарського засобу за технічним рішенням у формі для трансдермального введення, має ряд переваг, а саме лікарський засіб є простим, стійким та компактным у зберіганні та транспортуванні, простим при застосуванні, а саме застосування не супроводжується неприємними або болісними відчуттями для пацієнта, що обумовлює простоту, зручність та надійність застосування способу за технічним рішенням. Крім цього, лікарський засіб у формі для трансдермального введення є найбільш прийнятною формою анальгетичного лікарського засобу для педіатричної практики.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення технічного рішення

Приклад 1

Етап 1. В реактор завантажують 80 кг води для ін'єкцій. 91,2 г сполуки 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 сполуки 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 лікарського засобу.

Таким чином, отриманий лікарський засіб представляє собою розчин для ін'єкцій, який містить 1 мг сполуки Формули 1, запакований у скляну прозору ампулу, по 5 ампул у блістері, по 2 блістери у картонній коробці з буклетом інструкції по застосуванню.

Приклад 2

Етап 1. В реактор завантажують 80 кг води для ін'єкцій. 182,5 г сполуки 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 сполуки 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 лікарський засіб представляє собою розчин для ін'єкцій, який містить 2 мг сполуки Формули 1, запакований у скляний прозорий флакон з резиноювою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, по 5 флаконів у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці з інструкцією.

Приклад 3

Етап 1. В реактор завантажують 54 кг води для ін'єкцій. 311,0 г сполуки 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 сполуки 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 лікарський засіб представляє собою розчин для ін'єкцій, який містить 5 мг сполуки Формули 1, запакований у пластмасовий флакон з резиноювою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, по 5 флаконів у блістері, по 2 блістери у картонній коробці з буклетом інструкції по застосуванню.

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 сполуки 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 сполуки 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 флакон. Скляні флакони нещільно закривають і поміщають у ліофілізатор. Флакони ліофілізують впродовж 14 годин, повільно піднімаючи температуру від -45 °C до +40 °C.

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 лікарський засіб представляє собою ліофілізований порошок, який містить 1 мг сполуки Формули 1, запакований у 4 мл-ий скляний прозорий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, по 5 флаконів у блістері та по 1 блістеру у картонній коробці з буклетом інструкції по застосуванню.

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 сполуки 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 сполуки 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 пластмасові флакон. Пластмасові флакони нещільно закривають і поміщають у ліофілізатор. Флакони ліофілізують впродовж 14 годин, повільно піднімаючи температуру від -45 °C до +40 °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.

Таким чином, отриманий лікарський засіб представляє собою ліофілізований порошок, який містить 2 мг сполуки Формули 1, запакований у 4 мл-ий скляний прозорий флакон з резиновою пробкою та алюмінієвою кришкою, по 5 флаконів у блістері та по 2 блістери у картонній коробці з інструкцією.

Приклад 6

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 сполуки 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 сполуки 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 °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 лікарський засіб представляє собою ліофілізований порошок, який містить 5 мг сполуки Формули 1, запакований у 4 мл-ий скляний прозорий флакон з резиновою пробкою, обкатаний алюмінієвою кришкою, по 5 флаконів у блістері та по 2 блістери у картонній коробці з буклетом інструкції по застосуванню.

Приклад 7

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, сполуку 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, оснащень 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 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, 0,2 кг сполуки 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 дріжджовий барабан. У дріжджовий барабан впорскують розчин, отриманий на Етапі 8. Гранули перемішують протягом 30 хв до повного розподілення розчину по поверхні гранул. Через 30 хв у дріжджовий 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 із технологічним регламентом, 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, лікарський засіб представляє собою картонну коробку, що містить три блістери, кожний блістер містить 10 чарунок, в кожній з 10 чарунок блістера знаходиться таблетка, яка містить 1 мг сполуки Формули 1.

Приклад 8

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, сполуку 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, оснащень 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 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, 0,4 кг сполуки 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 дріжджовий барабан. У дріжджовий барабан впорскують розчин, отриманий на Етапі 8. Гранули перемішують протягом 30 хв до повного розподілення розчину по поверхні гранул. Через 30 хв у дріжджовий 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 із технологічним регламентом, на автоматичній 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/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, лікарський засіб за технічним рішенням представляє собою картонну коробку, що містить два блістери, кожний блістер містить 10 чарунок, в кожній з 10 чарунок блістера знаходиться таблетка, яка містить 2 мг сполуки Формули 1.

Приклад 9

Етап 1. Просіювання. Лактози моногідрат, кукурудзяний крохмаль, пропілгалат, динатрію едетат просіюють до повного проходження крізь сито 40 меш, сполуку 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 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 сполуки 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 дріжджовий барабан. У дріжджовий барабан впорскують розчин, отриманий на Етапі 8. Гранули перемішують протягом 30 хв до повного розподілення розчину по поверхні гранул. Через 30 хв у дріжджовий

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 із технологічним регламентом на автоматичній лінії таблетування.

5 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.

10 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.

15 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, лікарський засіб за технічним рішенням представляє собою картонну коробку, що містить один блістер, кожний блістер містить 10 чарунок, в кожній з 10 чарунок блістера знаходиться таблетка, яка містить 5 мг сполуки Формули 1.

20 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 сполуки Формули 1 і перемішують до отримання однорідного розчину.

25 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 пластична стрічка, яка є резервуаром у складі трансдермального пластиру.

Отриману пластичну стрічку наносять на стрічку антиадгезивного покриття, яке представляє собою поліефірну плівку, покриту силіконом.

30 На автоматичній лінії нарізки стрічку нарізають на окремі трансдермальні пластирі. Кожен трансдермальний пластр запаковують у індивідуальну первинну полімерну упаковку, по 5 пластрів запаковують у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню лікарського засобу.

35 Отже, лікарський засіб за технічним рішенням у формі для трансдермального введення представляє собою трансдермальний пластр, резервуар якого має товщину 0,045 мм та містить 0,35 мг/см² сполуки Формули 1, запакований у індивідуальну первинну полімерну упаковку, і по 5 пластрів у первинній упаковці запаковано у картонну коробку з буклетом інструкції по застосуванню лікарського засобу.

Приклад 11

40 Лікарський засіб у формі розчину для ін'єкцій за Прикладом 3, який містить 5 мг сполуки Формули 1, розводять у 48 мл 0,9 %-вого розчину хлориду натрію. Забирають 1 мл отриманого розчину з перфузійного шприца та розводять до 10 мл 0,9 %-вим розчином хлориду натрію.

Введення в наркоз здійснюють за допомогою болюсного введення 1 мкг/кг сполуки Формули 1 та болюсного введення 1 мкг/кг пропофолу.

45 Виконують преоксигенацію.

Вводять суксаметонію хлорид в дозі 1 мг/кг внутрішньовенно, потім виконують інтубацію трахеї. Після цього підключають дихальний контур.

За 20 хв до закінчення операції починають введення піритраміді по 0,1 мг/кг внутрішньовенно.

50 Анестезію підтримують за допомогою інфузії розчину сполуки Формули 1 при швидкості 0,5 мкг/кг*хв та інфузії пропофолу при швидкості 5 мкг/кг*хв.

Інфузію пропофолу припиняють за 10 хв до закінчення операції. Інфузію сполуки Формули 1 припиняють після накладання останнього шва.

Після пробудження та появи самостійного дихання проводять екстубацію.

55 Приклад 12

Лікарський засіб у формі ліофілізованого за Прикладом 6, який містить 5 мг сполуки Формули 1, розводять у 48 мл 0,9 %-вого розчину хлориду натрію. Забирають 1 мл отриманого розчину з перфузійного шприца та розводять до 4 мл 0,9 %-вим розчином хлориду натрію.

60 Введення в наркоз здійснюють за допомогою внутрішньовенного введення 0,4 мкг/кг*хв сполуки Формули 1 та болюсного введення 2 мкг/кг пропофолу.

Виконують преоксигенацію.

Виконують інтубацію трахеї.

Анестезію підтримують за допомогою інфузії розчину сполуки Формули 1 при швидкості 0,2 мг/кг*хв та подачі суміші десфлурану та повітря.

5 Інфузію сполуки Формули 1 припиняють після накладання останнього шва.

Після пробудження та появи самостійного дихання проводять екстубацію.

Приклад 13

10 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. Першій групі вводили 1 г/кг лікарського засобу за Прикладом 6 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. Другій групі вводили 1 г/кг лікарського засобу за 15 Прикладом 6 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. Третій групі вводили 3 мг/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. Четвертій групі вводили 3 мг/кг 20 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 мг метамізолу внутрішньовенно та 100 мг трамадолу внутрішньовенно за 30 хвилин до закриття шкіри.

25 Гемодинамічні показники контролювали кожні 5 хвилин. Час відновлення після операції вимірювали з 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 ($5,22 \pm 1,98$ хв для першої / другої групи проти $6,77 \pm 2,33$ хв для третьої / четвертої групи), час до відновлення самостійного дихання, нормальної частоти дихання та екстубації трахеї (150 ± 177 с для першої / 30 другої групи проти 154 ± 216 с для третьої / четвертої групи) є коротшим для груп, яким вводили лікарський засіб за Прикладом 6. Особи першої та другої групи також показали краще відновлення психомоторної та психометричної функції між 5 та 60 хвилинами після операції.

Отже, спосіб за технічним рішенням, який включає введення лікарського засобу за 35 Прикладом 6 забезпечує задовільну інтраопераційну анестезію та аналгезію без негативного впливу на виліковування, а також швидкий вихід з анестезії порівняно з фентанілом.

ПРИКЛАД 14

Було проведено відкрите рандомізоване дослідження за участі 10 здорових добровольців чоловічої статі по визначенню дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки лікарського 40 засобу за технічним рішенням.

Учасників було рандомізовано у дві групи. Першій вводили лікарський засіб за Прикладом 5, другій вводили альфентаніл. Визначення концентрації лікарських засобів проводили за зразках артеріальної крові. Для визначення ефекту від лікарського засобу застосовували електроенцефалограму. Фармакокінетичні властивості були охарактеризовані за допомогою аналізу моментів, популяційного аналізу за допомогою нелінійної моделі зі змішаними ефектами 45 та комп'ютерного моделювання залежного від тривалості інфузії часу напіввиведення.

Обидва досліджені лікарські засоби мають схожі фармакокінетичні властивості, а саме стаціонарне розподілення (VD_{ss}) лікарського засобу в організмі, однак кліренс (CL_c) 50 лікарського засобу за Прикладом 5 суттєво більший. Фармакокінетичні параметри для лікарського засобу за Прикладом 5 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. Також лікарські засоби схожі з точки зору часу, необхідного для досягнення рівноваги концентрації у крові та в місці дії, про що свідчить $T(12)k(e0)$, який становить 0,75 хв для лікарського засобу за Прикладом 5 та 0,96 хв для альфентанілу. Однак, лікарський засіб за Прикладом 5 є суттєво більш ефективним за 55 альфентаніл, про що свідчить те, що 50 % максимального ефекту досягається при введенні 19,9 мг/мл лікарського засобу за Прикладом 5 або 375,9 мг/мл альфентанілу.

Отже, порівняно з альфентанілом високий кліренс лікарського засобу за Прикладом 5 разом з його невеликим стаціонарним розподілення призводить до швидкого зменшення концентрації 60 лікарського засобу у крові особи після закінчення інфузії. Разом з цим, лікарський засіб за Прикладом 5 є суттєво більш ефективним за альфентаніл.

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

Ефективність. Спосіб за технічним рішенням має ряд суттєвих переваг, а саме є ефективним та має дуже швидку анестезувальну, анагетичну та седативну дію, а також дуже швидке відновлення після хірургічного втручання порівняно з відомими лікарськими засобами.

Безпечність. Метаболізм засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, з утворенням неактивних метаболітів дозволяє успішно застосовувати спосіб за технічним рішенням і для пацієнтів з хворобами печінки та нирок. Також фармакокінетичні властивості засобу, згідно зі способом 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 лікарського засобу.

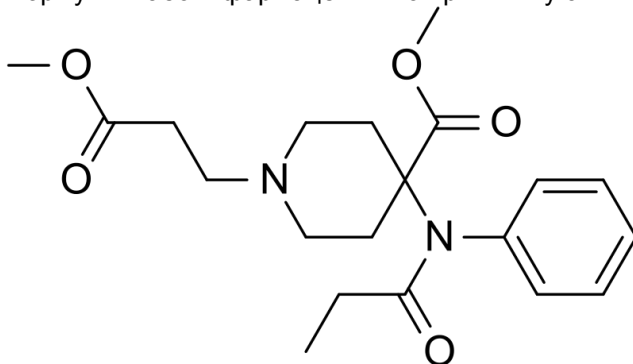
Наведений асортимент лікарських форм, у яких можуть випускати засіб згідно способу за технічним рішенням, успішно запобігає нецільовому використанню або зловживанню лікарським засобом, оскільки створено можливість застосовувати оптимальну лікарську форму лікарського, згідно зі способом за технічним рішенням, для конкретної потреби.

Зручність. Асортимент лікарських форм, у яких можуть випускати лікарський, згідно зі способом за технічним рішенням, дозволяє досягти якомога повнішої ефективності, зручності та простоти при застосуванні лікарського засобу для знеболення. Наприклад, для лікування больового синдрому доцільно застосовувати лікарський засіб, згідно зі способом за технічним рішенням, у формі для перорального введення, а для анестезії - лікарський засіб у формі для парентерального введення.

Ефективність та безпечність способу за технічним рішенням, у поєднанні з можливістю застосування в різних лікарських формах, сприяють покращенню якості та рівня життя пацієнтів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб знеболення людини, при якому застосовується лікарський засіб з анестетичною та анагетичною дією в дозованій лікарській формі, що містить активний фармацевтичний інгредієнт та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, який **відрізняється** тим, що як активний фармацевтичний інгредієнт використовують сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль:



(1).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що застосовують лікарський засіб в формі для парентерального введення.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що застосовують лікарський засіб у формі ліофілізованого порошку для отримання розчину для ін'єкцій.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що розводять ліофілізований порошок у фармацевтично прийнятному розчиннику до концентрації від 0,5 мг/мл до 7 мг/мл сполуки Формули 1, та потім розводять отриманий розчин у фармацевтично прийнятному інфузійному середовищі до концентрації від 10 до 300 мкг/мл сполуки Формули 1.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що виконують введення лікарського засобу у вигляді болюсу, який містить від 0,025 до 2 мкг/кг сполуки Формули 1.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що виконують введення лікарського засобу у вигляді неперервної інфузії, який містить від 0,025 до 2 мкг/кг сполуки Формули 1.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що виконують введення лікарського засобу у вигляді періодичної інфузії, який містить від 0,025 до 2 мкг/кг сполуки Формули 1.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що застосовують лікарський засіб в формі для перорального введення.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що застосовують лікарський засіб у формі для трансдермального введення.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що знеболюють введенням в наркоз, підтримують загальну анестезію при хірургічному втручанні, усувають післяопераційний больовий синдром.