



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2421522 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.08.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.03
(86)	Europeisk søknadsnr	10714862.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.02.29
(30)	Prioritet	2009.04.22, EP, 09005630
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg, Tyskland
(72)	Oppfinner	DASBERG, David, Gymnasiumstrasse 2A, 61348 Bad Homburg, Tyskland ACHLEITNER, Georg, Am Langedelwehr 32, A-8010 Graz, Østerrike AICHHOLZER, Christine, Klosterwiesgasse 50, A-8010 Graz, Østerrike
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Paracetamol til parenteral administrering
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2005 203 175 WO-A-00/07588 WO-A-01/08662 WO-A-2008/007150 DATABASE WPI Week 199444 Thomson Scientific, London, GB; AN 1994-355463 XP002030817 & KR 930 011 994 B1 (DAEKWANG PHARM CO) 23. Dezember 1993 (1993-12-23)

PARACETAMOL TIL PARENTERAL ADMINISTRERING

Oppfinnelsen vedrører farmasøytiske formuleringer av virkestoffet paracetamol (acetaminofen), som egner seg til parenteral administrering, spesielt infusjon.

5

Paracetamol er et svært bredt anvendt virkestoff med utmerket tolererbarhet (se f.eks. G.G. Graham et al., Drug Safety, 2005, 28(3), 227-40). Paracetamol kan anskaffes kommersielt i tallrike legemiddelformer, spesielt som oral doseringsform. I bestemte tilfeller, for eksempel innenfor rammen av en intensivmedisinsk behandling eller når en oral administrering av bestemte årsaker ikke er mulig, er en parenteral administrering av paracetamol ønskelig.

10

Med parenteralia forstås farmakopéen sterile tilberedninger som er ment for injeksjon, infusjon eller implantasjon. Parenteralia må som hovedregel fremstilles med spesiell nøyaktighet for å sikre at de ikke virker irriterende og hindre mikrobielle og partikulære forurensninger. Som hjelpestoffer kommer først og fremst stoffer for forbedring av løselighet, stoffer for isotonisering, buffere, antioksidanter, chelatdannere, konserveringsmidler, emulgatorer og hjelpestoffer for virkningsforlengelse i betraktning.

15

20

Vandige parenteralia må være isoosmotiske eller tilnærmet isoosmotiske med blod- eller vevsvæske. Ved sterke hypo- eller hyperosmotiske avvik oppstår det ellers forringelse av erytrocytter eller vevsirritasjon. Ved intravenøs dose av sterke hypoosmotiske løsninger oppstår hemolyse, ved tilførsel av større mengder hyperosmotiske løsninger oppstår plasmolyse.

25

Også pH-verdien til vandige parenteralia spiller en viktig rolle. Blodserumet har de fire buffersystemene kullsyre/hydrogenkarbonat, plasmaprotein, primær/sekundær fosfat og hemoglobin/oksyhemoglobin. Blodets pH-verdi ligger mellom 7,30 og 7,45. En tilpasning av pH-verdien av infusjonsløsninger til det fysiologiske pH-området (isohydri) er av stabilitetsgrunner ofte ikke mulig. Det foretas da kun en beste mulig tilpasning til det fysiologiske pH-området (euhydri). Toleranseområdet for infusjonsløsninger ligger i hovedsak mellom pH 3,0 og 10,5. Avhengig av den faktiske pH-verdiens avvik fra det fysiologiske pH-området er da en tilstrekkelig langsom infusjon nødvendig, for å gjøre det mulig for blodets buffersystemer å tilpasses til det fysiologiske pH-området.

30

35

En bufring av infusjonsløsninger, f.eks. med acetat-, fosfat- eller citratbuffere, har den ulempen at den overlager blodets naturlige pH-stabilisering. For å bibeholde blodets naturlige pH-stabilisering bør det om mulig ikke foretas noen bufring av infusjonslegemidler. Justering av pH-verdien med sterke syrer eller baser (f.eks. HCl eller NaOH) resulterer derimot ikke i noen buffervirkning og er dermed mindre betenkelig.

Infusjonsløsninger av paracetamol er kjent i teknikkens stand.

I forbundsrepublikken Tyskland markedsføres en infusjonsløsning av paracetamol under betegnelsen Perfalgan®. Infusjonsløsningen er indikert for en korttidsbehandling av middels sterke smerter, spesielt etter operasjoner, og for en korttidsbehandling av feber når den intravenøse anvendelsen på grunn av en tvingende nødvendig smerte- eller feberbehandling er klinisk berettiget eller når andre anvendelsesmåter ikke er mulig. Anvendelsesmåten foretas som 15 minutters infusjon. I tillegg til paracetamol inneholder infusjonsløsningen cysteinhydroklorid-monohydrat, natriummonohydrogenfosfat-dihydrat, saltsyre, mannitol, natriumhydroksid og vann til injeksjonsformål som ytterligere komponenter. Innholdet av natrium er angitt til 0,04 mg/ml. Holdbarheten er angitt til 2 år, hvorved en oppbevaring ikke bør skje over 30 °C og ikke i kjøleskapet.

EP-A 916 347 omtaler bufrede paracetamolinjeksjonsformer på basis av organiske løsemidler, spesielt etanol og benzylalkohol. Som stabilisatorer tilsettes chelatdannere og antioksidanter.

US-A 2005/0203175 omtaler bufrede sammensetninger til parenteral administrering av paracetamol i kombinasjon med lidokain HCl, som bl.a. inneholder organiske løsemidler, chelatdannere og antioksidanter.

WO 02/072080 vedrører bufrede vandige løsninger av paracetamol og antioksidanter valgt fra gruppen bestående av askorbinsyre, N-acetyl-L-cystein og andre SH-gruppe-holdige stabilisatorer. Løsningene er isotonisert med NaCl.

US 6,028,222 omtaler bufrede vandige løsninger av paracetamol, som inneholder en radikalfanger eller radikalantagonist.

WO 03/033026 vedrører vandige løsninger av paracetamol, som inneholder propylenglykol og citratbuffer, og som kan oppnås gjennom en bestemt varmebehandling.

5 EP-A 1 889 607 omtaler bufrede vandige løsninger av paracetamol, som inneholder glukose, fruktose eller glukonat og formaldehyd-sulfoksyilat, natriumsulfitt eller natriumditionitt.

10 EP-A 1 752 139 vedrører vandige løsninger av paracetamol og antioksidanter valgt fra gruppen bestående av askorbinsyre, N-acetyl-L-cystein og andre SH-gruppe-holdige stabilisatorer. Løsningen er isotonisert med NaCl og har et oksygeninnhold på mindre enn 1 mg/l.

15 US 6,992,218 og FR-A 2 809 619 vedrører fremgangsmåter for å fremstille bufrede, vandige løsninger av paracetamol med et oksygeninnhold på mindre enn 2 ppm.

20 US 2006/0084703 omtaler vandige formuleringer av paracetamol, som inneholder buffere, isotoniseringsmidler og en paracetamol-dimer.

US 2006/0292214 vedrører sammensetninger som inneholder paracetamol i nanopartikkelform.

25 KR 930 011 994 omtaler ifølge sammendraget sammensetninger bl.a. til parenteral administrering av paracetamol, der virkestoffet er løst i polyetylenglykol og propylenglykol. Sammensetningene egner seg til fremstilling av tabletter, kapsler, siruper, stikkpiller og injeksjonsfremstillinger. Henvisninger til vandige sammensetninger finnes imidlertid ikke i sammendraget, spesielt heller ikke infusjonsløsninger.

30 WO 00/07588 vedrører en i det vesentlige vannfri paracetamolsammensetning som inneholder polyetylenglykol og alkohol, og som tynnes med vann til en injiserbar løsning før anvendelse.

35 US 2005/203175 omtaler en paracetamolsammensetning som inneholder chelatdanner, antioksideringsmiddel og buffer.

WO 01/08662 vedrører en i det vesentlige vannfri paracetamolsammensetning til nasal administrering.

WO 2008/007150 omtaler en paracetamolnanodispersjon til oral administrering.

5

De farmasøytiske sammensetningene til parenteral administrering av paracetamol, kjent fra teknikkens stand, er imidlertid ikke tilfredsstillende i ethvert henseende. Paracetamol er forholdsvis dårlig løselig og oksidasjonsømfintlig, og derfor tas det vanligvis tilsvarende forholdsregler for å sikre en tilstrekkelig lagringsstabilitet for sammensetningen.

10

Slik blir de farmasøytiske sammensetningene til parenteral administrering av paracetamol vanligvis bufret, slik at blodets naturlige buffervirkning overlagres av bufferen og eventuelt bare en relativt langsom infusjon er mulig. I tilfellet med fosfatbufferer kan det spesielt danne seg uløselige komplekser med toverdige metallkationer (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Dette kan virke negativt ikke bare på pasienter med tilsvarende mangelsymptomer, men kompliserer også koinfusjonen med tilsvarende elektrolyttløsninger som under visse omstendigheter kan være anbefalt.

15

20

Videre inneholder mange av de kjente farmasøytiske sammensetningene forholdsvis høye elektrolyttkonsentrasjoner, spesielt også natriumioner, noe som kan føre til en osmotisk fortrengning av vann fra cellene til interstitiet.

25

Utover dette inneholder de farmasøytiske sammensetningene til parenteral administrering av paracetamol vanligvis en flerhet forskjellige innholdsstoffer, noe som er en ulempe bl.a. fra et økonomisk perspektiv. På grunn av de særskilte kravene til parenteralia må spesielle renhetskriterier overholdes og regelmessig analytisk overvåkes. Slik inneholder de kjente farmasøytiske sammensetningene til parenteral administrering av paracetamol vanligvis bestemte antioksidanter, som kan fremkalle intoleranser og bivirkninger. Avstås det fra slike antioksidanter, resulterer det vanligvis i en redusert lagringsstabilitet.

30

35

Andre farmasøytiske sammensetninger til parenteral administrering av paracetamol fremstilles vannfritt, spesielt i form av alkoholløsninger som må tynnes umiddelbart før administreringen, for eksempel med vann. Denne

sammensetningen er altså som sådan ikke bruksklar, men krever spesielle, relativt omstendelige forberedelsestiltak før den kan anvendes. De resulterende alkoholholdige og vandige sammensetningene har ikke minst betydelige ulemper på grunn av alkoholinnholdet og er for eksempel uegnet til infusjon.

5 Forberedelsestiltakene som tynning medfører også faren for kontaminasjon, noe som er betenkelig under sterilitetskriterier.

Oppfinnelsen har som formål å fremstille farmasøytiske sammensetninger til parenteral administrering av paracetamol, som utviser fordeler overfor

10 sammensetningene i teknikkens stand.

Formålet oppnås ved hjelp av gjenstanden for patentkravene.

Det ble overraskende funnet at paracetamol kan stabiliseres i forhold til oksidativ nedbrytning når elektrolyttkonsentrasjonen holdes lav. Tilsetningen av elektrolytter fører til en destabilisering.

15

Legger man den elektriske ledningsevnen til grunn for målet på innholdet av elektrolytter, så avtar lagringsstabiliteten med stigende elektrisk ledningsevne. Ved dette blir det mulig å tilveiebringe sammensetninger til parenteral administrering av paracetamol, spesielt infusjonsløsninger, som klarer seg med et minimum av innholdsstoffer og likevel har en tilstrekkelig lagringsstabilitet.

20

Hvis gjennomgående ikke-ioniske eller zwitterioniske forbindelser tilsettes, som er elektrisk nøytrale utad, så øker disse praktisk talt ikke sammensetningens elektriske ledningsevne, hvorved sammensetningens høye lagringsstabilitet bevares og eventuelt kan forbedres ytterligere avhengig av typen innholdsstoff.

25

Oppfinnelsen vedrører en vandig farmasøytisk sammensetning til parenteral administrering, fortrinnsvis i form av en infusjonsløsning, som inneholder paracetamol og har en ledningsevne på høyst $200 \mu\text{S cm}^{-1}$ hvorved sammensetningen ikke inneholder noen $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkanoler og ikke noe polyetylenglykol.

30

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, er vandig. Siden den er tilveiebrakt for parenteral administrering, inneholder den foretrukket vann for injeksjonsformål (Ph. Eur.). Foretrukket er vann for

35

injeksjonsformål den eneste flytende bestanddelen i sammensetningen ifølge oppfinnelsen. Slik inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis ingen organiske løsemidler. Herunder faller alle de i det vesentlige lavmolekylære organiske forbindelsene som er kjent for fagmannen, som

5 utelukkende tilføres med det formål å øke paracetamols løselighet i vann. Til disse hører hovedsakelig alkoholer, spesielt C₁-C₆-alkanoler som etanol, propylenglykol, glyserol, benzylalkohol og andre lavmolekylære organiske forbindelser som inneholder hydroksylgrupper. Ytterligere representanter er høymolekylære substanser, spesielt polyetylenglykol, polypropylenglykol og

10 blandinger eller kopolymerer derav. Spesielt foretrukket inneholder sammensetningene ifølge oppfinnelsen ingen organiske løsemidler valgt fra gruppen bestående av C₁-C₆-alkanoler, propylenglykol og polyetylenglykol (PEG).

Infusjonsløsninger og injeksjonsløsninger må prinsipielt skilles fra hverandre.

15 Ved injeksjon dreier det seg om innsprøyting av sterile legemidler i kroppen med en sprøyte eller en hulnål. Injeksjonsvolumet utgjør vanligvis 0,1 til 20 ml. I motsetning til infusjon blir legemiddelet gitt i løpet av fra sekunder til få minutter, hvorved det utøves manuelt trykk på sprøyten. Injeksjoner foretas ofte

20 ikke intravenøst, men f.eks. subkutan eller intramuskulært. Derved skal det oppnås enten en lokal virkning eller derimot for en systemisk virkning dannes det lokalt en type virkestoffdepot, hvorfra virkestoffet først avgis litt etter litt til kretsløpet. Injiseres medikamenter intravenøst, kreves det stor grad av forsiktighet. Det er svært viktig at administreringshastigheten (1–3 ml per

25 minutt) overholdes nøyaktig. Maksimalt 5 ml kan sprøytes på denne måten. Er den nødvendige dosen høyere, må medikamentet injiseres i en bærerløsning og gis via en kort infusjon. Den prinsipielle forskjellen fra infusjon tydeliggjøres også ved det at ved injeksjoner må man vanligvis passe på at større blodkar ikke blir truffet av nålen, da det ellers kan føre til en utilsiktet intravenøs eller

30 intraarteriell administrering som for eksempel kan utløse et anafylaktisk sjokk.

Ved infusjon dreier det seg vanligvis om en langsom, nesten dråpevis innstrømming av større (legemiddelholdige) væskemengder i kroppen, hvorved man avhengig av infusjonens varighet kan skille mellom langtidsinfusjoner (flere

35 timer, ofte også 24 timer uavbrutt) og korttidsinfusjoner (mindre enn 3 timer, ofte 15–30 minutter). Til forskjell fra injeksjon skjer innstrømmingen vanligvis på grunn av det hydrostatiske trykket til væskesøylen i innløpet, og ikke ved

aktiv utøving av trykk. Infusjoner utføres ofte intravenøst. Sammensetningen av infusjonsløsninger skiller seg dermed i de fleste tilfellene grunnleggende fra sammensetningen av injeksjonsløsninger, spesielt også med henblikk på virkestoffkonsentrasjonen. Foretrukket foreligger alle innholdsstoffene i

5 sammensetningen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, ifølge oppfinnelsen oppløst, det vil si at det foretrukket ikke dreier seg om noen dispersjon, verken om en emulsjon eller en suspensjon. Sammensetningen ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis partikkel- og fargefri. Spesielt inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen foretrukket heller ingen nanopartikler.

10 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, inneholder paracetamol (acetaminofen). Paracetamolen foreligger fortrinnsvis i fullstendig oppløst form. Konsentrasjonen av paracetamol i sammensetningen ifølge oppfinnelsen ligger fortrinnsvis under sin metningskonsentrasjon, spesielt

15 foretrukket minst 95 % under sin metningskonsentrasjon ved romtemperatur. I en foretrukket utførelsesform ligger konsentrasjonen av paracetamol i området fra $10,0 \pm 7,5 \text{ g l}^{-1}$, $10,0 \pm 6,0 \text{ g l}^{-1}$, $10,0 \pm 5,0 \text{ g l}^{-1}$, $10,0 \pm 4,0 \text{ g l}^{-1}$, $10,0 \pm 3,0 \text{ g l}^{-1}$ eller $10,0 \pm 2,5 \text{ g l}^{-1}$; mer foretrukket $10,0 \pm 2,0 \text{ g l}^{-1}$, enda mer foretrukket $10,0 \pm 1,5 \text{ g l}^{-1}$, mest foretrukket $10,0 \pm 1,0 \text{ g l}^{-1}$ og spesielt $10,0 \pm 0,5 \text{ g l}^{-1}$, i

20 forhold til sammensetningen.

I en foretrukket utførelsesform utgjør innholdet av paracetamol enten mindre enn 1,2 vekt-% eller mer enn 1,3 vekt-%, i forhold til sammensetningen.

25 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, kan inneholde andre virkestoffer i tillegg til paracetamol. Fortrinnsvis inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen imidlertid paracetamol som eneste virkestoff.

30 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, har en elektrisk ledningsevne på høyst $200 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$. Målingen av den elektriske ledningsevnen til vandige løsninger er kjent for fagmannen, og egnede måleinstrumenter er tilgjengelige i handelen. Den elektriske ledningsevnen måles fortrinnsvis ved romtemperatur. Foretrukket utgjør den elektriske

35 ledningsevnen til sammensetningen ifølge oppfinnelsen høyst $190 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $180 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $170 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $160 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $150 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $140 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $130 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $120 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$ eller høyst $110 \text{ } \mu\text{S cm}^{-1}$; mer

foretrukket høyst $100 \mu\text{S cm}^{-1}$ høyst $90 \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $80 \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $70 \mu\text{S cm}^{-1}$ eller høyst $60 \mu\text{S cm}^{-1}$; enda mer foretrukket høyst $50 \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $40 \mu\text{S cm}^{-1}$ eller høyst $30 \mu\text{S cm}^{-1}$; mest foretrukket høyst $25 \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $20 \mu\text{S cm}^{-1}$ eller høyst $15 \mu\text{S cm}^{-1}$; og spesielt høyst $12,5 \mu\text{S cm}^{-1}$, høyst $10 \mu\text{S cm}^{-1}$ eller høyst $7,5 \mu\text{S cm}^{-1}$.

Med dette utmerker sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, seg gjennom en forholdsvis lav elektrisk ledningsevne. Den elektriske ledningsevnen til en isoton koksaltløsning (0,9 vekt-% NaCl) ligger til sammenligning på mer enn $7500 \mu\text{S cm}^{-1}$. Den elektriske ledningsevnen til vandige sammensetninger påvirkes vesentlig gjennom ioner. Den kan forutsis på grunnlag av kvadratrotloven ifølge Kohlrausch eller Debye-Hückel-Onsager-teorien. Som det forklares nærmere i den eksperimentelle delen, bidrar paracetamol selv praktisk talt ikke til den elektriske ledningsevnen (10 g paracetamol i 1000 ml vann: ca. $4 \mu\text{S/cm}$). Allerede en tilsetning av 100 mg NaCl i denne virkestoffløsningen (0,01 vekt-% NaCl) fører imidlertid til en stigning av den elektriske ledningsevnen til ca. $200 \mu\text{S/cm}$.

I sammenheng med farmasøytiske sammensetninger til parenteral administrering, fortrinnsvis infusjonsløsninger, påvirker spesielt elektrolytter og buffere den elektriske ledningsevnen. Dermed inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, hvis overhodet, i beste fall en forholdsvis lav mengde elektrolytter og/eller bufferstoffer.

I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, praktisk talt ingen treverdige elektrolytter, f.eks. PO_4^{3-} og $\text{HOC}(\text{CO}_2^-)_3$. I en annen foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen praktisk talt ingen toverdige elektrolytter, f.eks. Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} og $\text{HOC}(\text{CO}_2^-)_2\text{CO}_2\text{H}$. I en ytterligere foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen praktisk talt ingen enverdige elektrolytter, f.eks. Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Cl^- , CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- og $\text{HOCCO}_2-(\text{CO}_2\text{H})_2$.

I en foretrukket utførelsesform har sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, en bufferkapasitet β på høyst $5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$. Definisjonen og bestemmelsen av bufferkapasiteten β er kjent for fagmannen. Generelt er bufferkapasiteten den stoffmengden av en sterk proteolytt (syre eller

base) som er nødvendig for å endre pH-verdien til sammensetningen med én enhet. Foretrukket skjer målingen av bufferkapasiteten ved romtemperatur.

Foretrukket har sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, en bufferkapasitet β på høyst $4,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $4,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $3,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $3,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $2,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $2,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $1,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, eller høyst $1,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$; mer foretrukket høyst $0,9 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,8 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,7 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,6 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,5 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,4 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,3 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,2 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, eller høyst $0,1 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$; enda mer foretrukket høyst $0,09 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,08 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,07 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,06 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,05 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,04 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,03 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,02 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$ eller høyst $0,01 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$; mest foretrukket høyst $0,009 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,008 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,007 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, høyst $0,006 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$, eller høyst $0,005 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$; spesielt foretrukket er sammensetningen ifølge oppfinnelsen praktisk talt ubufret.

Foretrukket har sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, en pH-verdi i området fra 5,0 til 7,5. I en foretrukket utførelsesform har sammensetningen ifølge oppfinnelsen en pH-verdi i området fra $5,5 \pm 0,5$, mer foretrukket $5,5 \pm 0,4$, enda mer foretrukket $5,5 \pm 0,3$, mest foretrukket $5,5 \pm 0,2$ og spesielt $5,5 \pm 0,1$. I en annen foretrukket utførelsesform har sammensetningen ifølge oppfinnelsen en pH-verdi i området fra $6,0 \pm 0,5$, mer foretrukket $6,0 \pm 0,4$, enda mer foretrukket $6,0 \pm 0,3$, mest foretrukket $6,0 \pm 0,2$ og spesielt $6,0 \pm 0,1$. I en ytterligere foretrukket utførelsesform har sammensetningen ifølge oppfinnelsen en pH-verdi i området fra $6,5 \pm 0,5$, mer foretrukket $6,5 \pm 0,4$, enda mer foretrukket $6,5 \pm 0,3$, mest foretrukket $6,5 \pm 0,2$ og spesielt $6,5 \pm 0,1$. I en annen foretrukket utførelsesform har sammensetningen ifølge oppfinnelsen en pH-verdi i området fra $7,0 \pm 0,5$, mer foretrukket $7,0 \pm 0,4$, enda mer foretrukket $7,0 \pm 0,3$, mest foretrukket $7,0 \pm 0,2$ og spesielt $7,0 \pm 0,1$.

I en spesielt foretrukket utførelsesform er pH-verdien til sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen,ativ, dvs. den fastsettes gjennom innholdsstoffene og påvirkes verken ved tilsetning av buffer eller ved tilsetning av sterkere syrer eller baser.

Foretrukket inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, en eller flere ikke-ioniske isotoniseringsmidler. Egnede ikke-ioniske isotoniseringsmidler er kjent for fagmannen, spesielt glukose, fruktose og mannitol. Når det gjelder ikke-ioniske isotoniseringsmidler dreier det seg foretrukket om en sukkeralkohol, spesielt om mannitol.

Konsentrasjonen av det ikke-ioniske isotoniseringsmiddelet, fortrinnsvis mannitol, ligger foretrukket i området fra $35 \pm 25 \text{ g l}^{-1}$, mer foretrukket $35 \pm 20 \text{ g l}^{-1}$, enda mer foretrukket $35 \pm 15 \text{ g l}^{-1}$, mest foretrukket $35 \pm 10 \text{ g l}^{-1}$, og spesielt $35 \pm 5 \text{ g l}^{-1}$, i forhold til sammensetningen. I en foretrukket utførelsesform utgjør det absolutte innholdet av mannitol enten mindre enn 0,91 vekt-% eller mer enn 1,17 vekt-%, i forhold til sammensetningen, fortrinnsvis infusjonsløsningen.

Foretrukket er vektandelen av det ikke-ioniske isotoniseringsmiddelet, fortrinnsvis mannitol, større enn vektdelen av paracetamol i sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen. Foretrukket er det relative vektforholdet ikke-ionisk isotoniseringsmiddel : paracetamol $> 1 : 1$, mer foretrukket $> 1,5 : 1$, enda mer foretrukket $> 2 : 1$, mest foretrukket $> 2,5 : 1$ og spesielt $> 3 : 1$ eller $> 3,5 : 1$. I en foretrukket utførelsesform er det relative vektforholdet mellom paracetamol og mannitol enten større enn $1 : 0,7$ eller mindre enn $1 : 1$.

I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, cystein, eventuelt i tillegg til mannitol. Cystein forekommer ved pH 7 riktignok som zwitterion, men blir ifølge oppfinnelsen på grunn av sin elektronøytralitet oppfattet som ikke-ionisk isotoniseringsmiddel, som praktisk talt ikke bidrar til sammensetningens elektriske ledningsevne. Det ble funnet at cystein ved pH 5,5 til 7 overhodet ikke innehar noen bufferegenskaper.

Konsentrasjonen av cystein ligger foretrukket i området $0,1 \pm 0,09 \text{ g l}^{-1}$, mer foretrukket $0,1 \pm 0,08 \text{ g l}^{-1}$, enda mer foretrukket $0,1 \pm 0,07 \text{ g l}^{-1}$, mest foretrukket $0,1 \pm 0,06 \text{ g l}^{-1}$, og spesielt $0,1 \pm 0,05 \text{ g l}^{-1}$, i forhold til sammensetningen, fortrinnsvis infusjonsløsningen.

Foretrukket er vektandelen av paracetamol større enn vektdelen av cystein i sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen. Foretrukket er det relative vektforholdet paracetamol : cystein $> 50 : 1$, mer foretrukket $> 60 : 1$, enda mer foretrukket $> 70 : 1$, mest foretrukket $> 80 : 1$ og spesielt $> 90 : 1$ eller $> 95 : 1$.

I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, både mannitol og cystein. Dermed er vektandelen av mannitol foretrukket større enn vektdelen av cystein i sammensetningen ifølge oppfinnelsen. Foretrukket er det relative vektforholdet mannitol : cystein $> 100 : 1$, mer foretrukket $> 200 : 1$, enda mer foretrukket $> 250 : 1$, mest foretrukket $> 300 : 1$ og spesielt $> 350 : 1$ eller $> 360 : 1$.

I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, hvis overhodet, totalt høyst 100 mmol/l alkalimetallkationer, mer foretrukket totalt høyst 10 mmol/l, enda mer foretrukket totalt høyst 1,0 mmol/l, mest foretrukket totalt høyst 0,1 mmol/l og spesielt totalt høyst 0,01 mmol/l. I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen praktisk talt ikke noe salt, verken oppløst eller fast. I denne sammenhengen oppfattes zwitterioniske forbindelser under isoelektriske betingelser, f.eks. aminosyrer som cystein, ikke som salter.

I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, ingen chelatdannere, f.eks. EDTA.

I en foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, totalt høyst 5 innholdsstoffer, dvs. at ved siden av paracetamol og vann består sammensetningen av høyst 3 ytterligere innholdsstoffer. Ioniske forbindelser, som spaltes til kationer og anioner i vann, gjelder derved som 2 forbindelser. Spesielt foretrukket inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen høyst 4 innholdsstoffer. Spesielt foretrukket består sammensetningen ifølge oppfinnelsen av vann, paracetamol og mannitol og/eller cystein.

I en spesielt foretrukket utførelsesform inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, ved siden av vann, paracetamol og

én eller flere ikke-ioniske isotoniseringsmidler overhodet ingen andre innholdsstoffer.

5 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis bruksklar, dvs. at den foretrukket kan gis umiddelbart, spesielt uten bestemte forberedelsestiltak (anvendelsesklar, *eady-to-use*). Dermed er det foretrukket ikke nødvendig at sammensetningen ifølge oppfinnelsen tynnes, eller at ytterligere innholdsstoffer må tilsettes før sammensetningen kan gis til pasienten.

10 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen er tilveiebrakt for parenteral administrering, spesielt for intravenøs infusjon, dvs. at det foretrukket dreier seg om en infusjonsløsning. Til dette formålet kreves det at sammensetningen har en fysiologisk akseptabel osmolaritet (eller osmolalitet). Foretrukket har sammensetningen ifølge oppfinnelsen en osmolaritet på minst 0,22 osmol l⁻¹,
 15 mer foretrukket minst 0,23 osmol l⁻¹, mer foretrukket minst 0,24 osmol l⁻¹, enda mer foretrukket minst 0,25 osmol l⁻¹, mest foretrukket minst 0,26 osmol l⁻¹, og spesielt minst 0,27 osmol l⁻¹. Foretrukket har sammensetningen ifølge oppfinnelsen en osmolaritet på høyst 0,36 osmol l⁻¹, mer foretrukket høyst 0,34 osmol l⁻¹, mer foretrukket høyst 0,32 osmol l⁻¹, enda mer foretrukket høyst 0,30
 20 osmol l⁻¹, mest foretrukket høyst 0,29 osmol l⁻¹, og spesielt høyst 0,28 osmol l⁻¹. Til sammenligning inneholder en isotonisk koksaltløsning 0,9 % (masseprosent) natriumklorid og tilsvarer med en osmolaritet på 308 mosmol/l tilnærmet den til blodplasma. Den teoretiske osmolariteten til en Ringer-infusjonsløsning ligger på 309 mOsm/l. Den teoretiske osmolariteten til en Ringer-laktatløsning ligger
 25 mellom 262 og 293 mOsm/l.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, utmerker seg gjennom en fremragende lagringsstabilitet. Det ble overraskende funnet at ved lav elektrisk ledningsevne og dermed samtidig tilsvarende lav
 30 elektrolyttkonsentrasjon kan det avstås fullstendig fra buffersubstanser og likevel oppnås en tilstrekkelig lagringsstabilitet. Foretrukket utgjør innholdet av paracetamol etter lagring ved 60 °C i 4 uker i lukkede beholdere minst 99,0 % av paracetamolen som opprinnelig, dvs. før lagringen, var inneholdt i sammensetningen, mer foretrukket minst 99,2 %, enda mer foretrukket minst
 35 99,4 %, mest foretrukket minst 99,6 % og spesielt minst 99,8 %, fortrinnsvis under betingelsene som er nærmere forklart i den eksperimentelle delen.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis infusjonsløsningen, kan fremstilles ved hjelp av tradisjonelle fremgangsmåter kjent av fagmannen. Ved dette vil fortrinnsvis først

5 A) vann for injeksjonsformål med et oksygeninnhold på mindre enn 0,50 mg/l påfylles;

B) paracetamol og de ytterligere innholdsstoffene i den ønskede mengden løses i påfyllingen A) under størst mulig grad av utestengelse av oksygen; og

C) eventuelt pH-verdien til løsningen justeres gjennom tilsetning av en fysiologisk akseptabel syre eller base til den ønskede verdien.

10

Hensiktsmessig vil så

D) løsningen, som er justert til den ønskede pH-verdien, filtreres gjennom et membranfilter 0,2 µm, fylles deretter på en beholder for infusjonsløsninger og
15 varmsteriliseres ved 121 °C i 15 min.

En ytterligere foretrukket variant av fremgangsmåten for å fremstille løsningen ifølge oppfinnelsen tilveiebringer at man leder en inert gass gjennom vannet i
20 trinn A) for å drive ut oksygen, og at man ved blandingen i trinn B) samt eventuelt i alle senere trinn arbeider under inertgassatmosfære.

Et ytterligere aspekt av oppfinnelsen vedrører beholdere som inneholder sammensetningen ifølge oppfinnelsen. Ved dette er sammensetningen ifølge
25 oppfinnelsen fortrinnsvis tilveiebrakt som "ready-to-use"-preparat, dvs. kan anvendes umiddelbart. Spesielt kreves det før anvendelsen foretrukket ingen tynnings- eller oppløsningstrinn.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen pakkes fortrinnsvis i vanlige beholdere for
30 parenteralia. Beholderne kan være flasker eller poser som er vanlige for injeksjonsferdigløsninger. Beholdere av glass eller plast er foretrukket. Så lenge det dreier seg om plastbeholdere, består disse fortrinnsvis av et polyolefinbasert materiale og omgis eventuelt av en andre pose som inneholder en oksygenbarriere, ev. med en oksygen-absorber mellom posene. Egnede
35 forpakkingsmaterialer er kjent for fagmannen. I denne sammenhengen kan det eksempelvis i fullt omfang henvises til E. Bauer, Pharmaceutical Packaging

Handbook, Informa Health Care 2009; eller D.A. Dean, Pharmaceutical Packaging Technology, Taylor & Francis 2000.

5 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan være pakket under beskyttelsesgass, for eksempel under N₂, CO₂ eller Ar. I en foretrukket utførelsesform har sammensetningen ifølge oppfinnelsen et innhold av løst oksygen på høyst 50 ppm, mer foretrukket høyst 20 ppm, enda mer foretrukket høyst 10 ppm, mest foretrukket høyst 5 ppm og spesielt høyst 2 ppm eller høyst 1 ppm.

10 Foretrukket er sammensetningen fri for organiske løsemidler, har en pH-verdi i området fra 5,5 til 7 og et oksygeninnhold på høyst 2,00 mg/l, mer foretrukket høyst 1,50 mg/l, enda mer foretrukket høyst 1,25 mg/l, mest foretrukket høyst 1,00 mg/l og spesielt høyst 0,50 mg/l.

15 Den parenterale administreringen av sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan prinsipielt foretas på alle vanlige måter, spesielt intravenøst, intraarterielt, subkutant, intramuskulært, intraventrikulært, intrakapsulært, intraokulært, intraspinalt, intracisternalt, intraperitonealt, intranasalt eller som aerosol. Foretrukket foretas administreringen intravenøst, hvorved sammensetningen
20 foretrukket foreligger som infusjonsløsning.

I en foretrukket utførelsesform dreier det seg ved sammensetningen ifølge oppfinnelsen om en infusjonsløsning som er klargjort for den intravenøse infusjonen over et tidsrom på fra 2 minutter til 24 timer, mer foretrukket over et
25 tidsrom på fra 3 minutter til 6 timer, enda mer foretrukket 5 minutter til 1 time, mest foretrukket 10 minutter til 45 minutter og spesielt 15 minutter.

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører sammensetningen som er beskrevet ovenfor, fortrinnsvis infusjonsløsningen, til behandling av smerte eller
30 anvendelsen av paracetamol til fremstilling av en sammensetning som er beskrevet ovenfor, til behandling av smerte. Ved smerte dreier det seg fortrinnsvis om middels sterk smerte, fortrinnsvis postoperativ smerte.

I en foretrukket utførelsesform dreier det seg ved pasienten om geriatiske eller
35 pediatiske pasienter.

De etterfølgende eksemplene tjener til å forklare oppfinnelsen, men skal ikke tolkes som begrensende.

Det ble fremstilt vandige løsninger av paracetamol og ytterligere innholdsstoffer.

5 Løsningenes elektriske ledningsevne ble målt, og paracetamolens lagringsstabilitet ble bestemt ved hjelp av dannelsen av nedbrytningsprodukter (for dannelsen av dimerer, se f.eks. D.W. Pottert et al, J Biol Chem, 1985, 280(22), 12174-80; W. Clegg et al., Acta Crystallographica, 1998, C54, 1881-2).

10 Resultatene er sammenfattet i de to følgende tabellene:

Eks.	i 500 ml H ₂ O for injeksjonsformål			elektrisk ledningsevne [$\mu\text{S cm}^{-1}$]	Dimer [% ift. Paracetamol]				Forurensninger totalt [% ift. Paracetamol]			
	Paracetamol [g]	Mannitol [g]	NaCl [mg]		beh. i autoklav	1 ^{uke} 60°C	2 uker 60°C	4 uker 60°C	beh. i autoklav	1 ^{uke} 60°C	2 uker 60°C	4 uker 60°C
1	5,0	-	-	3,15	0,018	0,053	0,083	0,104	0,050	0,097	0,141	0,177
2	5,0	18,35	-	3,24	0,012	0,030	0,045	0,060	0,041	0,072	0,095	0,128
3	5,0	-	1,0	5,22	0,037	0,094	0,093	0,112	0,079	0,161	0,161	0,191
4	5,0	-	2,5	11,45	0,028	0,062	0,101	0,142	0,067	0,111	0,170	0,228
5	5,0	-	12,2	49,6	0,021	0,077	0,101	0,128	0,056	0,130	0,172	0,213
6	5,0	-	25,1	99,2	0,048	0,151	0,145	0,230	0,101	0,232	0,223	0,337
7	5,0	-	48,7	199,9	0,039	0,088	0,111	0,146	0,085	0,155	0,185	0,237

Eks.	i 1000 ml H ₂ O for injeksjonsformål			pH	elektrisk ledningsevne [$\mu\text{S cm}^{-1}$]	Dimer [% ift. Paracetamol]		
	Paracetamol [g]	Mannitol [g]	NaCl [g]			Utgang	3 mnd 40°C	6 mnd 40°C
8	10,0	36,70	-	5,5 (nativ)	11,15	0,0000	0,0126	0,0191
9	10,0	-	9,0	6,2 (NaOH)	10430,00	0,0110	0,1881	0,3317
10	10,0	36,70	-	7,0 (NaOH)	38,20	0,0053	0,0185	0,0218
11	-	-	isotonisk	nativ	7660	-	-	-

P a t e n t k r a v

- 5 **1.** Vandig farmasøytisk sammensetning i form av en infusjonsløsning, som inneholder paracetamol og har en elektrisk ledningsevne på høyst $200 \mu\text{S cm}^{-1}$, hvorved sammensetningen ikke inneholder noen $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkanoler og ikke noe polyetylenglykol.
- 10 **2.** Sammensetning ifølge krav 1, karakterisert ved at den har en bufferkapasitet β på høyst $5,0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ pH}^{-1}$.
- 15 **3.** Sammensetning ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at den har en pH-verdi i området fra 5,0 til 7,0.
- 20 **4.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at den inneholder et ikke-ionisk isotoniseringsmiddel.
- 25 **5.** Sammensetning ifølge krav 4, karakterisert ved at det ikke-ioniske isotoniseringsmiddelet er en sukkeralkohol.
- 30 **6.** Sammensetning ifølge krav 4 eller 5, karakterisert ved at vektandelen av det ikke-ioniske isotoniseringsmiddelet er større enn vektandelen av paracetamol.
- 35 **7.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at den har en osmolaritet på minst $0,25 \text{ osmol l}^{-1}$.
- 40 **8.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at den praktisk talt ikke inneholder noe salt.
- 45 **9.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at paracetamolen foreligger i en konsentrasjon på $10,0 \pm 5,0 \text{ g l}^{-1}$.
- 50 **10.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at innholdet av paracetamol etter lagring ved 60°C i 4 uker minst utgjør 99,0 % av paracetamolen som opprinnelig var inneholdt i sammensetningen.
- 55 **11.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at den foreligger bruksklar.

12. Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at den har en osmolaritet på høyst 0,36 osmol l⁻¹.

5 **13.** Sammensetning ifølge et av de foregående kravene, karakterisert ved at infusjonsløsningen er klargjort for intravenøs infusjon over et tidsrom på 2 minutter til 24 timer.

14. Sammensetning ifølge et av kravene 1 til 13 til behandling av smerte.

10 **15.** Sammensetning ifølge krav 14, karakterisert ved at smerten er postoperativ smerte.