



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115063** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)

**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 31/5517** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2014 13655</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>22.05.2013</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.09.2017</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12168968.1</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.05.2012</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.03.2015, Бюл.№ 6</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.09.2017, Бюл.№ 17</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2013/060543, 22.05.2013</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Грехем Джон Ейткен (GB), Бейллі Алан Джеймс (GB), Уорд Кевін Річард (GB), Пікок Томас (GB)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ПАЙОН ЮКей ЛІМІТЕД,</b> Chivers Way, Histon, Cambridge Cambridgeshire CB24 9ZR, United Kingdom (GB)</p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/007081 A1, 17.01.2008 WO 2008/007071 A1, 17.01.2008 BAHETI A ET AL, "Excipients used in lyophilization of small molecules", JOURNAL OF EXCIPIENTS AND FOOD CHEMICALS, INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS COUNCIL, AMERICAS, UNITED STATES, (20100101), vol. 1, no. 1, ISSN 2150-2668, PAGE 41 - 54, XP002676186 WO 2011/054845 A1, 12.05.2011 US 3520877 A, 21.07.1970 EP 1161949 A1, 12.12.2001</p>
---	--

**(54) КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ БЕНЗОДІАЗЕПІНИ КОРОТКОЇ ДІЇ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується ліофілізованої або висушеної розпиленням композиції, яка містить щонайменше один бензодіазепін та щонайменше один фармацевтично прийнятний гігроскопічний ексципієнт, де гігроскопічний ексципієнт представляє вуглевод, вибраний із групи, яка складається із дисахаридів і декстрану, і композиція необов'язково є щонайменше частково аморфною.

UA 115063 C2



Даний винахід стосується композицій, які містять бензодіазепіни або їх фармацевтично прийнятних солей, і їх застосувань.

Сполуки бензодіазепіну відомі за рахунок їх здатності зв'язуватися із сайтом у комплексі специфічний ГАМК-рецептор/хлоридний іонний канал, який відомий як рецептор ГАМК<sub>A</sub>. Зв'язування сполуки бензодіазепіну потенціує зв'язування інгібуючого нейромедіатора 7-аміномасляної кислоти (ГАМК) із комплексом, приводячи тим самим до інгібування нормальної функції нейронів. Терапевтичні цілі лікування сполуками бензодіазепіну полягають, зокрема, у забезпеченні седативного або гіпнотичного ефекту, індукції анкіолізу, індукції міорелаксації, лікування судом або індукції і/або підтримці анестезії у ссавця. Загальну інформацію див. в Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Eighth Edition; Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., Eds.; Pergamon Press: New York, 1990, pp. 303-304, 346-358.

Бензодіазепіни короткої дії, які забезпечують швидше відновлення, були предметом клінічних випробувань (W. Hering et al., Anesthesiology, 1996, 189, 85 (Suppl.); J. Dingemans et al., Br. J. Anaesth., 1997, 79, 567-574). Додаткові сполуки розкриті в WO 96/23790, WO 96/20941 і патенті США № 5665718. Інші публікації, у яких описані бензодіазепіни, включають E. Manghisi and A. Salimbemi, Boll. Chim. Farm., 1974, 113, 642-644; W.A. Khan and P. Singh, Org. Prep. Proc. Int., 1978, 10, 105-111 і J.B. Hester Jr. et al., J. Med. Chem., 1980, 23, 643-647. Бензодіазепіни, такі як діазепам, лоразепам і мідазолам, усі зазнають метаболізму в результаті залежних від печінки процесів. Активні метаболіти, які часто метаболізуються значно повільніше, ніж вихідний лікарський засіб, можуть утворюватися в результаті цих печінкових механізмів і фактично пролонгувати дію багатьох бензодіазепінів (T.M. Bauer et al., Lancet, 1995, 346, 145-147). Ненавмисна підвищена седація пов'язана із застосуванням бензодіазепінів (A. Shafer, Crit. Care Med., 1998, 26, 947-956), зокрема, у відділеннях інтенсивної терапії, де часто застосовуються бензодіазепіни, такі як мідазолам.

Бензодіазепіни короткої дії додатково розкриваються в WO 2000/69836 A1. Бензодіазепіни, розкриті у даній заявці, містять складноефірну групу карбонової кислоти, і інактивуються неспецифічними тканинними естеразами.

В WO 2008/007071 A1 розкривається висококристалічна безилатна сіль бензодіазепіну із складноефірною групою карбонової кислоти, як описано в WO 2000/69836 A1. В WO 2008/007081 A1 розкривається езилатна сіль бензодіазепіну.

Продукти, які застосовуються як седативних засобів або анестетики звичайно зберігаються при кімнатній температурі. Отже, є потреба у забезпеченні композицій бензодіазепінів короткої дії, які мають достатню стабільність при кімнатній температурі. Крім того, для продуктів, які повинні бути стерильними, наприклад, для ін'єкційного введення різними шляхами, спосіб, використовуваний для виробництва таких композицій, повинен гарантувати стерильність, наприклад, із використанням фільтрації в асептичних умовах.

Метою даного винаходу, зокрема, є забезпечення фармацевтично прийнятних композицій із достатньою стабільністю при кімнатній температурі для бензодіазепінів короткої дії, як розкрито в WO 2000/69836 A1, WO 2008/007071 A1 і WO 2008/007081 A1.

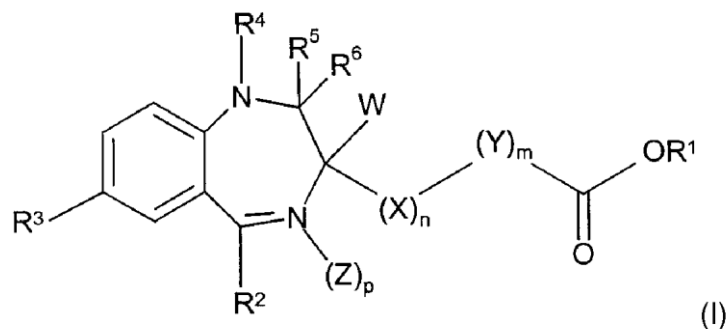
Результати тестів, які проводилися із цими сполуками, показали, що водні розчини сполук не мають достатньої стабільності при кімнатній температурі і демонструють сильну деградацію протягом короткого періоду часу. Отже, альтернативні підходи не були знайдені.

Відомим методом стабілізації нестійких у воді сполук є метод ліофілізації. Однак одна ліофілізація бензодіазепінів, описана в WO 2008/007071 A1, не приводила до забезпечення задовільної стабільності даного бензодіазепіну.

У наш час заявники даного винаходу встановили, що можуть бути отримані стабільні ліофілізовані композиції, коли формуються суміші бензодіазепіну із гігроскопічними ексципієнтами, і/або, коли ліофілізована композиція є щонайменше частково аморфною. Крім того, було показано, що можна використовувати альтернативний процес сушіння, а саме розпилювальне сушіння, для досягнення того ж ефекту.

Отже, перший аспект винаходу являє композицію, яка містить суміш щонайменше одного бензодіазепіну або його фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного фармацевтично прийнятного гігроскопічного ексципієнта, де бензодіазепін містить щонайменше одну складноефірну групу карбонової кислоти.

Згідно із винаходом бензодіазепін переважно представляє сполуку формули (I):



де

W являє H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл із розгалуженим або прямим ланцюгом;

X являє CH<sub>2</sub>, NH або NCH<sub>3</sub>; n дорівнює 1 або 2;

5 Y являє O або CH<sub>2</sub>; m дорівнює 0 або 1;

Z являє O; p дорівнює 0 або 1;

R<sup>1</sup> являє C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл із прямим ланцюгом, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>алкіл із розгалуженим ланцюгом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, аралкіл або гетероаралкіл;

R<sup>2</sup> являє фенол, 2-галогенфенол або 2-піридил;

10 R<sup>3</sup> являє H, Cl, Br, F, I, CF<sub>3</sub> або NO<sub>2</sub>;

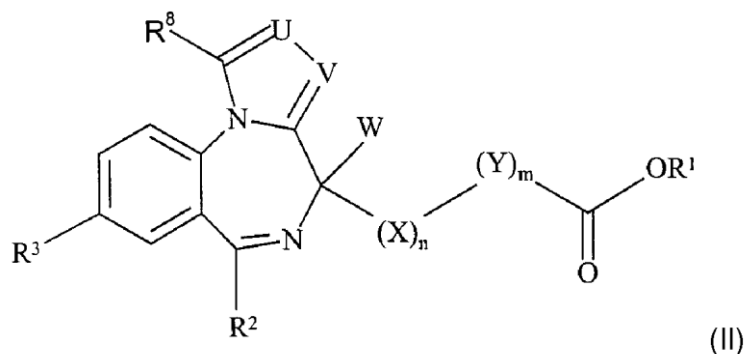
(1) R<sup>4</sup> являє H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або діалкіламіноалкіл, і R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом представляють один атом кисню або S, який зв'язаний із діазепіновим кільцем подвійним зв'язком, і p дорівнює 0 або 1; або (2) R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом утворюють подвійний зв'язок у діазепіновому кільці, і R<sup>6</sup> являє групу NHR<sup>7</sup>, де R<sup>7</sup> являє H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>гідроксіалкіл, бензил або бензил, незалежно моно- або  
15 дизаміщений замісниками - атомами галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілпіридил або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілімідазоліл, і p дорівнює 0; або (3) R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> утворюють групу -CR<sup>8</sup>=U-V=, де R<sup>8</sup> являє водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>гідроксіалкіл, U являє N або CR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> являє H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>гідроксіалкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, V являє N або CH, і p дорівнює 0.

У тому розумінні, у якому тут використовується термін "арил", самостійно або в комбінації, він визначається, як моноциклічна або поліциклічна група, переважно моноциклічна або біциклічна група, наприклад, фенол або нафтил, яка може бути незаміщена або заміщена, наприклад, одним або більше, і зокрема, одним-трьома замісниками, вибраними із атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу із розгалуженим або прямим ланцюгом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкілу, гідрокси, нітро, аміно і таке інше. У тому розумінні, у якому тут використовується термін  
25 "гетероарил", він визначається як 5-членна або 6-членна гетероциклічна ароматична група, яка може необов'язково містити конденсоване бензольне кільце і де зазначена 5-членна або 6-членна гетероциклічна ароматична група може бути незаміщеною або заміщеною, наприклад, одним або більше, зокрема, одним-трьома замісниками, вибраними із атома галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу із розгалуженим або прямим ланцюгом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкілу, гідрокси, нітро, аміно і таке інше. У тому розумінні, у якому тут використовується термін "алкокси", він включає алкільну групу, яка з'єднана через атом кисню із вихідною молекулярною субодиноцею. Зразкові алкоксигрупи включають, необов'язково обмежуючись цим, метокси, етокси і ізопропокси. У тому розумінні, у якому тут використовується термін "аралкіл", він визначається, як алкільна група, у якій один із атомів водню заміщений арильною групою. У тому розумінні, у  
35 якому тут використовується термін "гетероаралкіл", він визначається, як алкільна група, у якій один із атомів водню заміщений гетероарильною групою.

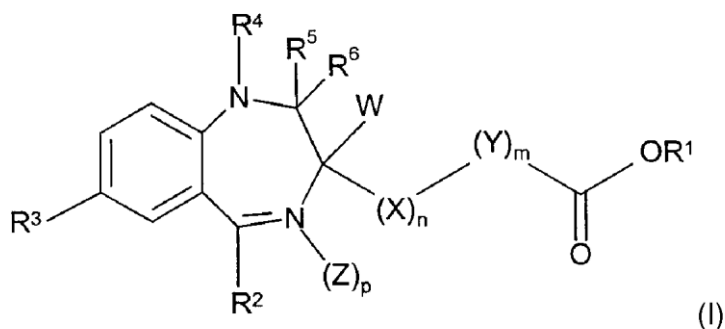
Зразкові C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільні групи із розгалуженим або прямим ланцюгом включають, необов'язково обмежуючись цим, метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил і н-бутил. Зразкові C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкільні групи із прямим ланцюгом включають, необов'язково обмежуючись цим, метил, етил, пропіл, н-бутил, н-гексил і н-гептил. Зразкові C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>алкільні групи із розгалуженим ланцюгом включають, необов'язково обмежуючись цим, ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, ізопентил, неопентил, трет-пентил і ізогексил. Зразкові C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкільні групи включають, необов'язково обмежуючись цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Зразкові C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкільні групи включають, необов'язково обмежуючись цим,  
40 метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил і н-бутил, незалежно заміщені одним або більше атомами галогену, наприклад, атомом фтору, хлору, бромі і йоду.

Сполуки формули (I), де R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом утворюють групу -CR<sup>8</sup>=U-V=, і p дорівнює 0, представляють кращий варіант здійснення винаходу, і можуть бути, відповідно, представлені сполукою формули (II):





де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $U$ ,  $V$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $n$  і  $m$  мають значення, певні для формули (I).  
Також кращими є сполуки формули (I):



5

де

 $W$  являє  $H$ ; $X$  являє  $CH_2$ ;  $n$  дорівнює 1; $Y$  являє  $CH_2$ ;  $m$  дорівнює 1; $Z$  являє  $O$ ;  $p$  дорівнює 0 або 1;

10

 $R^1$  являє  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  або  $CH_2CH(CH_3)_2$ ; $R^2$  являє 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл або 2-піридил; $R^3$  являє  $Cl$  або  $Br$ ;

(1)  $R^4$  являє  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або діалкіламіноалкіл, і  $R^5$  і  $R^6$  разом представляють один атом кисню або  $S$ , який зв'язаний із діазепіновим кільцем подвійним зв'язком, і  $p$  дорівнює 0 або 1; або (2)  $R^4$  і  $R^5$  разом являють подвійний зв'язок у діазепіновому кільці, і  $R^6$  являє групу  $NHR^7$ , де  $R^7$  являє  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ - $C_4$ гідроксіалкіл, бензил або бензил, незалежно моно- або дизаміщений замісниками - атомами галогену,  $C_1$ - $C_4$ алкілпіридил або  $C_1$ - $C_4$ алкілімідазоліл, і  $p$  дорівнює 0; або (3)  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  утворюють групу  $-CR^8=U-V=$ , де  $R^8$  являє водень,  $C_1$ - $C_4$ алкіл або  $C_1$ - $C_3$ гідроксіалкіл,  $U$  являє  $N$  або  $CR^9$ , де  $R^9$  являє  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ - $C_3$ гідроксіалкіл або  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $V$  являє  $N$  або  $CH$ , і  $p$  дорівнює 0.

15

Переважно, зокрема, у сполуках формули (II)  $W$  являє  $H$ ,  $X$  являє  $CH_2$ ,  $n$  дорівнює 1;  $Y$  являє  $CH_2$ ;  $m$  дорівнює 1;  $R^1$  являє  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  або  $CH_2CH(CH_3)_2$ ;  $R^2$  являє 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл або 2-піридил;  $R^3$  являє  $Cl$  або  $Br$ ;  $R^8$  являє  $H$ ,  $CH_3$  або  $CH_2OH$ ;  $R^9$  являє  $H$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  або  $CH_2O$ -трет-бутил;  $U$  являє  $CR^9$  або  $N$ ; і  $V$  являє  $N$  або  $CH$ .

25

Серед даних сполук особливо кращими є сполуки формули (II), де в будь-якій сполуці  $W$  являє  $H$ ,  $X$  являє  $CH_2$ ,  $n$  дорівнює 1;  $Y$  являє  $CH_2$ ;  $m$  дорівнює 1; і де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^8$ ,  $U$  і  $V$  для будь-якої сполуки є наступними:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	U	V
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	H	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	CH <sub>3</sub>	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	H	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	H	C-CH <sub>2</sub> OH	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	CH <sub>2</sub> OH	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	H	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	CH <sub>3</sub>	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Br	CH <sub>3</sub>	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Br	H	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	H	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	H	C-CH <sub>2</sub> OH	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	CH <sub>2</sub> OH	CH	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	CH <sub>3</sub>	N	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	CH <sub>3</sub>	N	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	CH <sub>3</sub>	N	N
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	H	N	CH
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	CH <sub>3</sub>	N	CH
CH <sub>3</sub>	2-фторфеніл	Cl	H	C-CH <sub>2</sub> O-t-бутил	N
CH <sub>3</sub>	2-піридил	Cl	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> OH	N

Серед даних сполук найбільш кращим є ремімазолам (INN), де W являє H, X являє CH<sub>2</sub>, n дорівнює 1, Y являє CH<sub>2</sub>, m дорівнює 1, R<sup>1</sup> являє CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> являє 2-піридил, R<sup>3</sup> являє Br, R<sup>8</sup> являє CH<sub>3</sub>, U являє CH і V являє N. Згідно із системою ІЮПАК ремімазолам представляє метил 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(піридин-2-іл)-4H-імідазо[1,2-a][1,4]бензодіазепін-4-іл]пропаноат. Він був розроблений для клінічного застосування PAION AG, Aachen під міжнародним кодом "CNS7056". У формі безилатної солі він також позначається як "CNS7056B" (див. експериментальні дані нижче).

Сполуки формули (I) і (II) містять стереоцентр. Згідно із винаходом можна використовувати енантімерно чисті форми, які, по суті, не містять іншого енантіомера, але також можуть використовувати рацемічні суміші.

Композиція за винаходом може містити вільну форму бензодіазепіну, але в кращому варіанті здійснення бензодіазепін використовується у формі солі, зокрема, у формі неорганічної або органічної солі. У найкращому варіанті здійснення бензодіазепін використовується у вигляді солі в катіонній формі.

Протиіон катіонного бензодіазепіну переважно вибраний із галогенідів, зокрема, фториду, хлориду або броміду, сульфату, органічних сульфатів, сульфонату, органічних сульфонатів, нітрату, фосфату, саліцилату, тартрату, цитрату, малеату, формиату, малонату, сукцинату, ізетіонату, лактобіонату і сульфамату.

Солі за винаходом отримують взаємодією бензодіазепіну із придатними кислотами, зокрема, взаємодією із наступними кислотами: соляною, бромистоводневою, сірчаною, азотною, фосфорною, саліциловою, п-толуолсульфоною, винною, лимонною, метансульфоною, малеїною, мурашиною, маленовою, бурштиною, ізетіоною, лактобіоною, нафталін-2-сульфоною, сульфаміною, етансульфоною і бензолсульфоною.

У кращому варіанті здійснення протиіон вибраний із органічних сульфатів і органічних сульфонатів, зокрема, із ароматичних сульфатів і ароматичних сульфонатів. У найкращому варіанті здійснення органічний сульфонат використовується як протиіон, переважно ароматичного сульфонату, зокрема, п-толуолсульфонової кислоти (тозилату), нафталін-2-сульфонової кислоти, етансульфонової кислоти (езилату) або бензолсульфонової кислоти, де бензолсульфонова кислота (безилат) є найкращим протиіоном.

Найкращими солями за даним винаходом є безилатна сіль (розкрита в WO 2008/007071 A1) або езилатна сіль (розкрита в WO 2008/007081 A1) ремімазоламу. Тозилатна сіль ремімазоламу також є кращою і предметом WO 2013029431 A1.

Композиції за одним аспектом винаходу містять щонайменше один фармацевтично прийнятний гігроскопічний ексципієнт. Гігроскопічний ексципієнт може представляти органічну або неорганічну речовину, але переважно є органічною речовиною. Гігроскопічний ексципієнт не включає воду, оскільки вода може бути присутньою на додаток до гігроскопічного ексципієнту.

5 Гігроскопічний ексципієнт переважно представляє сполуку, яка здатна утворювати стабільні гідрати.

Гігроскопічний ексципієнт переважно представляє сполуку, яка в нормальних умовах (25 °C, 1013,25 гПа) зв'язує молекули води зворотно і переважно також здатна вивільняти молекули води, коли прикладається достатній вакуум і/або тепло. Навпаки гігроскопічний ексципієнт, отриманий застосуванням вакууму і/або тепла після дегідратації, знову здатний зв'язувати молекули води. В умовах нормальної температури (25 °C) тиск парів води гідратованих гігроскопічних ексципієнтів переважно нижче 23 гПа, переважніше 20 гПа, переважно нижче 15 гПа, зокрема, нижче 10 гПа. В особливо кращому варіанті здійснення тиск водної пари гідратованого гігроскопічного ексципієнта перебуває в межах від 2 до 20 гПа, переважніше від 5 до 15 гПа. Дегідратований гігроскопічний ексципієнт переважно має здатність зв'язувати щонайменше 0,01 г, переважніше щонайменше 0,03 г, зокрема щонайменше 0,05 г або щонайменше 1 г води на г гігроскопічної сполуки. У кращому варіанті здійснення дегідратований гігроскопічний ексципієнт переважно може зв'язувати до 5 г, переважніше до 10 г, зокрема, до 20 г води на г гігроскопічної сполуки.

Органічні гігроскопічні ексципієнти за винаходом переважно мають молекулярну масу нижче, ніж 400 кДа, переважно нижче, ніж 350 кДа, переважніше нижче, ніж 100 кДа, найбільш переважно нижче, ніж 20 кДа і ще переважніше нижче, ніж 1 кДа. У найкращому варіанті здійснення гігроскопічний ексципієнт має молекулярну масу нижче, ніж 0,1 кДа.

Згідно із винаходом термін "ексципієнт" визначається, як інгредієнт, навмисно доданий до субстанції лікарського препарату, який не має фармакологічних властивостей у використуванні кількості. Такі ексципієнти служать деяким іншим корисним цілям, наприклад, полегшують обробку, підвищують розчинність або розчинення, доставку лікарського препарату через необхідний шлях введення або сприяють забезпеченню стабільності.

У контексті даного винаходу визначення "фармацевтично прийнятний" призначає для включення будь-якої сполуки, яка не виявляє негативного впливу на ефективність біологічної активності активного інгредієнта і яка не є токсичною для хазяїна, якому її вводять.

У кращому варіанті здійснення органічний гігроскопічний ексципієнт вибраний із вуглеводів і/або органічних полімерів.

Згідно із винаходом "вуглевод" являє органічну сполуку емпіричної формули  $C_m(H_2O)_n$  (де m може відрізнитися від n). У структурному відношенні вуглеводні можуть бути описані, як полігідроксальдегіди і кетони. У тому розумінні, у якому тут використовується термін "сахарид" або "цукор", він представляє синонім терміна "вуглевод". Вуглеводи діляться на чотири хімічні групи: моносахариди, дисахариди, олігосахариди і полісахариди. У тому розумінні, у якому тут використовується термін "вуглеводи", він включає всі модифікації, похідні і аналоги вуглеводів, такі як кислі сахариди, які містять карбоксильні групи, фосфатні групи і/або групи складних ефірів сірчаної кислоти.

У найкращому варіанті здійснення органічний гігроскопічний ексципієнт являє вуглевод або суміш різних щонайменше двох типів вуглеводів. Придатними вуглеводами є, наприклад, амілоза, амілопектин, альгінат, декстрини, крохмалі, а також моно-, ди- і олігосахариди.

Заявники даного винаходу встановили, що застосування гігроскопічних вуглеводів або їх сумішей особливо придатні для отримання стабільних твердих лікарських складів/композицій - наприклад, ліофілізованих або висушених розпиленням композицій, бензодіазепінів, зокрема, солей ремімазоламу, які мають придатний час відновлення.

У кращому варіанті здійснення вуглевод має молекулярну масу нижче, ніж 150 кДа, переважно нижче, ніж 100 кДа, зокрема, нижче, ніж 80 кДа, особливо переважно нижче, ніж 20 кДа і додатково переважно нижче, ніж 1 кДа (наприклад, нижче, ніж 0,5 кДа). У кращому варіанті здійснення оліго- або полісахаридні ланцюги не є циклічними, тобто вони не представляють циклічні геміацетали або гемікетали.

В особливо кращому варіанті здійснення декстрини із молекулярною масою нижче, ніж 150 кДа, переважно нижче, ніж 100 кДа, зокрема, нижче, ніж 80 кДа, використовуються як гігроскопічний ексципієнт. Найкращі декстрини мають молекулярну масу в межах від 5 до 80 кДа, зокрема, у межах від 10 до 40 кДа.

У ще одному особливо кращому варіанті здійснення моно- або олігосахариди використовуються як гігроскопічні ексципієнти, або як один гігроскопічний ексципієнт або в суміші щонайменше із ще одним додатковим гігроскопічним ексципієнтом, таким як декстран -

де олігосахариди переважно не є циклічними. У даному варіанті здійснення вуглевод переважно вибраний із моносахаридів і  $C_{2-6}$ -олігосахаридів, зокрема, із дисахаридів. Дисахарид переважно вибраний із лактози, мальтози, сахарози і трегалози, і найкращою є лактоза. У ще одному варіанті здійснення можуть використовуватися два або більше дисахаридів, зокрема, включаючи лактозу. Дані дисахариди можна об'єднати із додатковими ексципієнтами, наприклад, декстраном.

У ще одному найбільш кращому варіанті здійснення органічний гігроскопічний ексципієнт є полімером, переважно поліакрилатом або вініловим полімером, переважніше полівінілпіролідом.

У кращому варіанті здійснення полівінілпіролідон має молекулярну масу нижче, ніж 150 кДа, переважно нижче, ніж 100 кДа, зокрема, нижче, ніж 50 кДа. Особливо кращі полівінілпіролідони мають молекулярну масу в межах від 5 до 40 кДа, зокрема, у межах від 10 до 30 кДа.

У додатковому варіанті здійснення винаходу гігроскопічний ексципієнт являє суміш щонайменше двох різних гігроскопічних ексципієнтів, зокрема, конкретніше двох, трьох, чотирьох, п'яти або більше ексципієнтів. Дані щонайменше два різних ексципієнти можуть бути однієї і тієї ж хімічної природи, наприклад, обидва можуть являти вуглеводи або обидва можуть являти органічні полімери. Альтернативно вони можуть бути різної хімічної природи, наприклад, один або більше являють вуглеводи і один або більше являють органічні полімери. У кращому варіанті здійснення винаходу композиція містить суміш щонайменше двох вуглеводів.

Такі щонайменше два вуглеводи можуть бути одного і того ж типу вуглеводів, наприклад, вони можуть являти, відповідно, моносахариди, дисахариди, олігосахариди або полісахариди. Вуглеводи можуть альтернативно являти різні типи вуглеводів, наприклад, один або більше моносахаридів, об'єднаних із одним або більше дисахаридом і т. п. Кращою є комбінація щонайменше одного дисахариду щонайменше із одним або більше полісахаридом.

Особливо кращою є комбінація одного дисахариду і одного полісахариду. Дисахарид переважно являє лактозу, і полісахарид переважно являє декстран, зокрема, із молекулярною масою 80 кДа або нижче. Композиція переважно містить ремімазолам, переважно у вигляді безилатної, езилатної або тозилатної солі. Особливо кращою є безилатна сіль.

Особливо кращі суміші вуглеводів за винаходом містять або складаються із комбінацій, представлених у таблиці:

Дисахарид 1	Дисахарид 2	Полісахарид
Лактоза	-	Декстран 40
Трегалоza	-	Декстран 40
Сахароза	-	Декстран 40
Лактоза	-	Декстран 70
Трегалоza	-	Декстран 70
Сахароза	-	Декстран 70
Лактоза	Трегалоza	Декстран 40
Лактоза	Сахароза	Декстран 40
Лактоза	Трегалоza	Декстран 70
Лактоза	Сахароза	Декстран 70
Трегалоza	Сахароза	Декстран 40
Трегалоza	Сахароза	Декстран 70

Композиція із вищевказаними сумішами дисахариду/декстрану переважно містить ремімазолам, у вигляді безилатної, езилатної або тозилатної солі. Особливо кращою є безилатна сіль.

Як вказувалося вище, заявники за даним винаходом встановили, що композиція за винаходом, зокрема, композиція із сумішшю, яка містить щонайменше один дисахарид, такий як лактоза, і щонайменше один декстран, можуть утворювати стабільну тверду речовину, зокрема, ліофілізовану або висушену розпиленням, композиції із прийнятною ліофілізацією (яка також називається "загальною тривалістю циклу") і/або часом відновлення. Згідно із винаходом придатний час відновлення становить 5 хв. або менше, переважно 3 хв. або менше, переважніше 2 хв. або навіть 1 хв. Час відновлення, який становить 1 хв., також є кращим і час відновлення, який становить менше 1 хв., є найкращим.

Час ліофілізації композиції за винаходом переважно дорівнює менше 120 год., переважно менше 100 год., переважніше менше 80 год. і ще переважніше менше 70 год. і, зокрема, 66 год.

Таке зниження часу ліофілізації, зокрема, має місце, коли стадія сушіння проводиться при -25 °C і нижче 100 мторр (наприклад між 90 і 100 мторр), або при -15 °C або вище і 350-750 мторр.

Заявники даного винаходу встановили кореляцію між кількістю полімеру, зокрема, полісахариду, конкретніше декстрану, і часом, необхідним для ліофілізації: із підвищенням кількості полісахариду в суміші вуглеводних ексципієнтів підвищується температура колапсу композиції, і знижується час, необхідний для ліофілізації. Наприклад, композиція із сіллю ремімазоламу, яка додатково містить лактозу і декстран, у масовому співвідношенні 1:1, показує час ліофілізації, який становить 99 год., у той час як для такої ж композиції із лактозою і декстраном, які знаходяться у масовому співвідношенні 1:4, потрібен час ліофілізації, який становить тільки 66 год. або менше.

У сумішах ексципієнтів (ексципієнтів різної хімічної природи або різних типів, див. вище) співвідношення в мас. % першого ексципієнта (наприклад, дисахариду) і другого ексципієнта (наприклад, декстрану) може знаходитися в межах від 1:1 до 1:10, переважніше від 1:1 до 1:6, ще переважніше від 1:1 до 1:5 і ще переважніше від 1:1,0 до 1:4,5. У конкретному варіанті здійснення зазначене співвідношення в мас. % становить 1:1,5 або 1:4. Перший ексципієнт являє, зокрема, лактозу, і другий ексципієнт переважно є декстраном, зокрема, декстраном 70 або декстраном 40.

Лактозу можна використовувати у вигляді гідрату. Однак, якщо не зазначено інакше, то зазначені точні масові співвідношення і концентрації, наведені тут, стосуються лактози. Теж саме стосується інших ексципієнтів, які придатні для застосування в даному винаході.

Особливо переважно, коли відносна кількість полісахариду у суміші перевищує відносну кількість дисахаридів у ній. Отже, 50 мас. % або вище суміші вуглеводів може становити полісахарид, переважніше 60 мас. % або вище, ще переважніше 80 мас. % або вище. У бінарній суміші інша частина переважно являє дисахарид. У даних варіантах здійснення винаходу можливо збільшити час ліофілізації, тобто забезпечити вищі температури колапсу. Переважно полісахарид являє декстран.

Композиція за винаходом може містити бензодіазепін або його сіль, переважно безилатну сіль або тозилатну сіль ремімазоламу, у відносній кількості від 5 до 50 мас. %, переважніше у відносній кількості від 8 до 25 мас. %, ще переважніше у відносній кількості від 10 до 20 мас. % і, зокрема, у відносних кількостях 10 або 19 мас. %. Необхідно відзначити, що всі відносні кількості, масові співвідношення і т. д. бензодіазепіну, зокрема, ремімазоламу, у композиціях за винаходом розраховані в перерахунку на вільну основу, якщо не зазначено інакше.

Композиція за винаходом може містити загальну кількість гігроскопічних ексципієнтів, переважно вуглеводу або суміші вуглеводів, у відносній кількості від 50 до 95 мас. %, переважніше у відносній кількості від 75 до 92 мас. %, ще переважніше у відносній кількості від 80 до 90 мас. % і, зокрема, у відносних кількостях 81 або 90 мас. %.

Співвідношення в мас. % загальної кількості гігроскопічних ексципієнтів до загальної кількості бензодіазепінів або її солей у композиції - розраховано у перерахунку на вільну основу - переважно становить щонайменше 1:1, переважніше щонайменше 2:1, 3:1 або 4:1, зокрема, щонайменше 5:1, 6:1, 7:1 або 9:1. В особливо кращих варіантах здійснення співвідношення в мас. % загальної кількості гігроскопічних ексципієнтів до загальної кількості бензодіазепінів або її солей у композиції, розраховано в перерахунку на вільну основу, переважно становить щонайменше від 1:1 до 100:1, зокрема, у межах від 3:1 до 50:1, переважніше в межах від 5:1 до 25:1, найбільш переважно в межах від 7:1 до 15:1, і в найкращому варіанті здійснення становить 13:1.

В одному варіанті здійснення винаходу композиція містить тільки гігроскопічні ексципієнти.

В одному аспекті композиція за винаходом має температуру колапсу вище -20,5 °C, переважно вище -18 °C і переважніше вище -15,5 °C.

У додатковому аспекті композиції за винаходом температура колапсу композиції підвищується при додаванні щонайменше однієї сполуки із температурою колапсу вище -20 °C (модифікатор температури колапсу).

У додатковому аспекті композиція за винаходом також містить щонайменше одну сполуку із температурою колапсу вище -20 °C (далі по тексту називається "модифікатором температури колапсу"). Даний компонент додається до композиції, яка потім висушується (зокрема, ліофілізацією) із отриманням твердої композиції.

Модифікатор температури колапсу за даним винаходом може бути вибраний із групи, яка складається із співполімеру сахарози і епіхлоргідрину (такого як Ficoll®), желатину і гідроксіетилкрахмалю (HES) або декстрану. У кращому варіанті здійснення винаходу

модифікатор температури колапсу являє HES. У ще одному кращому варіанті здійснення винаходу модифікатор температури колапсу являє декстран.

Модифікатор температури колапсу може бути присутнім у композиції за винаходом у відносній кількості від 1 до 75 мас. %, переважніше у відносній кількості від 5 до 50 мас. %, ще переважніше у відносній кількості від 10 до 40 мас. %. Модифікатор температури колапсу може бути ідентичний гігроскопічному ексципієнту.

У тому розумінні, у якому тут використовується термін "температура колапсу", він стосується температури, при якій розм'якшення твердої композиції ("таблетка") прогресує до структурного "колапсу", явище, яке можна спостерігати із використанням мікроскопії із висушуванням заморожуванням (FDM). У кристалізаційній системі колапс відбувається, якщо перевищується найменша температура евтектичного плавлення ( $T_{eu}$ ). У некристалізаційній системі температура колапсу визначається температурою склування ( $T_g$ ), яку можна визначити із використанням диференціальної скануючої калориметрії (ДСК). Температуру колапсу може визначити фахівець у даній галузі. Отже, для аморфної речовини температура колапсу дається у вигляді температури склування.

Отже, термін "колапс", зокрема, стосується втрати інтегральної структури твердої композиції (грудки) і/або до зменшення її об'єму щонайменше приблизно на 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 85 %, 95 % або 100 %. Зменшення об'єму і втрату структурної цілісності можна визначити із використань методологій, які включають, не обмежуючись цим, візуальний огляд або аналіз площі поверхні Брунауера-Еммета-Теллера (BET).

В одному аспекті винаходу протиіон може надавати солі гігроскопічності. Отже, у даному варіанті здійснення сіль бензодіазепіну також являє ексципієнт.

У ще одному варіанті здійснення композиції за винаходом можуть додатково містити, крім щонайменше одного гігроскопічного ексципієнта, фармацевтично прийнятні носії і/або ексципієнти. Додаткові носії і/або ексципієнти, якщо вони використовуються, звичайно, повинні бути прийнятними відносно сумісності із іншими інгредієнтами композиції і не повинні бути токсичними для пацієнта. Отже, даний винахід у додатковому варіанті здійснення стосується композиції, як тут визначено вище, і додаткових фармацевтично прийнятних носіїв і/або ексципієнтів. Додатковий носій і/або ексципієнт може бути вибраний, наприклад, із аскорбінової кислоти, гліцину, гліцину гідрохлориду, хлориду натрію, цукрових спиртів і їх сумішей. У кращому варіанті здійснення додатковий ексципієнт вибраний із цукрових спиртів, зокрема,  $C_{3-6}$  цукрових спиртів, переважніше  $C_6$  цукрових спиртів.

У тому розумінні, у якому тут використовується термін "цукровий спирт" (також відомий як поліол, багатоатомний спирт або поліспирт), він визначається як гідрогенізована форма вуглеводу, карбонільна група якого (альдегід або кетон редуруючий цукор) відновлена до первинної або вторинної гідроксильної групи.

Другим аспектом винаходу є композиція, яка містить щонайменше один бензодіазепін або його фармацевтично прийнятну сіль, де щонайменше частині композиції є аморфними, і де бензодіазепін містить щонайменше одну складноєфірну групу карбонової кислоти. Композиція також може містити кристалічні частини/сполуки.

У ще одному аспекті винаходу композиція містить суміш зазначеного бензодіазепіну щонайменше із одним гігроскопічним ексципієнтом, де зазначена композиція є щонайменше частково аморфною, але може містити кристалічні частини.

Композиція за винаходом в кращому варіанті здійснення є твердою композицією, зокрема, отриманою ліофілізацією або розпилювальним сушінням. Висушена композиція містить щонайменше одну сполуку (наприклад, ексципієнт) у аморфній формі. У кращому варіанті здійснення ліофілізована композиція складається із суміші аморфних і кристалічних, зокрема, мікрокристалічних частин/сполук. У кращому варіанті здійснення кристалічна частина ліофілізованих твердих речовин містить або переважно, по суті, складається із похідних бензодіазепіну або їх солей.

У додатковому варіанті здійснення винаходу щонайменше 50 % (мас./мас.), переважно щонайменше 75 % (мас./мас.), переважно щонайменше 90 % (мас./мас.) і найбільш переважно щонайменше 95 % (мас./мас.) бензодіазепіну в композиції перебуває в аморфному стані. У кращому варіанті здійснення щонайменше 96 %, 97 %, 88 % або 99 % (мас./мас.) перебуває в аморфному стані. У кращому варіанті здійснення композиція є аморфною щонайменше на 96 %, 97 %, 88 % або 99 %.

В одному варіанті здійснення винаходу композиція містить суміш кристалічного і аморфного бензодіазепіну або солі бензодіазепіну. В одному варіанті здійснення щонайменше 25 %, 50-75 % або більше ніж 90 % (мас./мас.) загальної кількості бензодіазепіну або солі бензодіазепіну композиції є кристалічними.

У найкращому варіанті здійснення винаходу сіль бензодіазепіну являє безилатну сіль ремімазоламу. Коли композиція містить кристалічну безилатну сіль ремімазоламу, в одному варіанті здійснення кристалічний поліморф (позначений безилатною формою 1) має спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (XRPD), який має характерні піки приблизно при

5 7,3; 7,8; 9,4; 12,1; 14,1; 14,4; 14,7 або 15,6 градусів два-тета.

Переважно безилатна форма 1 кристалічного поліморфа ремімазоламу має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,3; 7,8; 9,4; 12,1; 14,1; 14,4; 14,7 і 15,6 градусів два-тета.

10 Переважніше безилатна форма 1 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,25 (10,60); 7,84 (72,60); 9,36 (12,10); 12,13 (32,50); 14,06 (48,50); 14,41 (74,30); 14,70 (50,70); 15,60 (26,90) [кут градусів два-тета (процентна відносна інтенсивність)].

15 Переважно безилатна форма 1 кристалічного поліморфа має початкову температуру плавлення при диференціальній скануючій калориметрії (ДСК) у межах 187-204 °С, переважно приблизно при 191-192 °С.

Структура кристалізованих із суміші 2-метоксіетанол:пентилацетат голчастих кристалів форми 1 руйнувалася при 190K (R-Фактор 6,3, приклад 9 в WO2008/007071 A1). Форма 1 має стехіометрію 1:1 сполука:безилат. Її кристалографічна асиметична одиниця містить дві незалежні молекули сполуки і дві молекули безилату. Дві незалежні молекули сполуки

20 одноразово протоновані в імідазольному кільці. Кристалічна структура має розміри елементарної комірки кристала, які дорівнюють  $a=7,6868 \text{ \AA}$ ,  $b=29,2607 \text{ \AA}$ ,  $c=12,3756 \text{ \AA}$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=97,7880^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ , і просторову групу  $P2_1$ . Кристалічна структура додатково має наступні параметри: моноклінна, об'єм:  $2757,86 \text{ \AA}^3$ , щільність:  $1,439 \text{ г/см}^3$ , поглинання:  $1,610 \text{ мкм [MoK}\alpha\text{] (мм}^{-1}\text{)}$ ,  $F(000)$ : 1224. Параметр Flack "Enantiopole" був визначений, як такий, що дорівнює 0,03.

25 Кристалічна структура також описана більш докладно в прикладі 9 WO2008/007071 A1, і кристалографічні координати представлено на фігурі 5A-5D (відповідають таблиці 17 в WO2008/007071 A1). Довжина і кути зв'язку форми 1 представлено на фігурах 7A-B і 8A-C (відповідають таблицям 19 і 20 в WO2008/007071 A1).

30 Згідно із винаходом композиція може містити безилатну сіль ремімазоламу, яка являє кристалічний поліморф, який містить кристал із розмірами елементарної комірки кристала, які дорівнюють  $a=7,6868 \text{ \AA}$ ,  $b=29,2607 \text{ \AA}$ ,  $c=12,3756 \text{ \AA}$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=97,7880^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ .

Також даний винахід стосується композиції із безилатною сіллю ремімазоламу, яка являє кристалічний поліморф, який має кристалічну структуру, певну структурними координатами, як показано на фігурі 5A-D. Кристалічна форма переважно має довжини і кути зв'язків, показано

35 відповідно на фігурах 7A-B і 8A-C.

У додатковому варіанті здійснення композиція за винаходом містить поліморф безилатної солі ремімазоламу (позначений безилатною формою 2), який має спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (XRPD), який має характерні піки приблизно при 8,6; 10,5; 12,0; 13,1; 14,4; або 15,9 градусів два-тета. Переважно безилатна форма 2 кристалічного поліморфа має

40 спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 8,6; 10,5; 12,0; 13,1; 14,4; або 15,9 градусів два-тета.

Переважніше безилатна форма 2 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 8,64 (17,60); 10,46 (21,00); 12,03 (22,80); 13,14 (27,70); 14,42 (11,20); 15,91 (100,00) [кут два-тета градусів (процентна відносна інтенсивність)].

45 Переважно безилатна форма 2 кристалічного поліморфа має початкову температуру плавлення при диференціальній скануючій калориметрії (ДСК) у межах 170-200 °С, переважно приблизно при 180 °С.

Структура етанол:етилацетат голчастих кристалів форми 2 руйнувалася при 190K (R-Фактор 3,8, приклад 10 в WO2008/007071 A1). Форма 2 має стехіометрію 1:1 сполука:безилат. Її кристалографічна асиметична одиниця містить одну молекулу сполуки і одну молекулу безилату. Молекула сполуки одноразово протонована в імідазольному кільці. Кристалічна структура має розміри елементарної комірки, які дорівнюють  $a=8,92130 \text{ \AA}$ ,  $b=11,536 \text{ \AA}$ ,  $c=25,8345 \text{ \AA}$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ , і просторову групу  $P2_12_12_1$ . Кристалічна структура додатково має наступні параметри: орторомбічна, об'єм:  $2570,65 \text{ \AA}^3$ , щільність:  $1,544 \text{ г/см}^3$ , поглинання:  $1,727 \text{ мк [MoK}\alpha\text{] (мм}^{-1}\text{)}$ ,  $F(000)$ : 1224. Параметр Flack "Enantiopole" був визначений, як такий, що дорівнює 0,011. Кристалічна структура також описана більш докладно в прикладі 10

50 WO2008/007071 A1, і кристалографічні координати представлено на фігурі 6A-C (відповідає таблиці 18 в WO2008/007071 A1). Довжина і кути зв'язку форми 2 представлено на фігурах 9 і 10, відповідно, (відповідають таблицям 21 і 22 в WO2008/007071 A1).

55

Згідно із винаходом забезпечується композиція із безилатною сіллю ремімазоламу, яка являє кристалічний поліморф, який містить кристал із розмірами елементарної комірки, які дорівнюють  $a=8,92130 \text{ \AA}$ ,  $b=11,1536 \text{ \AA}$ ,  $c=25,8345 \text{ \AA}$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ .

5 Також даний винахід стосується композиції із безилатною сіллю ремімазоламу, яка являє кристалічний поліморф, який має кристалічну структуру, певну структурними координатами, як показано на фігурі 6A-C. Композиція безилатної солі ремімазоламу згідно із винаходом має довжини і кути зв'язків, як показано, відповідно, на фігурах 9 і 10.

10 У додатковому варіанті здійснення винаходу забезпечується композиція із кристалічним поліморфом безилатної солі ремімазоламу (позначений безилатною формою 3), який має спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (XRPD), який має характерні піки приблизно при 7,6; 11,2; 12,4; 14,6; 15,2; 16,4 і 17,7 градусів два-тета. Переважно безилатна форма 3 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,6; 11,2; 12,4; 14,6; 15,2; 16,4 або 17,7 градусів два-тета.

15 Переважніше безилатна форма 3 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,61 (65,70); 11,19 (33,20); 12,38 (48,70); 14,63 (30,60); 15,18 (33,20); 16,40 (29,60); 17,68 (51,30) [кут два-тета градусів (процентна відносна інтенсивність)].

Переважно безилатна форма 3 кристалічного поліморфа має початкову температуру плавлення при диференціальній скануючій калориметрії (ДСК) у межах 195-205 °C, переважно приблизно при 200-201 °C.

20 У додатковому варіанті здійснення винаходу забезпечується композиція із кристалічним поліморфом безилатної солі ремімазоламу (позначеним безилатною формою 4), який має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,6; 10,8; 15,2; 15,9 або 22,0 градусів два-тета. Переважно безилатна форма 4 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,6; 10,8; 15,2; 15,9 або 22,0 градусів два-тета.

25 Переважно безилатна форма 4 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 7,62 (83,50); 10,75 (14,70); 15,17 (37,80); 15,85 (28,70); 22,03 (100) [кут два-тета градусів (процентна відносна інтенсивність)].

30 Переважно безилатна форма 4 кристалічного поліморфа має початкову температуру плавлення при диференціальній скануючій калориметрії (ДСК) у межах 180-185 °C, переважно приблизно при 182 °C.

Безилатні форми 1-4 можуть бути отримані і кристалізовані із використанням способів і розчинників, розкритих в WO2008/007071 A1.

Кращою сіллю є безилатна форма 1, яка основана на надійності утворення, виході, чистоті, хімічній стабільності і стабільності твердої форми.

35 В одному варіанті здійснення композиція містить суміш форм 1, 2, 3 і 4. Однак можливі композиції тільки із однією із форм 1-4.

40 У ще одному кращому варіанті здійснення сіль бензодіазепіну являє езилатну сіль ремімазоламу. Коли композиція містить кристалічну езилатну сіль ремімазоламу в одному варіанті здійснення, то кристалічний поліморф (позначений тут як "езилатна форма 1") має спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (XRPD), який має характерні піки приблизно при 6,2; 9,2; 12,3; 15,0; 17,2 або 20,6 градусів два-тета.

Переважно езилатна форма 1 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 6,2; 9,2; 12,3; 15,0; 17,2 або 20,6 градусів два-тета.

45 Переважніше езилатна форма 1 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 6,7 (19,30); 9,21 (20,50); 12,28 (16,40); 14,97 (23,40); 17,18 (52,80); 20,63 (100,00) [кут градусів два-тета (процентна відносна інтенсивність)].

Переважно езилатна форма 1 кристалічного поліморфа має початкову температуру плавлення при диференціальній скануючій калориметрії (ДСК) у межах 195-205 °C, переважно приблизно при 201-202 °C.

50 У додатковому варіанті здійснення винаходу забезпечується кристалічний поліморф езилатної солі сполуки формули (I) (позначений езилатною формою 2), який має спектр порошкової дифракції рентгенівських променів (XRPD), який має характерні піки приблизно при 3,6; 6,4; 7,1; 12,3; 14,1 і 17,1 градусів два-тета.

55 Переважно езилатна форма 2 кристалічного поліморфа має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 3,6; 6,4; 7,1; 12,3; 14,1 або 17,1 градусів два-тета.

Переважніше кристалічний поліморф має спектр XRPD, який має характерні піки приблизно при 3,57 (15,60); 6,42 (21,10); 7,13 (58,30); 12,29 (51,50); 14,10 (58,90); 17,13 (68,00) [кут два-тета градусів (процентна відносна інтенсивність)].



Переважно езилатна форма 2 кристалічного поліморфа має початкову температуру плавлення при диференціальній скануючій калориметрії (ДСК) у межах 185-195 °С, переважно приблизно при 190-191 °С.

Езилатні форми 1 і 2 можуть бути отримані і кристалізовані із використанням способів і розчинників, розкритих в WO2008/007081 A1.

Кращою сіллю є езилатна форма 1, яка ґрунтується на надійності утворення, виході, чистоті, хімічній стабільності і стабільності твердої форми.

В одному варіанті здійснення винаходу композиція містить суміш форм 1 і 2. Однак можливі композиції тільки із однією із форм 1 або 2.

Ліофілізована форма композиції за винаходом переважно використовується для зберігання композицій.

Тверда форма композицій, зокрема, ліофілізованих або висушених розпиленням твердих речовин, переважно демонструє дуже високу стабільність при зберіганні. У кращому варіанті здійснення вони показують деградацію бензодіазепіну, зокрема, гідроліз складноефірної групи карбонової кислоти на рівні менше 1 % при зберіганні протягом 13 тижнів, зокрема, при зберіганні в умовах 40 °С/75 % відносної вологості.

Тверді, зокрема ліофілізовані або висушені розпиленням, композиції за винаходом у кращому варіанті здійснення мають строк зберігання при кімнатній температурі щонайменше протягом 1 року, переважніше щонайменше протягом 2 років, зокрема щонайменше протягом 3 років. Вони додатково містять у кращому варіанті здійснення менше ніж 5 мас. % води, переважно менше ніж 2 мас. % води, переважніше менше ніж 1 мас. % води.

У твердій формі, зокрема ліофілізованій або висушеній розпиленням, у композиціях за винаходом загальна кількість бензодіазепінів або їх солей і гігроскопічних ексципієнтів переважно доходить щонайменше до 50 % мас. %, переважніше щонайменше до 70 % мас. %, зокрема щонайменше до 90 % мас. %.

У ще одному кращому варіанті здійснення композиції за винаходом знаходяться у рідкій формі, переважніше у вигляді водних розчинів. Із одного боку, рідка форма використовується для отримання ліофілізованих або висушених розпиленням твердих речовин, а із іншого - для отримання солубілізацією ліофілізованих або висушених розпиленням твердих речовин, коли ліофілізована композиція переводиться у придатний фармацевтично прийнятний розчин.

Рідина містить відновлений твердий бензодіазепін у вигляді вільної основи переважно в концентрації в межах від 0,5 до 30 мг/мл, переважніше в концентрації в межах від 1 до 20 мг/мл, зокрема, у концентрації в межах від 2 до 10 мг/мл.

Додатковим предметом даного винаходу є фармацевтичний препарат, який містить композицію за винаходом.

Отже, предметом винаходу також є спосіб виробництва композиції або фармацевтичної композиції за винаходом, де композиція або фармацевтична композиція перебуває у твердому стані, яка включає наступні стадії:

а) підготовки розчину, який містить щонайменше один бензодіазепін щонайменше із однією складноефірною групою карбонової кислоти або його фармацевтично прийнятну сіль (зокрема, сіль ремімазоламу), як тут описано вище, і щонайменше один фармацевтично прийнятний гігроскопічний ексципієнт або суміш щонайменше двох гігроскопічних ексципієнтів, як тут описано вище, де розчин переважно являє водний розчин і де розчин переважно має рН в межах від 2 до 7, переважно від 2 до 5 і переважніше від 2 до 4;

б) ліофілізації розчину за п. (а).

У кращому варіанті здійснення час ліофілізації на стадії (б) становить менше ніж 120 год., переважно менше ніж 100 год., переважніше менше ніж 80 год., ще переважніше менше ніж 70 год., і конкретно 66 год. або навіть менше.

Переважно тверда композиція, отримана на стадії б) відновлюється рідкою фармацевтичною композицією на додатковій стадії с). Відновлення твердої композиції, отриманої на стадії б), переважно можливо протягом менше ніж 5 хв., менше ніж 3 хв., найбільш переважно протягом менше ніж 1 хв. Для відновлення може використовуватися фізіологічний розчин (0,9 % мас. % хлориду натрію).

У ще одному варіанті здійснення винаходу ліофілізація на стадії б) може бути замінена розпилювальним сушінням.

Отже, предметом винаходу також є спосіб отримання композиції або фармацевтичної композиції за винаходом, де композиція або фармацевтична композиція перебуває в рідкому стані, який включає стадію солубілізації композиції за винаходом, де вихідна композиція перебуває у твердому стані, переважно ліофілізована або висушена розпиленням, і де вихідна композиція переважно щонайменше частково є аморфною. Солубілізація твердої, переважно

ліофілізованої або висушеної розпиленням композиції переважно проводиться водою, водним розчином декстрази або фізіологічними розчинами.

Композиція за винаходом, зокрема, фармацевтична, переважно представлена в разових лікарських формах, таких як ампули або одноразові обладнання для ін'єкцій, такі як шприци. Вона також може знаходитися в мультидозових формах, таких як сулія або флакон, із яких може бути відібрана відповідна доза. Усі такі композиції повинні бути стерильними. У кращому варіанті здійснення винаходу ампули, обладнання для ін'єкцій і мультидозові форми містять композицію за винаходом, зокрема, фармацевтичний препарат у твердій формі, переважно ліофілізований або висушений розпиленням, і композиція переводиться в готові для застосування фармацевтичні препарати солюбілізацією композицій тільки незадовго до їх застосування.

Композиції за винаходом включають придатні для перорального, ректального, місцевого, букального (наприклад, сублінгвального) і парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного або внутрішньовенного) введення. Переважно представити композиції за даним винаходом у формі фармацевтичної композиції для парентерального введення, найбільш переважно для будь-якого типу ін'єкцій, зокрема, для внутрішньовенної, внутрішньоартеріальної, внутрішньолімфатичної, внутрішньоочеревинної, внутрішньом'язової, внутрішньошкірної, підшкірної або внутрішньокісткової ін'єкції.

У тих випадках, коли фармацевтична композиція призначена для парентерального введення, композиція може представляти водний або неводний розчин або суміш рідин, які можуть містити бактеріостатичні агенти, антиоксиданти, буфери або інші фармацевтично прийнятні добавки. Краща формуляція композицій за даним винаходом, являє водне кисле середовище із рН 2-7, переважно 2-5 і переважно 2-4, або водний розчин циклодекстрину. Циклодекстрини, які можна використовувати для даних формуляцій, представляють похідні негативно зарядженого сульфобутилового ефіру (SBE)  $\beta$ -CD, зокрема, SBE7- $\beta$ -CD, промислово доступного на ринку під торговельною назвою Captisol виробництва CyDex, Inc. (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 14(1), 1-104, 1997)) або гідроксипропіл-CD. Кращий спосіб формуляції (тобто кислий буфер або на основі CD) може залежати від фізико-хімічних властивостей (наприклад, розчинності у воді, рКа і т. д.) конкретної композиції. Коли композиція перебуває у твердій формі, зокрема, у ліофілізованому стані, то тверду форму відповідним чином переважно солюбілізують перед застосуванням як водного кислого середовища, переважно із отриманням рН у межах 2-4 розчину або водного розчину циклодекстрину.

Відповідно одному аспекту винаходу забезпечується тверда фармацевтична композиція. Дана композиція містить 5-25 мас. % солі ремімазоламу, переважно безилатної солі, переважно 8-23 мас. %, ще переважніше 10-19 мас. %.

Дана композиція може додатково містити від 75 до 95 мас. % одного або більше гіроскопічних ексципієнтів, переважно від 77 до 92 мас. % і переважніше від 81 до 90 мас. %. Переважно гіроскопічні ексципієнти представляють суміш вуглеводів, яка містить до 40 мас. % лактози, 38 мас. %, переважніше до 33 мас. % дисахариду, переважно лактози. Інша частина суміші може бути декстраном.

В одному варіанті здійснення тверда композиція, описана вище, не містить додаткових ексципієнтів. У ще одному варіанті здійснення тверда композиція складається тільки із солі ремімазоламу, декстрану і дисахариду (наприклад, лактози). У ще одному варіанті здійснення композиція складається тільки із солі ремімазоламу і лактози (може бути представлена як гідрат).

У ще одному варіанті здійснення композиція являє рідку композицію, яка складається із ремімазоламу, декстрану, дисахариду і розчинника, який переважно являє фізіологічний розчин (0,9 мас. % хлориду натрію). Значення рН такої рідкої (водної) композиції, переважно відновленої із твердої композиції, може знаходитися в межах приблизно від 3 до приблизно 4, переважно приблизно від 3,2 до приблизно 3,3, і переважніше від 3,21 до 3,28.

Отже, даний винахід також стосується способу отримання седативного або гіпнотичного ефекту у ссавця, який включає введення ссавцеві ефективної седативної або гіпнотичної кількості фармацевтичного препарату за даним винаходом, як було визначено раніше. Даний винахід також стосується способу індукції анксиолітичного ефекту у ссавця, який включає введення ссавцеві ефективної анксиолітичної кількості фармацевтичного препарату за даним винаходом, як було визначено раніше. Даний винахід також стосується способу індукції міорелаксації у ссавця, який включає введення ссавцеві ефективної міорелаксантичної кількості фармацевтичного препарату за даним винаходом, як було визначено раніше. Даний винахід також стосується способу лікування судом у ссавця, який включає введення ссавцеві ефективної протисудомної кількості фармацевтичного препарату за даним винаходом, як було

визначено раніше. Даний винахід також стосується способу індукції або підтримки анестезії у ссавця, який включає введення ссавцеві ефективної анестетичної кількості фармацевтичного препарату за даним винаходом, як було визначено раніше.

Даний винахід також стосується застосування седативної або гіпнотичної кількості композиції у ссавця, як було визначено раніше, у виробництві лікарського препарату для отримання седативного або гіпнотичного ефекту у ссавця, включаючи людину. Даний винахід також стосується застосування анкіолітичної кількості композиції згідно із даним винаходом у ссавця, як було визначено раніше, у виробництві лікарського препарату для отримання анкіолітичного ефекту у ссавця, включаючи людину. Даний винахід також стосується застосування міорелаксантаї кількості композиції згідно із даним винаходом у ссавця, як було визначено раніше, у виробництві лікарського препарату для отримання міорелаксації у ссавця, включаючи людину. Даний винахід також стосується застосування протисудомної кількості композиції згідно із даним винаходом у ссавця, як було визначено раніше, у виробництві лікарського препарату для лікування судом у ссавця, включаючи людину. Даний винахід також стосується застосування анестетичної кількості композиції згідно із даним винаходом у ссавця, як було визначено раніше, у виробництві лікарського препарату для індукції або підтримки анестезії у ссавця, включаючи людину.

Даний винахід також стосується застосування фармацевтичного препарату за винаходом для отримання седативного або гіпнотичного ефекту, і/або індукції анкіолітичного ефекту, і/або індукції міорелаксації, і/або лікування судом, і/або індукції або підтримки анестезії у ссавця.

Внутрішньовенне введення може проводитися у формі болюс-ін'єкції або, переважніше, тривалої інфузії. Лікарська форма для будь-якого суб'єкта може варіювати, однак, придатна кількість для внутрішньовенного введення або доза для сполук за даним винаходом для отримання седативного або гіпнотичного ефекту у ссавців буде становити від 0,01 до 5,0 мг/кг маси тіла, і конкретніше від 0,02 до 0,5 мг/кг маси тіла, вищевказані дози виражені на основі маси сполуки, яка представляє активний інгредієнт (тобто маси бензодіазепіану). Придатна кількість для внутрішньовенного введення або доза сполук за даним винаходом для отримання анкіолітичного ефекту у ссавців буде становити від 0,01 до 5,0 мг/кг маси тіла, і конкретніше від 0,02 до 0,5 мг/кг маси тіла, вищевказані дози виражені на основі маси сполуки, яка представляє активний інгредієнт. Придатна кількість для внутрішньовенного введення або доза для сполук за даним винаходом для отримання міорелаксації у ссавців буде становити від 0,01 до 5,0 мг/кг маси тіла, і конкретніше від 0,02 до 0,5 мг/кг маси тіла, вищевказані дози виражені на основі маси сполуки, яка представляє активний інгредієнт. Придатна кількість для внутрішньовенного введення або доза для сполук за даним винаходом для лікування судом у ссавців буде становити від 0,01 до 5,0 мг/кг маси тіла, і конкретніше від 0,02 до 0,5 мг/кг маси тіла, вищевказані дози виражені на основі маси сполуки, яка представляє активний інгредієнт. Таким чином, придатний фармацевтичний препарат для парентерального введення людям переважно буде містити від 0,1 до 20 мг/мл сполуки за даним винаходом в розчині або його помножена кількість для мультидозових флаконів.

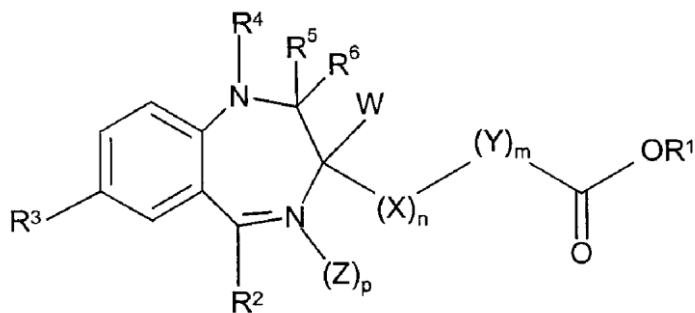
У ще одному аспекті винахід стосується застосування суміші щонайменше одного дисахариду і щонайменше декстрану для отримання твердої композиції, яка містить щонайменше один бензодіазепін, який містить щонайменше одну складноефірну групу карбонової кислоти, або його фармацевтично прийнятну сіль, яка переважно є сіллю ремімазоламу (зокрема, його безилатною або тозилатною сіллю). Переважно суміш містить або складається із лактози і декстрану, переважно декстрану із молекулярною масою 80 кДа або нижче (наприклад, декстрану 40 або декстрану 70). Тверда композиція має придатний час відновлення.

Зокрема, винахід стосується наступних варіантів здійснення.

У варіанті здійснення 1 винахід стосується композиції, яка містить щонайменше один бензодіазепін, який містить щонайменше одну складноефірну групу карбонової кислоти, або його фармацевтично прийнятну сіль, де композиція:

- a) містить щонайменше один фармацевтично прийнятний гігроскопічний ексципієнт і/або;
- b) композиція щонайменше частково є аморфною.

Варіант здійснення 2 стосується композиції за варіантом здійснення 1, де бензодіазепін представляє сполуку формули (I):



(I)

де

W являє Н, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл із прямим або розгалуженим ланцюгом;Х являє СН<sub>2</sub>, NH або NCH<sub>3</sub>; n дорівнює 1 або 2;5 Y являє О або СН<sub>2</sub>; m дорівнює 0 або 1;

Z являє О; p дорівнює 0 або 1;

R<sup>1</sup> являє С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкіл із прямим ланцюгом, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>алкіл із розгалуженим ланцюгом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкіл, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіл, арил, гетероарил, аралкіл або гетероаралкіл;R<sup>2</sup> являє феніл, 2-галогенфеніл або 2-піридил;10 R<sup>3</sup> являє Н, Cl, Br, F, I, CF<sub>3</sub> або NO<sub>2</sub>;

(1) R<sup>4</sup> являє Н, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл або діалкіламіноалкіл, і R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом представляють один атом кисню або S, який зв'язаний із діазепіновим кільцем подвійним зв'язком, і p дорівнює 0 або 1; або (2) R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом утворюють подвійний зв'язок у діазепіновому кільці, і R<sup>6</sup> являє групу NHR<sup>7</sup>, де R<sup>7</sup> являє Н, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>гідроксіалкіл, бензил або бензил, незалежно моно- або

15 дизаміщений замісниками - атомами галогену, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілпіридил або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілімідазоліл, і p дорівнює 0; або (3) R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> утворюють групу -CR<sup>8</sup>=U-V=, де R<sup>8</sup> являє водень, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>гідроксіалкіл, U являє N або CR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> являє Н, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>гідроксіалкіл або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, V являє N або СН, і p дорівнює 0.

20 Варіант здійснення 3 стосується композиції за варіантом здійснення 2, де p дорівнює 0, і R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> утворюють групу -CR<sup>8</sup>=U-V=, де R<sup>8</sup> являє водень, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>гідроксіалкіл, U являє N або CR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> являє Н, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>гідроксіалкіл або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, V являє N або СН.

Варіант здійснення 4 стосується композиції за варіантом здійснення 2 або 3, де W являє Н; Х являє СН<sub>2</sub>; n дорівнює 1; Y являє СН<sub>2</sub>; m дорівнює 1;

25 R<sup>1</sup> являє СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або СН<sub>2</sub>СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> являє 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл або 2-піридил;R<sup>3</sup> являє Cl або Br.

Варіант здійснення 5 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 2-4, де p дорівнює 0, і R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> утворюють групу -CR<sup>8</sup>=U-V=, де R<sup>8</sup> являє метил, U являє СН<sub>2</sub>, V являє N;

30 W являє Н; Х являє СН<sub>2</sub>; n дорівнює 1; Y являє СН<sub>2</sub>; m дорівнює 1;

R<sup>1</sup> являє СН<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> являє 2-піридил; R<sup>3</sup> являє Br.

Варіант здійснення 6 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 1-5, де бензодіазепін перебуває у формі фармацевтично прийнятної солі.

35 Варіант здійснення 7 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 1-6, де фармацевтично прийнятна сіль бензодіазепіну формулюється в катіонній формі, і протиіон вибраний із галогенідів, зокрема, фториду, хлориду або бромиду, сульфату, органічних сульфатів, сульфонату, органічних сульфонатів, нітрату, фосфату, салицилату, тартрату, цитрату, малеату, форміату, малонату, сукцинату, ізетіонату, лактобіонату і сульфамату.

40 Варіант здійснення 8 стосується композиції за варіантом здійснення 7, де протиіон вибраний із органічних сульфатів і сульфонатів, зокрема, ароматичних сульфатів і сульфонатів.

Варіант здійснення 9 стосується композиції за варіантом здійснення 8, де протиіон представляє бензолсульфонат (безилат).

Варіант здійснення 10 стосується композиції за варіантом здійснення 9, де сіль бензодіазепіну представляє кристалічну безилатну сіль ремімазоламу.

45 Варіант здійснення 11 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 1-10, де гігроскопічний ексципієнт представляє сполуку, здатну утворювати стабільні гідрати.

Варіант здійснення 12 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 1-11, де гігроскопічний ексципієнт представляє органічну сполуку, переважно вибрану із вуглеводів і/або органічних полімерів.

Варіант здійснення 13 стосується композиції за варіантом здійснення 12, де гігроскопічний ексципієнт має молекулярну масу нижче ніж 150 кДа.

Варіант здійснення 14 стосується композиції за варіантом здійснення 12 або 13, де вуглевод представляє молекулу декстрану.

5 Варіант здійснення 15 стосується композиції за варіантом здійснення 12 або 13, де вуглевод вибраний із моносахаридів і C<sub>2-6</sub>-олігосахаридів.

Варіант здійснення 16 стосується варіанта здійснення 15, де вуглевод представляє дисахарид, переважно вибраний із групи, яка складається із лактози, мальтози, сахарози і трегалози.

10 Варіант здійснення 17 стосується композиції за варіантом здійснення 12, де органічний полімер являє полівінілпіролідон і переважно має молекулярну масу в межах від 5 до 40 кДа.

Варіант здійснення 18 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 1-17, де співвідношення в мас. % загальної кількості гігроскопічних ексципієнтів до загальної кількості бензодіазепінів або їх солей у композиції становить щонайменше 1:1, переважно щонайменше 2:1, найбільше переважно щонайменше 5:1.

15 Варіант здійснення 19 стосується композиції за одним із варіантів здійснення 1-18, де композиція перебуває у твердому стані і переважно представляє ліофілізовану тверду речовину.

#### I. СТАБІЛЬНІСТЬ CNS7056; КОМПОЗИЦІЇ ІЗ ВИБРАНИМИ ЕКСЦИПІЄНТАМИ

##### 20 1. Композиції

Загалом, було ліофілізовано 11 композицій безилатної солі ремімазоламу із вибором придатних ексципієнтів, як докладно показано на фігурі 1 і 2. Крім того, також приготували композицію, яка містить тільки безилатну сіль ремімазоламу і відповідні плацебо для кожної композиції (див. фігуру 3). Далі по тексту скорочене позначення "REM" використовується для

25 безилатної солі ремімазоламу.  
Кожну композицію готували, як описано нижче, і розливали у флакони для сублімаційного сушіння: ексципієнт розчиняли приблизно в 50 мл води. Додавали REM і перемішували до розчинення. Після розчинення значення pH розчинів доводили до 3,10±0,05 сумішшю 0,5 М соляна кислота/2М гідроксид натрію. Аналогічно готували розчини плацебо і розчин, який

30 містить тільки один REM. Кожний розчин доводили до 100 мл і по 1,2 мл кожного розчину відбирали і вносили у флакони місткістю 2 мл. Композиції ліофілізували із використанням сублімаційної сушарки Virtis Genesis 25 EL згідно із наступним циклом:

##### Стадії заморожування

Стадія	Температура (°C)	Час (хв.)	Тиск (мторр)	Утримування/лінійна зміна
1	4	10	--	H
2	-45	490	--	R
3	-45	170	--	H

##### Стадії сушіння

Стадія	Температура (°C)	Час (хв.)	Тиск (мторр)	Утримування/лінійна зміна
1	-45	10	100	H
2	-25	200	100	R
3	-25	3640	100	H
4	30	275	70	R
5	30	1300	70	H

35 Після сублімаційного сушіння зразки зберігали в шафах для зберігання при 25 °C/60 % відносної вологості і 40 °C/75 % відносної вологості протягом відповідно 13 тижнів ("RH" означає відносну вологість).

##### Аналіз

##### а) Час відновлення

40 Через 13 тижнів зберігання вміст флаконів відновлювали у двох повторюваностях 1,2 мл води для зрошення/ін'єкції і м'яко перемішували для змішування. Реєстрували час, необхідний для повного розчинення.

## b) ВЕРХ

Для проведення ВЕРХ вміст кожного флакона відновлювали розчинником для зразків (суміш 50/50 % ацетонітрил/вода об./об.) і вміст переносили в мірну колбу місткістю 25 мл (за винятком флакона тільки із REM, вміст якого переносили в мірну колбу місткістю 50 мл) декількома промиваннями. Композиція із декстраном не розчинна в розчиннику для зразків і її розчиняли 100 % водою. Для кожного зразка також аналізували плацебо таким же чином. Аналізи проводили у двох повторюваностях, якщо не зазначено інакше.

## Результати

## a) Час відновлення

Час відновлення був прийнятним для всіх зразків.

## b) ВЕРХ

Дослідження появи продукту гідролізу REM (результати наведено на фігурі 4), який утворюється в результаті гідролізу складноефірного зв'язку, виявило, що тільки зразок із REM, а також зразок, який містить маніт, який представляє широко використовуваний ексципієнт для ліофілізації фармацевтичних препаратів, показували низьку стабільність REM, що свідчить про деградацію через 13 тижнів зберігання в умовах 40 °C/75 % відносної вологості більше ніж на 8 %.

Зразки, які містять гліцин, показували помірну деградацію, у той час як усі зразки, які містять гігроскопічні ексципієнти (вуглеводи або полівінілпіролідон) показували гарну або дуже гарну стабільність. Зокрема, зразки, які містять вуглеводи (дисахариди або декстран) показували високу стабільність, тобто деградація через 13 тижнів зберігання в умовах 40 °C/75 % відносної вологості була нижче 1 %.

На зразках із різними кількостями лактози було встановлено, що чим більше була кількість вуглеводу у порівнянні із кількістю REM, тим вище була стабільність REM. Крім того, при включенні вуглеводу (наприклад, лактози) як компонента лікарської форми CNS 7056, яка спочатку є нестабільною, наприклад, маніт, було можливо підвищити стабільність даної лікарської форми.

2. Дані по стабільності CNS 7056: партії композицій на основі лактози після зберігання строком до 36 місяців

## 2.1. Введення

CNS 7056 представлений для клінічного застосування у вигляді стерильного ліофілізованого порошку для відновлення у флаконах місткістю 20 мл із бромбутилкаучуковою пробкою, які придатні для внутрішньовенної ін'єкції. Кожний флакон містить 26 мг CNS 7056. Під час розробки були приготовлені додаткові партії із 25, 23 і 26 мг CNS 7056. При відновленні певними об'ємом води для ін'єкцій, концентрація CNS 7056 у розчині для введення становить 5 мг/мл. Усі дані продукти мали однакове співвідношення CNS 7056 до лактози в ліофілізованому продукті (тобто співвідношення CNS 7056:лактоза моногідрат становило 1:13). Для всіх інтервалів часу збирали дані по стабільності протягом місяця, і вони показані в наступній таблиці 1.

Таблиця 1

Узагальнені дані дослідів по оцінці стабільності партій CNS 7056

Узагальнені дані для CNS 7056 для ін'єкцій по оцінці стабільності			
Партія	Умови зберігання	Тип партії	Інтервал тестування (місяці)
A01P310	25°C/60 % відносна вологість	Партія для клініки по GMP, стабільність	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 <sup>c</sup> , 48 <sup>c</sup>
	30°C/65 % відносна вологість		0, 1, 3, 6, 9, 12
	40°C/75 % відносна вологість		0, 1, 3, 6
P310-01 (B)	25°C/60 % відносна вологість	Дослідна лабораторна партія, стабільність	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18
	30°C/65 % відносна вологість		0, 6, 9, 12
	40°C/75 % відносна вологість		0, 1, 3, 6, 9, 12
025CNS27	25°C/60 % відносна вологість	Дослідна лабораторна партія, стабільність	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 <sup>ab</sup>
	40°C/75 % відносна вологість		0, 1, 2, 3, 6, 9, 12 <sup>b</sup>
026CNS27	25°C/60 % відносна вологість	Дослідна лабораторна партія, стабільність	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 <sup>ab</sup>
	40°C/75 % відносна вологість		0, 1, 2, 3, 6 <sup>b</sup>
G384	25°C/60 % відносна вологість	Дослідна лабораторна партія, стабільність	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 <sup>ab</sup>
	40°C/75 % відносна вологість		0, 1, 2, 3, 6 <sup>b</sup>
P02308	25°C/60 % відносна вологість	Партія для клініки по GMP, стабільність	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 <sup>c</sup> , 48 <sup>c</sup>
	40°C/75 % відносна вологість		0, 1, 2, 3, 6, 9 <sup>a</sup> , 12

<sup>a</sup> = доданий інтервал тестування на стабільність. Випробувані флакони із інших резервних флаконів при зазначеній температурі.

<sup>b</sup> = дослідження із стабільності на 025CNS27, 026CNS27 і G384 завершені.

<sup>c</sup> = необов'язкові тимчасові точки.

#### 2.1.1 Склад партій CNS 7056

Таблиця 2

Склад різних партій CNS 7056

Сполука	Номер партії					
	025CNS27	026CNS27	G384	P02308	P310-01(B)	A01P-310
CNS7056 основа	25 мг	25 мг	25 мг	23 мг	26 мг	26 мг
Лактоза моногідрат	433 мг	433 мг	433 мг	398 мг	450,3 мг	450,3 мг
0,12 M Naoh/0,12 M Hcl	до pH 3,1	до pH 3,1	до pH 3,1	до pH 3,1	до pH 3,1	до pH 3,1

qs = додати достатню кількість до

2.1.2 Умови сублімаційного сушіння

Умови сублімаційного сушіння партій представлені в наступних таблицях 3-7:

5

Таблиця 3

Цикл сублімаційного сушіння партії 025CNS27

Стадія	Процес	Температура зберігання (°C)	Лінійна зміна (°C/хв.)	Час утримання (хв.)	Тиск (мторр)
1	Завантаження	4	0	30	Немає даних
2	Заморожування	-45	0,1	180	Немає даних
3	Первинне сушіння	-25	0,1	1700	100
4	Вторинне сушіння	30	0,2	1300	75
5	Закінчення	Флакони закривали пробками в атмосфері 95 % чистого азоту			

Таблиця 4

Цикл сублімаційного сушіння партії 026CNS27

Стадія	Процес	Температура зберігання (°C)	Лінійна зміна (°C/хв.)	Час утримання (хв.)	Тиск (мторр)
1	Завантаження	4	0	120	Немає даних
2	Заморожування	-45	0,1	300	Немає даних
3	Первинне сушіння	-25	0,1	2885	100
4	Первинне сушіння	30	0,2	4100	100
4	Вторинне сушіння	30	0,2	1580	75
5	Закінчення	Флакони закривали пробками в атмосфері 95 % чистого азоту			



Таблиця 5

## Цикл сублімаційного сушіння партії G384

Стадія	Процес	Температура зберігання (°C)	Лінійна зміна (°C/хв.)	Час утримання (хв.)	Тиск (мторр)
1	Завантаження	4	0	10	Немає даних
2	Заморожування	-45	0,1	300	Немає даних
3	Первинне сушіння	-25	0,1	3640	100
4	Вторинне сушіння	30	0,2	1125	70
5	Закінчення	Флакони закривали пробками в атмосфері 95 % чистого азоту			

Таблиця 6

## Цикл сублімаційного сушіння партії P02308

Стадія	Процес	Температура зберігання (°C)	Лінійна зміна (°C/хв.)	Час утримання (хв.)	Тиск (мторр)
1	Завантаження	4	0	60	Немає даних
2	Заморожування	-45	0,1	180	Немає даних
3	Первинне сушіння	-25	0,1	3640	100
4	Вторинне сушіння	30	0,2	1300	75
5	Закінчення	Флакони закривали пробками в атмосфері 95 % чистого азоту			

Таблиця 7

## Цикл сублімаційного сушіння партії A01P310

Стадія	Процес	Температура зберігання (°C)	Лінійна зміна (°C/хв.)	Час утримання (хв.)	Тиск (мторр)
1	Завантаження	4	0	60	Немає даних
2	Заморожування	-45	0,1	210 <sup>a</sup>	Немає даних
3	Первинне сушіння	-25	0,1	3640	100
4	Вторинне сушіння	30	0,2	1300	75
5	Закінчення	Флакони закривали пробками в атмосфері 95 % чистого азоту			

<sup>a</sup> = включає 30 хв. для конденсації сполуки.

## 5 2.2. Методи аналізу

## 2.2.1. Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту

Ті самі флакони із CNS7056 (6 для кожної умови зберігання) оглядали візуально, описували зовнішній вигляд і флакони повертали назад на зберігання. Також проводили порівняння із рядом флаконів, які зберігалися в однаковому вторинному упакованні при 2-8 °C, для оцінки того, наскільки вони різнилися (зокрема, по кольору) із даними контролю і із зразками, які зберігалися при підвищеній температурі.

## 2.2.2. Вміст CNS7056 у флаконі, концентрація при відновленні і близькі сполуки

Аналіз CNS7056 і визначення близьких сполук проводили із використанням ВЕРХ. Для даної мети в будь-який флакон додавали відповідний об'єм WFI і перемішували до повного розчинення. Герметичну прокладку і пробку обережно витягали і пробку ретельно ополіскували і промивні фракції зливали в мірну колбу місткістю 100 мл. Вміст флакона із промивними фракціями розріджувача переносили в мірну колбу. Додавали розріджувач до досягнення об'єму 100 мл (дорівнює концентрації 0,23; 0,25 або 0,26 мг/мл, відповідно). Зразки аналізували ВЕРХ із використанням наступних умов:

Колонка: YMC ODS-AQ, 250×4,6 мм, розмір частинок 3 мкм.

Рухома фаза:

Res A: 0,01 % трифтороцтова кислота у воді,

Res B: 0,01 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі.

5 Градієнт:

Час (хв.)	%A	%B
0	75	25
20.0	60	40
30.0	20	80
32.0	20	80
32.5	75	25
40.0	75	25

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Температура колонки: 40 °C.

Автосамплер: кімнатна температура.

10 Детектування: УФ-детектор при 230 нм.

Об'єм інжектування: 10 мкл.

Час аналізу: 40 хв.

15 Час утримання CNS7056 становить приблизно 15 хв. Вміст CNS7056 визначали в порівнянні із стандартними розчинами, які хроматографували в аналогічних умовах. Близькі сполуки визначали по % нормалізованій площі.

Концентрацію відновленого розчину розраховували по наступній формулі:

$$\text{CNS7056 : основа (мг)} = \left( \frac{\text{площа піка зразка}}{\text{середня площа піка стандартів в аналізі}} \right) \times \frac{W_{t \text{ std1}}}{50} \times \frac{MW_t \text{ CNS7056}^{\text{ОСНОВА}}}{MW_t \text{ CNS7056B}} \times \frac{P}{100} \times DF,$$

де

20  $W_{t \text{ std1}}$  представляє масу стандарту CNS7056B, використаного для приготування стандарту I (мг);

$MW_t \text{ CNS7056}$  основи представляє молекулярну масу вільної основи CNS7056=439,3;

$MW_t \text{ CNS7056B}$  представляє молекулярну масу безілатної солі CNS7056=597,5;

P представляє зазначений аналіз у вигляді C на A для стандарту;

DF представляє коефіцієнт розведення.

25 Вміст у флаконі розраховували за наступною формулою:

$$\text{CNS7056 ОСНОВА (мг)} = \left( \frac{\text{площа піка зразка}}{\text{середня площа піка стандартів в аналізі}} \right) \times \frac{W_{t \text{ std1}}}{50} \times \frac{MW_t \text{ CNS7056}^{\text{ОСНОВА}}}{MW_t \text{ CNS7056B}} \times \frac{P}{100} \times DF,$$

де

30  $W_{t \text{ std1}}$  представляє масу стандарту CNS7056B, використаного для приготування стандарту I (мг);

$MW_t \text{ CNS7056}$  основи представляє молекулярну масу вільної основи CNS7056=439,3;

$MW_t \text{ CNS7056B}$  представляє молекулярну масу безілатної солі CNS7056=597,5;

P представляє зазначений аналіз у вигляді C на A для стандарту;

DF представляє коефіцієнт розведення.

35 Для визначення близьких сполук CNS7056, ідентифікували порівняння часу утримання з часом утримання CNS7056 на хроматограмах стандарту. Кількість кожної окремої детектованої близької сполуки розраховували у вигляді відсотка площі для введення будь-якого зразка за наступною формулою:

$$\text{Площа \%} = \left( \frac{A}{T} \right) \times 100,$$

де A = площа піка близької сполуки;

40 T = загальна площа всіх піків на хроматограмі.

2.2.3. Хірально чистота

Хіральну чистоту CNS 7056 визначали ВЕРХ із використанням наступних умов:

Колонка: Chiralpak Ic, 250×4,6 мм, розмір частинок 5 мкм.

Рухома фаза: фосфатний буфер pH 7,0/вода/ацетонітрил 10/40/50, об./об./об.

Розчинник для зразків: суміш вода/ацетонітрил 50/50, об./об.

Швидкість потоку: 0,7 мл/хв.

Температура колонки: 40 °C.

5 Автосамплер: кімнатна температура.

Детектування: УФ-детектор при 250 нм.

Об'єм інжектування: 10 мкл.

Час аналізу: 35 хв.

10 Час утримання S-енантіомера CNS7056 становить приблизно 21,3 хв. і для R-енантіомера CNS7056 становить приблизно 17,8 хв. (RRT=0,84). Хіральну чистоту розраховували за наступною формулою:

$$\text{Площа} \quad \% = \left( \frac{A}{T} \right) \times 100,$$

де A = площа піка R-енантіомера CNS7056;

T = загальна площа піків CNS7056 і R-енантіомера CNS7056.

15 2.2.4. Об'єм розчину у флаконі після відновлення (Європейська Фармакопея 2.9.17)

Кожний окремий флакон відновлювали 5,0 мл води для ін'єкцій (WFI), Європейська Фармакопея, із використанням шприца BD об'ємом 5 мл із придатною голкою. Після повного відновлення вміст витягали із використанням шприца і голки 21g, і переносили у відкалібрований мірний циліндр місткістю 10 мл.

20 2.2.5. Зовнішній вигляд відновленого розчину

Описували зовнішній вигляд розчину після відновлення.

2.2.6. Час відновлення

25 Два флакони відновлювали 5,0 мл води для ін'єкцій (WFI), Європейська Фармакопея, із використанням шприца BD об'ємом 5 мл і придатної голки, і реєстрували час, необхідне для повного розчинення.

2.2.7. Значення pH

Значення pH визначали на двох відновлених розчинах після додавання 5,0 мл води для ін'єкцій (WFI), Європейська Фармакопея, із використанням шприца BD об'ємом 5 мл із придатною голкою. pH визначали на одній аліквотній порції із кожного із двох флаконів.

30 2.2.8. Осмолярність

Осмолярність визначали на двох відновлених розчинах після додавання 5,0 мл води для ін'єкцій (WFI), Європейська Фармакопея, із використанням шприца BD об'ємом 5 мл із придатною голкою. Осмолярність визначали на одній аліквотній порції із кожного із двох флаконів по зниженню точки замерзання у порівнянні із розчином із відомою осмолярністю. Для даної мети 100 мкл відновленого розчину CNS 7056 аналізували на осмометрі, принципом роботи якого є визначення зниження точки замерзання.

2.2.9. Вміст води

40 Вміст води визначали із використанням колориметричного титрування за Карлом-Фішером. Вміст води у флаконах із лікарським продуктом CNS 7056 визначали розчиненням усього вмісту флакона із ліофілізованим порошком CNS 7056 у безводному диметилформаміді (ДМФА) і введенням відомої кількості розчину в аноліт калориметричного апарата Карла-Фішера. У реакції Карла-Фішера вода взаємодіє у співвідношенні 1:1 із йодом. Кількість води визначають вимірюванням кількості кулон електрики, необхідної для окиснення іонів йодиду в йод, необхідної для реакції Карла-Фішера. Кількість кулон використовується для розрахунку кількості

45 води, титрованої у мкг, яка показується апаратом.

Використовували наступне устаткування і реагенти:

Апарат для титрування Карла-Фішера: Mitsubishi CA-100.

Аноліт: Hydranal Coulomat AG.

Католіт: Hydranal Coulomat CG.

50 Вміст води у ліофілізованому порошку CNS 7056 розраховували за формулою:

$$\text{Вміст води на флакон (мг)} = \frac{(M_{\text{зразка}} - M_{\text{розчинника}})}{1000} \times \frac{(M_{\text{зразка}} - M_{\text{розчинника}})}{\text{Відтитрування}},$$

$$\text{Вміст води,} \quad \%_{\text{мас. / мас.}} = \frac{\text{вміст води на флакон} \times 100}{(M_{\text{тв. реч. у флаконі}})},$$

де

$M_{\text{зразка}}$  = кількість води у розчині зразка, доданого в посудину для титрування (мкг);

$M_{\text{розчинника}}$  = середня кількість води у розчині контролю, доданого в посудину для титрування (мкг);

5  $M_{\text{розчинника}}$  = маса ДМФА, доданого у флакон (г);

$\rho_{\text{розчинника}}$  = густина розчинника (г/мл);

Для ДМФА  $d=0,944$  г/мл, джерело CRC, handbook 81<sup>st</sup> видання;

Відтитрування = об'єм розчину, доданий у посудину для титрування (мл);

10  $M_{\text{тв. реч. у флаконі}}$  = розрахована загальна маса твердої речовини на флакон, включаючи воду (мг).

2.2.10. Справжність по УФ-спектру

Аналіз проводили на одному флаконі в паралелях. Справжність по УФ-спектру підтверджували порівнянням спектра лікарського продукту із спектром стандарту.

2.2.11. Невидимі частинки (EP 2.9.19)

15 10 флаконів відновлювали 5 мл WFI із використанням відповідного стерильного шприца і голки. Вміст флаконів поєднували разом в асептичних умовах і аналізували відповідно Європейської Фармакопеї 2.9.19.

2.2.12. Невидимі частинки (EP 2.9.19)

20 10 флаконів відновлювали 5 мл WFI із використанням відповідного стерильного шприца і голки. Вміст флаконів поєднували разом в асептичних умовах і аналізували відповідно Європейської Фармакопеї 2.9.19.

2.2.13. Бактеріальний ендотоксин

25 Бактеріальний ендотоксин визначали гел-тестом із лізатом *Limulus amoebocyte* (LaL-тест) як обмежуючий тест із межею  $<0,05$  ЕЕ/мл. Для даної мети використовували LAL із заявленою чутливістю, яка дорівнює 0,03 ЕЕ/мл. Ендотоксини кількісно визначали за наступною формулою:

Концентрація ендотоксину у зразку (ЕЕ/мг) =

$\frac{\text{чутливість лізату}(\lambda) \times \text{фактор розведення в аналізі}}{\text{концентрація зразка}}$ ,

концентрація зразка

де

чутливість лізату = 0,03 ЕЕ/мл;

30 концентрація зразка = 5 мг/мл.

2.2.14. Стерильність

35 Стерильність визначали відновленням ліофілізованого CNS 7056 5 мл стерильної пептонної води (0,1 %) кожного і інкубуванням зразків в 100 мл середовища THG із тіогліколатом при 30-35 °C і 100 мл триптон-соєвого бульйону (TSB) при 20-25 °C. Інкубацію проводили не менше ніж протягом 14 діб. Кожні 2-3 доби середовища оглядали на присутність проліферації мікроорганізмів. Якщо ріст мікроорганізмів був відсутній, то випробуваний зразок відповідав вимогам дослідження (тобто був стерильним).

2.3. Результати

40 Результати аналізів по стабільності для вищеописаних партій після зберігання при 25 °C/60 % відносної вологості (RH) або при 40 °C/75 % відносної вологості (RH) (так званий аналіз "прискореного старіння") наведено на фігурах 11-36.

2.4. Висновок

Тестовані композиції CNS 7056 показували високу стабільність протягом тривалого періоду часу, який уже відповідає строку придатності 36 місяців для лікарського продукту.

45 Дані по стабільності після зберігання 36 місяців

Партію CNS 7056 під шифром P02308 піддавали дослідженню стабільності, при цьому флакони зберігали протягом 36 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості.

Склад партії і умови сублімаційного сушіння див. у розділі 2.1. Опис аналітичних методів див. у розділі 2.2.

50 3.1. Результати

Результати аналізу стабільності для партії P02308 після зберігання при 25 °C/60 % відносної вологості до і включаючи 36 місяців наведені на фігурах 27-30.

3.2. Висновок

55 Усі тести, проведені із партією P02308 після зберігання при 25 °C/60 % відносної вологості (T=36 місяців), перебували в зазначених критеріях відповідності. Зовнішній вигляд

ліофілізованого продукту, повнота розчинення, час до відновлення, pH і осмолярність усіх зразків протягом T=36 місяців залишалися в межах, зазначених у специфікації.

Вміст CNS 7056B у флаконі при 25 °C/60 % відносної вологості становив 23,4 мг/флакон, що узгоджувалося із результатами раніше проведених аналізів. Дані результати відповідають вимогам специфікації. Вміст основного продукту гідролізу CNS 7054X (RRT 0,59) підвищився до 0,29 % при 25 °C/60 % відносної вологості із 0,07 % у перші місяці.

Загальний вміст домішок, що становить 0,80 %, спостерігали на тимчасову точку - T=36 місяців, у порівнянні із 0,65 % у вихідному періоді. Дані результати, разом із відповідними даними по зберіганню протягом 12 місяців в умовах "прискореного старіння" при 40 °C/75 % відносної вологості свідчать тільки про незначне збільшення деградації протягом даного тривалого періоду часу і показують стабілізуючий ефект CNS 7056 у комбінації із лактозою.

Вміст води на T=36 місяців при 25 °C/60 % відносної вологості становить 0,68 %, що показує підвищення у порівнянні із 0,27 % у вихідному періоді. Вважають, що це збільшення є результатом десорбції води із пробки, що відбувається протягом часу. Дані результати відповідають вимогам специфікації.

### 3.3. Висновок

Усі показники відповідають вимогам специфікації, і тільки на основі незначних тенденцій можна припустити про підвищення вмісту продукту гідролізу CNS 7054X і вмісту води. Ступінь підвищення вмісту CNS 7054X аналогічний даним попередньої лабораторної розробки, проведеної не за принципами GMP, із CNS 7056, що виробляється/тестованим для ін'єкцій.

## 4. Оцінка кристалічної речовини у ліофілізованій композиції CNS 7056 із лактозою раманівським картуванням

### 4.1. Введення

Дослідження XRPD показували, що ліофілізована композиція CNS 7056 є аморфною, однак коли речовину досліджували поляризаційною світловою мікроскопією, то були докази того, що в аморфному матриці є присутньою кристалічна речовина. Для виявлення того, що кристалічна речовина зв'язана із CNS 7056 або деяким іншим компонентом, наприклад, лактозою моногідратом, проводили раманівське картування. Дане дослідження проводили із використанням конфокального раманівського дисперсійного мікроскопа для дослідження фізичної форми CNS 7056 у ліофілізованій композиції із лактозою із використанням раманівського картування. У досліді із раманівським картуванням після отримання першого раманівського спектра із фокуса поверхні зразка стадію зразка зсували на заздалегідь певній стадії (звичайно від декількох до декількох десятків мікронів) і знімали інший спектр. Це продовжували робити доти, доки охоплювалася вся вибрана аналізована площа, і був отриманий ряд гіперспектральних зображень. Зразок готували із гарантією того, що поверхня є плоскою, оскільки при цьому відпадає необхідність рефокусувати мікроскоп під час отримання даних від однієї точки до іншої. Потім об'єм гіперспектральних зображень обробляли із отриманням хімічних зображень на основі помітного специфічного раманівського піка (фінгерпринт) кожного компонента досліджуваного зразка. За допомогою отриманих таким чином хімічних зображень можна встановити кожну варіацію компонента у вибраній області досліджуваного зразка. Із використанням раманівського картування характеризували кристалічний (форма 1 поліморфа), аморфний (ліофілізований) CNS 7056U і ліофілізовану (аморфну) лактозу, і характерний раманівський пік кристалічного CNS 7056B використовували для отримання хімічних зображень кристалічного CNS 7056B. Також отримували хімічні зображення лактози на основі її власного характерного піка. Одну область ліофілізованої композиції CNS 7056B картували для визначення, якщо вона присутня, вмісту (ґрунтуючись на співвідношенні площ без калібрування) і розподілу кристалічного (форма I) CNS 7056U в досліджуваній області ліофілізованої композиції лактози. Метою даного дослідження було встановлення того, наскільки кристалічна речовина в композиції лактози стосується CNS 7056B або другого компоненту, наприклад, лактози моногідрату.

### 4.2. Матеріали і методи

Наступні зразки досліджували раманівським картуванням:

CNS 7056B (форма I)

- номер композиції/партії: SOL 12621/5;

- зовнішній вигляд: білий порошок;

- номер Pharmaterials Ref: PMO553/08.

CNS 7056 для ін'єкцій (отриманий від Paion)

- номер композиції/партії: PO2308;

- зовнішній вигляд: білий ліофілізований порошок;

- номер Pharmaterials Ref: PMO554/08.

Ліофілізований CNS 7056 (аморфний)

- номер композиції/партії: 05/CNS/06;
- зовнішній вигляд: білий ліофілізований порошок;
- номер Pharmaterials Ref: PMO555/08.

5 Ліофілізована лактоза (отримана від Paion)

- номер композиції/партії: PRO28/CNS/27;
- зовнішній вигляд: білий ліофілізований порошок;
- номер Pharmaterials Ref: PMO548/08.

Раманівські спектри наданих речовин

10 Раманівські спектри наданого кристалічного (форма I) і аморфного (ліофілізованого) CNS 7056B і аморфної лактози (ліофілізованої) знімали із використанням конфокального дисперсійного раманівського мікроскопа Nicolet Almega XR. Відповідно, вибирали помітний раманівський пік кристалічного (форма I) CNS 7056B і аморфної лактози (ліофілізованої) для отримання хімічних зображень і встановлення варіації у вибраній області ліофілізованої композиції, як представлено нижче.

15 Раманівське картування із використанням конфокального дисперсійного раманівського мікроскопа

Раманівське картування проводили на одній області ліофілізованої композиції. Для кожного визначення проводили раманівське картування проводили на одній області (наприклад, 20  $300 \times 300 \text{ мкм}^2$ ). Потім отримували хімічні зображення, відповідно основані на помітному раманівському піці кристалічного CNS7056B і аморфної лактози (ліофілізованої). Дані операції дозволили ідентифікувати кристалічний CNS7056B (потенційно перекристалізований із композиції ліофілізованої лактози) і аморфну лактозу (ліофілізовану) у вибраній області зразка. Потім отримані у такий спосіб хімічні зображення використовували для визначення розподілу 25 відповідно кристалічного CNS7056B і лактози (ліофілізованої) у досліджуваній області.

Раманівський метод

Раманівські спектри

Зразки аналізували із використанням конфокального дисперсійного раманівського мікроскопа Nicolet Almega XR, використовуючи наступні умови:

- 30 - час експозиції: 1,0 сек.;
- час експозиції кожного спектра: 10;
- розмір точкової діафрагми: 100 мкм;
- розмір спектра: цілий (одинична дифракційна решітка);
- лазер: He Ne 633 нм при 100 % потужності;
- 35 - об'єктив: 50×0,75 (підсилювач/цифровий розмір отвору).

Потім в отриманих раманівських спектрах робили виправлення вирахуванням базової лінії (BS) із використанням програмного забезпечення OMNISTM v7.3.

Раманівське картування

40 Кожний зразок обережно здавлювали рукою таким чином, щоб область картування мала приблизно плоску поверхню. Раманівські спектри для картування отримували, використовуючи наступні умови:

- час експозиції: 5,0 сек.;
- час експозиції кожного спектра: 10;
- розмір точкової діафрагми: 100 мкм;
- 45 - діапазон довжин хвиль:  $1700\text{--}3000 \text{ см}^{-1}$  (множинні дифракційні решітки);
- лазер: He Ne 633 нм (100 % потужність);
- об'єктив: 50×0,75;
- область: приблизно  $300 \times 300 \text{ мкм}$ ;
- крок сканування: 10 мкм.

50 Потім отримані раманівські спектри із картування модифікували виправленням із вирахуванням базової лінії і нормалізацією із використанням програмного забезпечення OMNISTM v7.3.

4.3. Результати і обговорення

4.3.1. Раманівські спектри кожного компонента у ліофілізованій композиції

55 Раманівські спектри наданого кристалічного (поліморфа форма I) і аморфного (ліофілізованого) CNS 7056B і аморфної лактози (ліофілізованої) знімали із використанням методу, описаного в розділі "Матеріали і методи". Як випливає із фігури 39, потім вибирали раманівський пік, відповідно: приблизно  $1620 \text{ см}^{-1}$  для кристалічного CNS 7056B і приблизно  $365 \text{ см}^{-1}$  для ліофілізованої лактози. Дані піки є унікальними для обох сполук таким чином, що 60 можна отримати хімічні зображення відповідно кристалічного CNS 7056B і лактози

(ліофілізованої). Повний діапазон раманівського спектра кожного компонента, який входить до складу ліофілізованої композиції, представлено на фігурах 40 і 41.

#### 4.4. Висновок

Отримані дані показують присутність кристалічного CNS 7056B у даній ліофілізованій композиції, яка містить в основному аморфний CNS 7056B. Крім того, був показаний рівномірний розподіл CNS 7056B і ексципієнта в цій ліофілізованій композиції.

У тестованому ліофілізованому продукті приблизно 9 % точок, які входять до складу сигналу, відповідали кристалічному CNS 7056B. Однак про реальний вміст мас./мас. (%) кристалічного CNS 7056B у аморфному матриксі лактози неможливо було зробити висновок за даними результатами, оскільки не проводили калібрування.

#### II. ПРИГОТУВАННЯ І ОЦІНКА СТАБІЛЬНОСТІ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ І ВИСУШЕНИХ РОЗПИЛЕННЯМ КОМПОЗИЦІЙ

Готували ліофілізовану і висушену розпиленням композицію, яка має один і той же склад, і тестували її стабільність.

##### 1. Отримання висушеної розпиленням композиції CNS7056B (із лактозою)

CNS7056B (форма 2 із номером партії 10201126, 5,1 г) і лактозу моногідрат Emprove (139,2 г) розчиняли у 750 мл деіонізованої води (DI) при нагріванні до ~50 °C і потім фільтрували і охолоджували до кімнатної температури. Значення pH перевіряли і не доводили, якщо воно становило 3,1. Даний розчин піддавали розпилювальному сушінню із використанням наступних параметрів: температура на вході 150 °C; швидкість насоса = 10 % (20 мл протягом 7 хв.); установка Fan=50 %; вихід 59,5 г. Визначали вміст води на апараті Карла-Фішера і використовували для розрахунку маси заповнення у кожному флаконі (997 мг). 58 флаконів заповнювали 997 мг висушеної розпиленням композиції. 30 флаконів поміщали у вакуумну сушильну шафу із злегка відкритими кришками. Дані флакони висушували у вакуумі (~250 psi) в атмосфері азоту при 50 °C протягом 24 год. Потім камеру продували азотом і флакони швидко закривали в атмосфері азоту. Дані флакони із зразками позначали як 12PM529-8-2. 28 флаконів закривали без висушування. Дані зразки позначали як 12PM529-8-1. Усі флакони обкатували алюмінієвими ковпачками.

##### 2. Масштабування висушеного розпиленням API (CNS7056B)

CNS7056B (форма 2 із номером партії 10201126, 20 г) розчиняли у 2900 мл деіонізованої води. Даний розчин фільтрували і потім піддавали розпилювальному сушінню із використанням наступних параметрів: температура на вході 130 °C; температура на виході 82-79°; швидкість насоса = 10 % (20 мл протягом 7 хв.); установка Fan=50 %. Вихід не визначали. Процес повторювали із CNS7056B (форма 2 із номером партії 10201126, 5,6 г) розчиняли у 812 мл деіонізованої води із отриманням загального виходу 2,2 г (із обох циклів) білого порошку. Зразки позначали як 12PM529-9-1.

##### 3. Масштабування висушеного сублімаційним сушінням (ліофілізованого) API (CNS7056B)

Готували розчин CNS7056B у воді (2,2 г bn 10201126, форма 2, PM0232/12 у 230 мл води). Його поміщали у круглодонну колбу і "shell-frozen" у рідкому азоті і потім ліофілізували протягом 5 діб. Отриману пухку білу тверду речовину зіскрібали і подрібнювали (~2 г). Зразки позначали як 12PM529-10-1.

##### 4. Дослідження стабільності в умовах "прискороного старіння" ліофілізованої і висушеної розпиленням композиції і висушеного розпиленням API

Висушену розпиленням композицію CNS7056B, висушену (12PM529-8-2) і невисушену (12PM529-8-1), які зберігали у гофрованих флаконах, використовували в досліді по оцінці стабільності в умовах "прискороного старіння" разом із ліофілізованою композицією CNS7056B (CNS2501A) як стандарт і із висушеним розпиленням аморфним API (12PM529-9-1). Зразки зберігали при 40 °C/75 % відносної вологості протягом 4 і 13 тижнів, і при 55 °C протягом 4 тижнів, і оцінювали зовнішній вигляд, аналіз, близькі сполуки, вміст вологи, XRPD, час відновлення і зовнішній вигляд після відновлення.

##### 4.1. Результати

Результати досліді по оцінці стабільності представлено на фігурах 42-44, і їх можна узагальнити таким чином.

Висушена розпиленням композиція (герметично закрита до додаткового висушування) мала трохи вищий початковий загальний вміст домішок на t=0 у порівнянні із ліофілізованою композицією CNS2501A, тобто партією (~0,73/0,67 % у порівнянні із 0,48 %). Це є наслідком виробничого процесу, який включає вищу температуру, і могло оптимізуватися при масштабуванні.

Зразок висушеної розпиленням у вакуумі композиції (12PM529-8-2) мав аналогічний вміст води із представленим ліофілізованим зразком (0,24 % у порівнянні із 0,34 %). Зразок

невисушеної висушеної розпиленням композиції (12PM529-8-1) мав вірогідно вищий вміст води (2,87 %), як і аморфний висушений розпиленням API (CNS7056B, 12NM529-9-1).

"Суша" висушена розпиленням композиція (12PM529-8-2) показувала подібну стабільність із ліофілізованою композицією. Загальна кількість домішок підвищилася на ~0,2 % для обох зразків через 4 тижні (трохи більше при 55 °C у порівнянні із 40/75) і фактично підвищилося тільки на ~0,05 % для обох зразків через 13 тижнів при 40/75.

"Волога" висушена розпиленням композиція (12PM529-8-1) мала трохи нижчу стабільність у порівнянні із іншими зразками композиції, але відповідала вимогам специфікації відносно вмісту домішок через 13 тижнів при 40/75 (загальна кількість домішок підвищилася із 0,67 % на t=0 до 1,33 % на t=13 тижнів).

Висушений розпиленням API (CNS7056B, 12PM529-9-1) показував високу нестабільність із підвищенням загального вмісту домішок до 1,94 % (4 тижні при 55 °C), 2,56 % (4 тижні при 40/75) і 3,35 % (13 тижнів при 40/75). Це підтверджує, що композиція лактози суттєво стабілізує API у досліді по оцінці стабільності, навіть коли вони мають аналогічні рівні води, яка присутня у композиції в порівнянні із зразком API.

Як і передбачалося, основна домішка, яку спостерігали, представляла продукт гідролізу CNS7054X.

5. Дослідження розділення і утворення API у висушеній розпиленням і ліофілізованій композиціях із використанням раманівського картування

Флакон ліофілізованого формульованого продукту (CNS7056B у лактозі, номер партії CNS2501A) розкривали і чотири рази довільно відбирали проби. Потім кожну відібрану пробу поміщали на предметне скло мікроскопа і проводили раманівське картування на невеликій площі поверхні зразка композиції (~300×300 мкм). Дані обробляли у порівнянні із стандартними зразками ліофілізованого (аморфного) і кристалічного API (CNS7056B, форми 1 і 2) і ліофілізованої (аморфної) і кристалічної лактози (моногідрату). Картування проводили для визначення розподілу API у композиції, і потім, якщо виявляли який-небудь розділення фаз (області API), то їх аналізували для оцінки фізичної форми API. Другий дослід проводили, коли відкривали і відбирали проби із нового флакона ліофілізованого формульованого продукту (CNS7056U у лактозі, номер партії CNS2501A) із верхньої, середньої і нижньої частини "таблетки". Дані три проби знову аналізували раманівським картуванням, як описано вище. Також дві області із верхньої і нижньої частини зразків більш докладно картували по невеликій області (~20×20 мкм). Ще три партії ліофілізованого формульованого продукту (CNS7056B у лактозі) також аналізували раманівським картуванням: партії P02308, A01P301 і P301-02N. Розмір області, картованої у даних досліді, дорівнював ~120×100 мкм.

#### 5.1. Результати для партії CNS2501A

Дані по раманівському картуванню обробляли із отриманням "хімічного зображення", яке показує подібність раманівських спектрів, детектованих на кожній точці карти:

- із основним піком експієнта при 355  $\text{cm}^{-1}$  (тобто лактози);
- із основним піком API (CNS7056B) при 1580  $\text{cm}^{-1}$ ;
- мала місце кореляція із повним спектром експієнта (лактози).

Дані показували, що розділення фаз і перекристалізація API не були виявлені у партії CNS2501A, яка надана після аналізу 7 різних відібраних зразків із двох різних флаконів. Розподіл API і лактози був рівномірним і не було виявлено відділених областей або частинок API. Це передбачає, що мала місце дійсна молекулярна дисперсія API у лактозі у партії ліофілізованої композиції CNS2501A.

#### 5.2. Результати для партій P02308, A01P301 і P301-02N

Дані по раманівському картуванню обробляли, як описано в розділі 5.1.

Результати не виявили розділення фаз і перекристалізації API у наданих партіях P02308, A01P301 і P301-02N на основі одного ряду даних по картуванню для кожної партії. Розподіл API і лактози був однорідним і не було виявлено областей, які відділилися, або частинок API. Це передбачає, що мала місце дійсна молекулярна дисперсія API у партіях P02308, A01P301 і P301-02N (примітка: деяке розділення фаз було виявлене у попередньому картуванні на партії P02308). На основі чого можна припустити, що розподіл (кристалічного) API, що відділювався, у даній партії не був однорідним.

#### 6. Висновок

Може бути успішно розроблена і тестована висушена розпиленням композиція, еквівалентна даному ліофілізованому (який підданий сублімаційному сушінню) продукту.

Було показано, що висушені розпиленням і ліофілізовані композиції є повністю аморфними і однофазовими за даним XRPD і раманівського аналізу (тобто не детектувався кристалічний API, який відділювався). Висушена розпиленням композиція містила трохи вищий рівень домішок



(загальний вміст домішок ~0,7 % у порівнянні із ~0,5 % для ліофілізованого продукту). Передбачувано вони утворюються під час виробництва, яке включає розпилювальне сушіння, і їх вміст може бути знижено при оптимізації процесу.

Повністю висушена піддана розпилювальному сушінню композиція показувала аналогічну стабільність із ліофілізованим продуктом протягом 13 тижнів при 40 °C/75 % відносної вологості і протягом 4 тижнів при 55 °C. Невисушена піддана розпилювальному сушінню композиція (3 % води) показувала трохи нижчу стабільність, але яка залишалася у межах показників специфікації протягом 13 тижнів при 40 °C/75 % відносної вологості.

Висушена розпиленням композиція показувала аналогічну зміну кольору із ліофілізованим продуктом у досліді по оцінці стабільності на світлі, обидві стаючи сірими/блакитними. Фізичний аналіз зразків API і композиції, витриманих на світлі, свідчив про наявність деякої перекристалізації і абсорбції води, але були відсутні ознаки зміни фізичної форми, які вносять свій внесок у зміни кольору.

Аналіз раманівським картуванням даної ліофілізованої партії (CNS2501A) і попередніх ліофілізованих партій (P02308, A01P301 і P301-02N) формульованого продукту показував однорідний розподіл API і ексципієнтів без ознак відділення API і наступної кристалізації.

### III. ОТРИМАННЯ І АНАЛІЗ СТАБІЛЬНОСТІ КОМПОЗИЦІЙ, ЯКІ МІСТЯТЬ БІНАРНИЙ ДИСАХАРИДНИЙ ЕКСЦИПІЄНТ

#### 1. Мета і схема досліді

Метою даного досліді була оцінка стабільності відібраних композицій. Готували декілька ліофілізованих композицій CNS7056, які містять лактозу моногідрат, і pH доводили до 3,1, API перебував у вигляді безілатної солі. Досліджували дві концентрації при розливанні CNS 7056: 5 мг/мл і 10 мг/мл. Композиції розливали у скляні прозорі флакони ISO 10R і ISO 6R. Об'єм розливу зменшували до 4 мл/флакон (даний об'єм розливу дорівнював 5,2 мл). Наявну композицію розливали у флакони ISO 10R, які закривали пробками West 4023/50 art. 1346 і West S87 J 4416/50. Стабільність нових композицій у флаконах ISO 10R оцінювали разом із існуючою композицією. У доповнення до цього існуючу композицію, ліофілізовану в рамках виробництва останньої клінічної партії (партія A01P310, об'єм розливу 5,2 мл, прозорий скляний флакон ISO 20R), тестували для отримання даних по порівняльній стабільності.

#### 2. Методи

Проводили наступні тести при оцінці стабільності зразків:

- зовнішній вигляд ліофілізату;
- час відновлення;
- зовнішній вигляд відновленого розчину;
- вміст вологи титруванням за Карлом-Фішером;
- ВЕРХ аналіз/близьких сполук;
- осмолярність (тільки на час 0).

#### 3. Опис партій

Склад продукту у партіях, підданих аналізу стабільності, представлений нижче.

Композиція(масове співвідношення ексципієнтів)	Концентрація CNS 7056	Флакони	Об'єм заповнення	Пробки	Стандарт продукту
Стандарт лактози (справжня) композиція	5 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L6R5
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L10R5
				West S87 J 4416/50	L10R5S87
		20R	5.2 мл	West 4023/50 art. 1346	L20R5
	10 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L6R10
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L10R10
Лактоза:маніт (4:1)	5 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M16R5
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M110R5
	10 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M16R10
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M110R10
Лактоза:маніт (2:1)	5 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M16R5
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M110R5
	10 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M16R10
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M110R10

## 4. Програма оцінки стабільності

5 Програма оцінки стабільності в узагальненій формі представлена в наступній таблиці:

Композиція(масове співвідношення ексципієнтів)	Концентрація CNS 7056	Флакони	Об'єм заповнення	Пробки	Стандарт продукту
Стандарт лактози (справжня) композиція	5 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L6R5
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L10R5
				West S87 J 4416/50	L10R5S87
	10 мг/мл	20R	5.2 мл	West 4023/50 art. 1346	L20R5
		6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L6R10
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L10R10
Лактоза:маніт (4:1)	5 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M16R5
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M110R5
	10 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M16R10
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L4M110R10
Лактоза:маніт (2:1)	5 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M16R5
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M110R5
	10 мг/мл	6R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M16R10
		10R	4 мл	West 4023/50 art. 1346	L2M110R10

## 5. Схеми оцінки стабільності

Схеми оцінки стабільності в узагальненій формі наведені в наступних таблицях:

5

Умови зберігання 40°C±2°C/75 %±5 % відносна вологість і 55°C±5°C			
Тести для дослідження тривалістю 1 місяць	Час 0	1М	
Зовнішній вигляд ліофілізату (зроблено на всіх 5 флаконах)	√	√	
Час відновлення	√	√	
Зовнішній вигляд відновленого розчину	√	√	
Вміст води (титрування по Карлу-Фішеру)	√	√	
ВЕРХ (аналіз/близькі сполуки)	√	√	
Осмолярність	√	-	

Умови зберігання 55°C±5°C			
Тести для дослідження тривалістю 3 місяця	Час 0	1М	
Зовнішній вигляд ліофілізату (зроблено на всіх 5 флаконах)	√	√	
Час відновлення	√	√	
Зовнішній вигляд відновленого розчину	√	√	
Вміст води (титрування по Карлу-Фішеру)	√	√	
ВЕРХ (аналіз/близькі сполуки)	√	√	
Осмолярність	√	-	

Умови зберігання 25°C±2°C/60 %±5 % відносна вологість			
---	--	--	--

Тести для дослідження тривалістю 3 місяця	Час 0	1М	3М
Зовнішній вигляд ліофілізату (зроблено на всіх 5 флаконах)	√	-	√
Час відновлення	√	-	√
Зовнішній вигляд відновленого розчину	√	-	√
Вміст води (титрування по Карлу-Фішеру)	√	-	√
ВЕРХ (аналіз/близькі сполуки)	√	-	√
Осмолярність	√	-	-

Умови зберігання 40°C±2°C/75 %±5 % відносна вологість			
Тести для дослідження тривалістю 3 місяця	Час 0	1М	3М
Зовнішній вигляд ліофілізату (зроблено на всіх 5 флаконах)	√	√	√
Час відновлення	√	√	√
Зовнішній вигляд відновленого розчину	√	√	√
Вміст води (титрування по Карлу-Фішеру)	√	√	√
ВЕРХ (аналіз/близькі сполуки)	√	√	√
Осмолярність	√	-	-

#### 6. Результати по оцінці стабільності

Результати, отримані в рамках даного дослідження, представлено на фігурах 45-51, і їх можна узагальнити у такий спосіб.

- 5 Зразки, які перебували на зберіганні при 40 °C/75 % відносної вологості (1 місяць)
- Деякі зміни у зовнішньому вигляді ліофілізованої "таблетки" у композиціях L2M110R5 і L2M110R10. Деякі флакони L20R5 (флакони із партії для клінічних досліджень, забраковані після візуального огляду) відрізнялися від зовнішнього вигляду ліофілізованої "таблетки".
  - Передбачуване підвищення вмісту води (не спостерігали для L20R5; L2M110R10).
- 10 - Невелике підвищення загального вмісту домішок (не спостерігали для L10R10; L10R5S87; L20R5). Результати ВЕРХ свідчили про те, що проби були практично постійними.
- Збільшення вмісту відомої домішки CNS7054X.
- Зразки після 3 місяців зберігання при 40 °C/75 % відносної вологості (тільки композиції L10R5; L10R5S87; L20R5)
- 15 Зовнішній вигляд "таблетки" і відновлених розчинів не зазнав якої-небудь зміни (було встановлено, що деякі "таблетки" зразків L20R5 зморщуються). Результати аналізу свідчили про те, що зразки не змінювалися.
- L10R5
- Подальше підвищення вмісту води (у загальному %H<sub>2</sub>O<1,0 %).
- 20 - Подальше підвищення вмісту домішок за рахунок CNS7054X.
- L10R5S87
- Подальше підвищення вмісту води (у загальному %H<sub>2</sub>O<1,0 %).
  - Подальше підвищення вмісту домішок за рахунок CNS7054X.
- L20R5 (тільки візуальний огляд)
- 25 - Подальше підвищення вмісту води (у загальному %H<sub>2</sub>O<1,0 %).
- Подальше підвищення вмісту домішок в основному за рахунок CNS7054X.
- Зразки, які перебували на зберіганні при 55 °C (1 місяць)
- Було встановлено, що "таблетка" після ліофілізації композицій L2M110R5, L2M110R10, L4M110R5 і L4M110R10 зморщувалася і ставала жовтою. Деякі флакони із L20R5 (флакони із партії для клінічних досліджень, забраковані після візуального огляду) показували наявність обвугленої (нерозчинної) ліофілізованої "таблетки".
  - Підвищення вмісту води (не спостерігали в L20R5).
  - Підвищення загального вмісту домішок (загальний вміст домішок нижче 1,00 % в L20R5; L10R10). Незначне зниження за даними аналізу ВЕРХ.
- 35 - Підвищення вмісту відомої домішки CNS7054X.
- Додаткові домішки, які перевищують LOQ в L20R5; L4M110R5; L4M110R10; L2M110R5; L2M110R10.
  - Незначна наявність піни (не стійкої) при відновленні композицій L10R5; L10R5S87 і L20R5 через 1 місяць зберігання при 25 °C/60 % відносної вологості.
- 40 - Зовнішній вигляд "таблетки" і відновлених розчинів не змінювався.
- Результати аналізу свідчили про те, що зразки не відрізнялися.
- L10R5
- Невелике підвищення вмісту води (у загальному %H<sub>2</sub>O<1,0 %).

- Невелике підвищення вмісту домішок за рахунок CNS7054X.

L10R5S87

- Вміст води не підвищувався.

- Вміст домішок залишався практично без змін.

5 L20R5 (тільки візуальний огляд)

- Підвищення вмісту води (у загальному  $\%H_2O < 1,0 \%$ ).

- Підвищення вмісту домішок в основному за рахунок CNS7054X.

IV. Отримання і аналіз стабільності композицій, які містять дисахарид/декстран, як засоби зниження часу ліофілізації

10 1. Мета

У даному дослідженні аналізували кілька композицій ліофілізатів CNS7056, які містять лактозу і декстран. Змінювали співвідношення дисахариду до декстрану для зміни температури склування ( $T_g$ ) і температури колапсу ( $T_c$ ) і, отже, для зниження часу ліофілізації. У порівнянні із дисахаридом лактозою декстран має вище значення  $T_g$  і, отже, може діяти як модифікатор

15 температури колапсу.

У цілому було приготовлено і піддано тестуванню 10 композицій, які отримували із використанням різних протоколів ліофілізації.

2. Композиції

2.1. Склад композицій

20 Готували дві композиції CNS7056, які містять тільки декстран (001/PAN/13) або суміш лактози і декстрану (002/PAN/13), як представлено у наступній таблиці:

Назва	Композиція
001/PAN/13	50:440, 7056:декстран
002/PAN/13	50:220:220, 7056:лактоза:декстран

2.2. Готування композиції

25 2.2.1. Отримання розчину

Готували розчини, які містять 12 мг/мл CNS7056, згідно із наступним протоколом:

- додавали API (безилатна сіль CNS7056) при перемішуванні на магнітній мішалці до 85 % кінцевого об'єму;

- перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі, захищаючи від світла;

30 - перевіряли pH, номінальне значення 3,2 для всіх композицій і доводили до pH 3,0;

- перемішували ще протягом 20 хв.: істотної зміни зовнішнього вигляду не відбувалося;

- доводили до 90 % кінцевого об'єму;

- перемішували протягом 20 хв.;

- композиції 1-2 ставали ясно-жовтого кольору, злегка мутними;

35 - перевіряли pH, усі номінальні значення pH 3;

- доводили до кінцевого об'єму і перемішували ще протягом 20 хв.;

- зміни зовнішнього вигляду композицій 1-2 не відбувалося, менше нерозчиненої речовини у концентрованій композиції;

- композиції 1-2 фільтрували (0,22 мкм PVDF);

40 - після перемішування ще протягом 25 хв. концентровану композицію фільтрували (0,22 мкм PVDF);

- усі фільтрати були прозорими, ясно-жовтого кольору, не містили видимих частинок;

- фільтрати розливали в об'ємі 4,2 мл і ліофілізували згідно із протоколом, описаним у розділі 2.1.2.

45 2.2.2. Протокол ліофілізації

Зразки ліофілізували згідно із наступним протоколом:

Стадія	Стадія циклу	Температура (°C)	Тиск (мторр)	Час (хв.)
1	Завантажування	25	Немає даних	0
2	Лінійна зміна	0	Немає даних	25
3	Лінійна зміна	-45	Немає даних	225
4	Заморожування	-45	Немає даних	180
5	Утримування	-45	93	0
6	Лінійна зміна	-25	93	30
7	Первинне сушіння	-25	93	4890
8	Лінійна зміна	30	20	120
9	Вторинне сушіння	30	20	480
10	Закінчення	30	Флакони закривали до 72200 мторр в атмосфері азоту (чистого)	
Загальна тривалість циклу ~99 год. (~4,1 доби)				

## 2.3. Аналіз ліофілізованих зразків

- 5 Ліофілізат мав гарний зовнішній вигляд і малий час відновлення для ліофілізатів, які містять вуглевод:декстран. Обидві композиції мали чистоту більше 99,72 %.

Назва	Композиція	Зовнішній вигляд	Час відновлення у фізіологічному розчині	pH	7054X (%)	Чистота (%)
001/PAN/13	50:440, 7056: декстран	Не зовсім біла тверда маса	1 хв. 50 сек.	3,241	0,11	99,72
002/PAN/13	50:220:220, 7056:лактоза:декстран	Не зовсім біла тверда маса	35 сек.	3,229	0,09	99,74

## 2.3.1. Зовнішній вигляд

- 10 Оцінювали зовнішній вигляд ліофілізованих зразків. Результати представлені у наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку			Зовнішній вигляд
001/PAN/13	Спочатку (T=0)		Не зовсім біла тверда маса
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	Не зовсім біла тверда маса із ознаками всихання
002/PAN/13	Спочатку (T=0)		Не зовсім біла тверда маса
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	Не зовсім біла тверда маса із ознаками всихання

## 2.3.2. Вміст вологи

- 15 Визначали вміст вологи в ліофілізованих зразках. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку			Флакони 1	Флакони 2	Флакони 3	Середній вміст води (% мас./мас.)
001/PAN/13	Спочатку (T=0)		0,04	0,12	0,19	0,12
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	0,19	0,19	-	0,19
002/PAN/13	Спочатку (T=0)		0,16	0,16	0,38	0,23
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	0,36	0,38	-	0,37

### 2.3.3. Час відновлення і рН відновленого розчину

- 5 Вміст кожного флакона відновлювали 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати за часом відновлення і рН представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку			Час відновлення (сек.)	pH
001/PAN/13	Спочатку (T=0)		110	3,24
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	153	3,21
002/PAN/13	Спочатку (T=0)		35	3,23
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	85	3,26

### 2.3.4. Вміст флакона

- 10 Визначали вміст у флаконі для зразків на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості після відновлення кожного флакона 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація	[7056] (мг/флакон)		
	Флакони 1	Флакони 2	Середнє значення
001/PAN/13	49,1136	49,6891	49,401
002/PAN/13	49,0496	49,2652	49,157

### 2.3.5. Домішки

- 15 Визначали вміст домішок для різних композицій на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості. Результати представлені в наступній таблиці:

001/PAN/13:

			Спочатку* <sup>2</sup>	40°C/75% відн.вол.
			(T=0)	T=1 міс.
Профіль домішок (% площі)	RRT	Назва		
	0.27	п.а.	N.D.	0.03
	0.42	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.47	п.а.	<LOQ	<LOQ
	0.51	п.а.	0.07	0.07
	0.57	п.а.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.11	0.17
	0.64	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.68	п.а.	<LOQ	<LOQ
	0.71	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.89	п.а.	0.10	N.D.
	0.93	п.а.	N.D.	0.10
	1.00	7056B	99.59	99.45
	1.13	п.а.	N.D.	0.03
	1.31	п.а.	<LOQ	<LOQ
	1.46	п.а.	N.D.	<LOQ
	1.73	п.а.	N.D.	<LOQ
	1.78	п.а.	<LOQ	<LOQ
	1.84	п.а.	<LOQ	<LOQ
	1.91	п.а.	<LOQ	N.D.
Загальна к-ть домішок (% площі)			0.3	0.4

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки після ліофілізації зразків. Домішки представляють середнє значення 2 визначень.  
N.D. - не детектували.

п.а. - немає даних.

5

002/PAN/13:

			Спо- чатку	40°C/75% відн.вол.
			T=0	T=1 міс.
Профіль домішок (% площі)	RRT	Назва		
	0.27	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.47	п.а.	<LOQ	N.D.
	0.51	п.а.	0.07	0.07
	0.56	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.59	7054X	0.09	0.14
	0.64	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.68	п.а.	<LOQ	<LOQ
	0.71	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.83	п.а.	N.D.	<LOQ
	0.89	п.а.	<LOQ	N.D.
	0.93	п.а.	0.10	0.10
	1.00	7056B	99.62	99.49
	1.10	п.а.	N.D.	0.03
	1.31	п.а.	<LOQ	<LOQ
	1.73	п.а.	N.D.	<LOQ
	1.78	п.а.	<LOQ	<LOQ
	1.84	п.а.	<LOQ	<LOQ
Загальна к-ть домішок (% площі)			0.3	0.3

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

N.D. - не детектували.

п.а. - немає даних.

3. Композиції - потенційне поліпшення композицій на основі декстрану 40

3.1. Склад композицій

Готували дві композиції CNS7056, які містять декстран (007/PAN/13) або суміш лактози і декстрану 40(009/PAN/13), в узагальненій формі, представлені в таблиці:

10

15



Партія	Композиція	7056:ексципієнт(и) (мг)
007/PAN/13	7056:декстран 40	50:440
009/PAN/13	7056:лактоза моногідрат:декстран 40	50:88:352

### 3.2. Готування композиції

#### 3.2.1. Отримання розчину

5 Розчинення CNS7056B проводили при перемішуванні на мішалці із верхнім приводом при кімнатній температурі, захищаючи від світла. В узагальненому вигляді основні точки в отриманні кожної композиції представлені нижче:

007/PAN/13

- Додавання API (<5 хв.) до ~95 % кінцевого об'єму.
- Перемішування починали при 500 об./хв. і збільшували до 700 об./хв. протягом 120 хв.
- Значення pH доводили до 3,0 через 70 хв.
- Об'єм збільшували до ~90 % через 120 хв.
- Значення pH доводили до 2,8 через 150 хв.
- Через 180 хв. перевіряли pH (2,9), доводили до 3,0 і доводили до кінцевого об'єму.

009/PAN/13

- Додавання API (<5 хв.) до ~85 % кінцевого об'єму.
- Після перемішування API (500 об./хв.) відразу ж збільшували до 700 об./хв. і потім підвищували до 800 об./хв. протягом 30 хв.

- Значення pH доводили до 3,0 через 10 хв.

- Через 75 хв. перевіряли pH (3,1), доводили до 3,0 і доводили до кінцевого об'єму.

Після отримання всі композиції фільтрували через мембранний фільтр 0,22 мкм PVDF.

#### 3.2.2. Протокол ліофілізації

Фільтрати розливали по 4,2 мл у прозорі скляні флакони місткістю 20 мл і ліофілізували, безпосередньо із стелажа, із використанням циклу, показаного в наступній таблиці:

Стадія	Стадія циклу	Температура (°C)	Тиск (мторр)	Час (хв.)
1	Завантажування	25	Немає даних	0
2	Лінійна зміна	0	Немає даних	25
3	Лінійна зміна	-45	Немає даних	225
4	Заморожування	-45	Немає даних	180
5	Утримування	-45	350	30
6	Лінійна зміна	-15	350	60
7	Первинне сушіння	-15	350	2861
8	Лінійна зміна	30	20	112
9	Вторинне сушіння	30	20	459
10	Закінчення	30	Флакони закривали до 72200 мторр в атмосфері азоту (чистого)	
Загальна тривалість циклу ~66 год. (~2,8 доби)				

### 3.3. Аналіз зразків

Суттєва відмінність у зовнішньому вигляді ліофілізованих твердих мас, які стосуються партій 007 і 009/PAN/13, була відсутня. Ліофілізовані тверді маси були білого/не зовсім білого кольору, гомогенні і добре сформовані.

Кожний продукт у паралельних флаконах використовували для початкового тестування на T=0, висновок за результатами аналізу представлено нижче.

#### 3.3.1. Аналіз після відновлення

10 мл звичайного фізіологічного розчину додавали до ліофілізованого зразка, флакон обертати і проводили спостереження. Визначали час відновлення, зовнішній вигляд відновленого розчину, pH і чистоту (ВЕРХ). Результати наведені в наступній таблиці:

Партія	Час відновлення (сек.)	Відновлений розчин			
		Зовнішній вигляд	pH	7056 (% площі)	7054X (% площі)
007/PAN/13	91	Прозорий, безбарвний, без видимих частинок	3,3	99,58	0,10
009/PAN/13	81	Прозорий, безбарвний, без видимих частинок	3,2	99,60	0,08

### 3.3.2. Зовнішній вигляд

- 5 Визначали зовнішній вигляд ліофілізованих зразків. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку			Зовнішній вигляд
007/PAN/13	Спочатку (T=0)		Не зовсім біла тверда маса
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	Не зовсім біла тверда маса із ознаками всихання
	55°C	T = 1 міс.	Не зовсім біла тверда маса із ознаками всихання
009/PAN/13	Спочатку (T=0)		Не зовсім біла тверда маса
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	Не зовсім біла тверда маса із ознаками всихання
	55°C	T = 1 міс.	Не зовсім біла тверда маса із ознаками всихання

### 3.3.3. Вміст води

- 10 Визначали вміст води у ліофілізованих зразках. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку			Флакони 1	Флакони 2	Флакони 3	Середній вміст води (% мас./мас.)
007/PAN/13	Спочатку (T=0)		0,00	0,00	-	0,00
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	0,14	0,12	-	0,13
	55°C	T = 1 міс.	0,24	0,32	-	0,28
009/PAN/13	Спочатку (T=0)		0,00	0,00	-	0,00
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	0,20	0,21	-	0,21
	55°C	T = 1 міс.	0,35	0,38	-	0,37

### 3.3.4. Час відновлення і pH відновленого розчину

- 15 Вміст кожного флакона відновлювали 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати, які стосуються часу відновлення і pH, наведені в наступній таблиці.

Докладна інформація по зразку			Час відновлення (сек.)	pH
007/PAN/13	Спочатку (T=0)		165*	3,25
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	79	3,21
	55°C	T = 1 міс.	62	3,28
009/PAN/13	Спочатку (T=0)		95*	3,22
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	59	3,21
	55°C	T = 1 міс.	50	3,21

### 3.3.5. Вміст у флаконі

- 5 Вміст у флаконі із зразками визначали на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості після відновлення кожного флакона 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку			Флакон 1	Флакон 2	Середній вміст [7056] (мг/флакон)	Витяг <sup>1</sup> (%)
007/PAN/13	Спочатку (T=0)		48,6048	48,5855	48,595	-
	40°C/75 % відн. вол.	T=1 міс.	48,0353	47,9755	48,005	98,8
	55°C	T=1 міс.	47,9019	48,6901	48,296	99,4
009/PAN/13	Спочатку (T=0)		48,9599	48,9696	48,965	-
	40°C/75 % відн. вол.	T=1 міс.	48,4752	49,4228	48,949	100,0
	55°C	T=1 міс.	49,0987	48,3462	48,722	99,5

<sup>1</sup> Витяг розраховували у вигляді відсотка від результату на T=0.

10

### 3.3.6. Домішки

Визначали вміст домішок у різних композиціях на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості. Результати представлені в наступних таблицях:

#### 007/PAN/13:

		Спо- чатку T=0	40°C/75% відн. вол.	55°C
Профіль домішок (% площі)	RRT	Назва	T=1 міс.	T=1 міс.
	0.36	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.41	n.a.	<LOQ	N.D.
	0.46	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07
	0.57	n.a.	N.D.	<LOQ
	0.59	7054X	0.10	0.16
	0.63	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.67	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.70	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.88	n.a.	<LOQ	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11	0.11
	1.00	7056B	99.58	99.54
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.46	ONO	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ	N.D.
	1.79	n.a.	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	N.D.
	1.86	n.a.	N.D.	<LOQ
Загальна к-ть домішок (% площі)		0.3	0.3	0.6

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

N.D. - не детектували.

n.a. - немає даних.

#### 009/PAN/13:

	RRT	Назва	Спо- чатку T=0.	40°C/75% відн.вол.	55°C
			1	Назва	= 1 міс.
Профіль домішок (% площі)	0.27	n.a.	N.D.	N.D.	<LOQ
	0.36	n.a.	N.D.	N.D.	<LOQ
	0.41	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	0.46	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07	0.07	0.07
	0.57	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	0.59	7054X	0.08	0.12	0.38
	0.63	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.67	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.70	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.88	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11	0.11	0.10
	1.00	7056B	99.60	99.57	99.27
	1.31	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.47	ONO	N.D.	N.D.	<LOQ
	1.73	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.75	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.79	n.a.	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1.84	n.a.	<LOQ	N.D.	N.D.
	1.86	n.a.	N.D.	<LOQ	<LOQ
Загальна к-ть домішок (% площі)			0.3	0.3	0.6

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

N.D. - не детектували.

n.a. - немає даних.

#### 4. Додаткові композиції

##### 4.1. Показники:

- концентрація CNS 7056 основи при розливанні = 12 мг/мл;
- розмір флакона = 20R (діаметр 30 мм);
- об'єм заповнення розчином 4,2 мл;
- готували приблизно 50 флаконів кожного продукту;
- також готували плацебо.

##### 4.2. Склад композицій (в одному флаконі)

	CNS 7056 (еквівалентно основі)	Загальна кількість домішок	Декстран 40	Лактоза моногідрат	Зразкове співвідношення CNS 7056:лактоза моногідрат
			80	20	
012/PAN/13	50 мг	440 мг	352 мг	88 мг	1:9
011/PAN/13	50 мг	330 мг	264 мг	66 мг	1:6
010/PAN/13	50 мг	220 мг	176 мг	44 мг	1:4,5

Прогнозоване значення T<sub>c</sub> композицій за даними термічного аналізу = -15 °C.

##### 4.3. Показники

- замерзання до -30(±0,2 °C/хв. Утримування;
  - первинне сушіння -7(±700-750 мторр);
  - вторинне сушіння 30 °C.
- ##### 4.4. Тестовані критерії для аналізу ліофілізованих зразків:
- зовнішній вигляд;

- час відновлення - додавання 10 мл фізіологічного розчину;
- вміст води;
- близькі сполуки;
- стабільність - 1 місяць 55 °C + 1,3 місяця при 40 °C/75 % відносної вологості.

## 5 4.4.1. Зовнішній вигляд

Визначали зовнішній вигляд ліофілізованих зразків. Результати представлені у наступній таблиці.

Докладна інформація по зразку		Зовнішній вигляд
010/PAN/13	Спочатку (T=0)	Не зовсім біла тверда маса
011/PAN/13	Спочатку (T=0)	Не зовсім біла тверда маса із деякою кількістю речовини на стінках флакона
012/PAN/13	Спочатку (T=0)	Не зовсім біла тверда маса

## 10 4.4.2. Вміст води

Визначали вміст води у ліофілізованих зразках. Результати представлені в наступній таблиці.

Докладна інформація по зразку		Флакон 1	Флакон 2	Флакон 3	Середній вміст води (% мас./мас.)
010/PAN/13	Спочатку (T=0)	0,08	0,02	-	0,05
011/PAN/13	Спочатку (T=0)	0,05	0,05	-	0,05
012/PAN/13	Спочатку (T=0)	0,11	0,06	-	0,09

## 15 4.4.3. Час відновлення і pH відновленого розчину

Вміст кожного флакона відновлювали 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати, які стосуються часу відновлення і pH, наведені в наступній таблиці.

Докладна інформація по зразку			Час відновлення (сек.)	pH
010/PAN/13	Спочатку (T=0)		48	3,23
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	-	-
	55°C	T = 1 міс.	-	-
011/PAN/13	Спочатку (T=0)		63	3,20
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	-	-
	55°C	T = 1 міс.	-	-
012/PAN/13	Спочатку (T=0)		64	3,23
	40°C/75 % відн. вол.	T = 1 міс.	-	-
	55°C	T = 1 міс.	-	-

## 20 4.4.4. Вміст у флаконі

Вміст у флаконі із зразками визначали на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості після відновлення кожного флакона 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку		Флакон 1	Флакон 2	Середній вміст [7056] (мг/флакон)
010/PAN/13	Спочатку (T=0)	49,8316	49,4836	49,658
011/PAN/13	Спочатку (T=0)	49,9339	49,1202	49,527
012/PAN/13	Спочатку (T=0)	49,0690	47,6608	48,365

25

## 4.4.5. Домішки

Визначали вміст домішок у різних композиціях на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості. Результати представлені в наступних таблицях:

010/PAN/13:

	RRT	Назва	Спо- чатку T=0.
Профіль домішок (% площі)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.57	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.10
	0.65	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.72	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.57
	1.14	n.a.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	2.00	n.a.	<LOQ
	Загальна к-ть домішок (% площі)		0.3

5

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

n.a. - немає даних.

011/PAN/13:

	RRT	Назва	Спо- чатку T=0.
Профіль домішок (% площі)	0.37	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.10
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.56
	1.10	n.a.	0.03
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	2.00	n.a.	<LOQ
	Загальна к-ть домішок (% площі)		0.3

10

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

n.a. - немає даних.

012/PAN/13:

	Назва		Спо- чатку T=0.
	RRT	Назва	
Профіль домішок (% площі)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.08
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.58
	1.14	n.a.	0.03
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.80	n.a.	<LOQ
	1.86	n.a.	<LOQ
	Загальна к-ть домішок (% площі)		0.3

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

n.a. - не детектували.

5 5. Додаткові композиції

5.1 Показники:

- концентрація CNS 7056 основи при розливанні = 12 мг/мл;

- розмір флакона = 20R (діаметр 30 мм);

- об'єм заповнення розчином 4,2 мл;

10 - готували приблизно 50 флаконів кожного продукту;

- також готували плацебо.

5.2. Склад композицій (у одному флаконі)

	CNS 7056 (еквівалентно основі)	Загальна кількість домішок	Декстран 40	Лактоза моногідрат	Зразкове співвідношення CNS 7056:лактоза моногідрат
			60	40	
015/PAN/13	50 мг	440 мг	264 мг	176 мг	1:9
014/PAN/13	50 мг	330 мг	198 мг	132 мг	1:6
013/PAN/13	50 мг	220 мг	132 мг	88 мг	1:4,5

15 Прогнозоване значення Tс композицій за даними термічного аналізу = -19 °C.

5.3. Показники

- замерзання до 30 °C при 0,2 °C/хв;

- первинне сушіння -15 °C при 400 мторр;

- вторинне сушіння 30 °C.

20 5.4. Тестовані критерії для аналізу ліофілізованих зразків

- зовнішній вигляд;

- час відновлення - додавання 10 мл фізіологічного розчину;

- вміст вологи;

- близькі сполуки;

25 - стабільність - 1 місяць при 55 °C + 1,3 місяця при 40 °C/75 % відносної вологості.

5.4.1. Зовнішній вигляд

Визначали зовнішній вигляд ліофілізованих зразків. Результати представлені у наступній таблиці.

Докладна інформація по зразку		Зовнішній вигляд
013/PAN/13	Спочатку (T=0)	Не зовсім біла тверда маса із деякою кількістю речовини на стінках флакона
014/PAN/13	Спочатку (T=0)	Не зовсім біла тверда маса із деякою кількістю речовини на стінках флакона
015/PAN/13	Спочатку (T=0)	Не зовсім біла тверда маса із деякою кількістю речовини на стінках флакона

#### 5.4.2. Вміст води

Визначали вміст води у ліофілізованих зразках. Результати представлені в наступній таблиці.

Докладна інформація		Флакон 1	Флакон 2	Флакон 3	Середній вміст води (% мас./мас.)
013/PAN/13	Спочатку (T=0)	0,06	0,05	-	0,06
014/PAN/13	Спочатку (T=0)	0,00	0,09		0,09
015/PAN/13	Спочатку (T=0)	0,09	0,00	-	0,09

#### 5.4.3. Час відновлення і рН відновленого продукту

Вміст кожного флакона відновлювали 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати, які стосуються часу відновлення і рН, наведені у наступній таблиці.

Докладна інформація по зразку		Середній вміст води (% мас./мас.)	рН
013/PAN/13	Спочатку (T=0)	39	3,21
014/PAN/13	Спочатку (T=0)	35	3,22
015/PAN/13	Спочатку (T=0)	43	3,24

#### 5.4.4. Вміст у флаконі

Вміст у флаконі із зразками визначали на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості після відновлення кожного флакона 10 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Результати представлені в наступній таблиці:

Докладна інформація по зразку		Флакон 1	Флакон 2	Середній вміст [7056] (мг/флакон)
013/PAN/13	Спочатку (T=0)	48,1356	48,5325	48,334
014/PAN/13	Спочатку (T=0)	49,9574	49,7535	49,855
015/PAN/13	Спочатку (T=0)	48,3542	47,9459	48,150

#### 5.4.5. Домішки

Визначали вміст домішок у різних композиціях на T=1 місяць при 40 °C/75 % відносної вологості. Результати представлені у наступних таблицях:



## 013/PAN/13:

			Спо- чатку T=0.
	RRT	Назва	
Профіль домішок (% площі)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.52	n.a.	0.07
	0.59	7054X	0.09
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.93	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.60
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.77	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
	1.85	n.a.	<LOQ
Загальна к-ть домішок (% площі)			0.3

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

n.a. - немає даних.

## 014/PAN/13:

			Спо- чатку T=0.
	RRT	Назва	
Профіль домішок (% площі)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07
	0.58	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.09
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.61
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
	1.85	n.a.	<LOQ
Загальна к-ть домішок (% площі)			0.3

5

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

n.a. - немає даних.

## 015/PAN/13:

			Спочатку T=0.
	RRT	Назва	
Профіль домішок (% площі)	0.31	n.a.	<LOQ
	0.47	n.a.	<LOQ
	0.51	n.a.	0.07
	0.56	n.a.	<LOQ
	0.59	7054X	0.08
	0.64	n.a.	<LOQ
	0.68	n.a.	<LOQ
	0.71	n.a.	<LOQ
	0.89	n.a.	<LOQ
	0.92	n.a.	0.11
	1.00	7056B	99.61
	1.31	n.a.	<LOQ
	1.74	n.a.	<LOQ
	1.79	n.a.	<LOQ
	1.85	n.a.	<LOQ
Загальна к-ть домішок (%площі)			0.3

\*<sup>1</sup> Сумарний вміст усіх домішок  $\geq 0,03$  % по площі.

\*<sup>2</sup> Домішки представляють середнє значення 2 визначень.

n.a. - немає даних.

## 5 V. ТЕРМІЧНИЙ АНАЛІЗ КОМПОЗИЦІЙ РЕМІМАЗОЛАМУ

### 1. Мета дослідження

Для того, щоб підняти температуру ліофілізації збільшували відносну кількість декстрану у суміші лактоза:декстран і визначали критичну температуру диференціальною скануючою калориметрією (ДСК) і мікроскопією із висушуванням заморожуванням (FDM) для композицій CNS 7056B 1-6, як показано у наступній таблиці.

Композиція	T <sub>c</sub> DSC (°C)	T <sub>c</sub> FDM (°C)
001	-13	-11
002	-23	-21
003	-28	-27
004	-24	-20
005	-29	-28
006	-29	-27

Будували графік залежності значення критичної температури від вмісту декстрану стосовно загального вмісту розчинної речовини у композиції, і він показаний на фігурі 52.

За лінійними рівняннями (фігура 52) для даної критичної температури можна розрахувати теоретичний вміст декстрану у композиції CNS 7056B. Як показано у наступній таблиці, мала місце гарна кореляція між даними, отриманими для композицій, які містять лактозу.

Тс-мішень (°C)	2-ий ексципієнт	Метод	Теоретичний вміст декстину (%)
-20	Лактоза	DSC	48.8
		FDM	56.8
	Середнє значення	DSM	49
	Середнє значення	FDM	58
-17.5	Лактоза	DSC	60.3
		FDM	69.1
	Середнє значення	DSM	60
	Середнє значення	FDM	70
-15	Лактоза	DSC	71.9
		FDM	81.3
	Середнє значення	DSM	71
	Середнє значення	FDM	82

Альтернативний показ даних, при вираженні температури колапсу стосовно співвідношення декстран:лактоза у кожній композиції, показано на фігурі 53. Композицію для забезпечення седативного ефекту, яка знаходиться на фазі I/II клінічних досліджень, використовували для показу композиції, яка не містить декстрану (нуль на абсцисі). Температуру початку колапсу для даної композиції реєстрували при -31 °C.

Аналогічно лінійне рівняння, представлене на фігурі 53, можна використовувати для розрахунку теоретичного складу декстран:лактоза у композиціях CNS 7056B для даних температур колапсу, як показано в наступній таблиці:

Тс-мішень (°C)	Теоретична композиція ексципієнтів (%)		Зразкова композиція API:лактоза:декстрин (мг/флакон)
	Лактоза	Декстран	
-20	45.4	54.6	50:200:240
-17.5	32.8	67.2	50:145:295
-15	20.2	79.8	50:90:350

- Пояснення до фігур
- Фігура 1. Ексципієнти.
- Фігура 2. Композиції із активною речовиною.
- Фігура 3. Композиції із плацебо.
- Фігура 4. Композиція продукту гідролізу ремімазоламу (REM), представлена в % після зберігання протягом 13 тижнів при 25 °C/60 % відносної вологості або при 40 °C/75 % відносної вологості.
- Фігура 5A-D. Кристалографічні координати і інші релевантні дані, наведені в таблицях, у вигляді SHELX File для форми 1 безилатної солі сполуки формули (I) в WO2008/007071 A1.
- Фігура 6A-C. Кристалографічні координати і інші релевантні дані, наведені в таблицях, у вигляді SHELX File для форми 2 безилатної солі сполуки формули (I) в WO2008/007071 A1.
- Фігура 7A-B. Довжини зв'язків для форми 1 безилатної солі сполуки формули (I) в WO2008/007071 A1.
- Фігура 8A-C. Кути зв'язків для форми 1 безилатної солі сполуки формули (I) в WO2008/007071 A1.
- Фігура 9. Довжини зв'язків для форми 2 безилатної солі сполуки формули (I) в WO2008/007071 A1.
- Фігура 10. Кути зв'язків для форми 2 безилатної солі сполуки формули (I) в WO2008/007071 A1.
- Фігура 11. Дані по оцінці стабільності партії A01P310.
- Фігура 12. Дані по оцінці стабільності партії A01P310, продовження.
- Фігура 13. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії A01P310.
- Фігури 14. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії A01P310, продовження.
- Фігура 15. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії P310-01.
- Фігура 16. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії P310-01, продовження.
- Фігура 17. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії P310-01.
- Фігура 18. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії P310-01, продовження.
- Фігура 19. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії 026CNS27.
- Фігура 20. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії 026CNS27, продовження.
- Фігура 21. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії 026CNS27.
- Фігура 22. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії 026CNS27, продовження.
- Фігура 23. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії G384.
- Фігура 24. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії G384, продовження.
- Фігура 25. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії G384.
- Фігура 26. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискореного старіння" для партії G384, продовження.
- Фігура 27. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії P02308.
- Фігури 28. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії P02308, продовження.

Фігура 29. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискороного старіння" для партії P02308.

Фігура 30. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискороного старіння" для партії P02308, продовження.

Фігура 31. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії 25CNS27.

5 Фігура 32. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії 25CNS27, продовження.

Фігура 33. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні для партії 25CNS27, продовження.

Фігура 34. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискороного старіння" для партії 25CNS27.

10 Фігура 35. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискороного старіння" для партії 25CNS27, продовження.

Фігура 36. Дані по оцінці стабільності в умовах "прискороного старіння" для партії 25CNS27, продовження.

15 Фігура 37. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні (T=36 місяців) для партії P02308.

Фігура 38. Дані по оцінці стабільності при тривалому зберіганні (T=36 місяців) для партії P02308, продовження.

20 Фігура 39. Раманівський спектр кожного компонента в ліофілізованій композиції: кожний прямокутник показує різний пік(и) кристалічного і ліофілізованого CNS7056B (L) і ліофілізованої лактози (R).

Фігура 40. Раманівський спектр кожного компонента в ліофілізованій композиції CNS7056B у лактозі: кристалічний CNS7056B (угорі), ліофілізований CNS7056B (у середині) і ліофілізована лактоза (аморфна) (внизу).

25 Фігура 41. Репрезентативні раманівські спектри кристалічного CNS7056B (угорі 3), вибрані в області раманівського картування ліофілізованої композиції, і чистого кристалічного (форма I) CNS7056B (внизу) як стандарт.

Фігура 42. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партій 12PM529-8-1, 12PM529-8-2, 12PM529-9-1 і PM0232/12 на початкову тимчасову точку t=0.

30 Фігура 43. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партій 12PM529-8-2, 12PM529-9-1 і PM0232/12 на тимчасову точку t=4 тижні.

Фігура 44. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партій 12PM529-8-1, 12PM529-8-2, 12PM529-9-1 і PM0232/12 на тимчасову точку t=13 тижнів.

Фігура 45. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партії L10R5.

35 Фігура 46. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партії L10R10.

Фігура 47. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партії L10R5S87.

Фігура 48. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партії L20R5.

40 Фігура 49. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партій L4M110R5 і L4M110R10.

Фігура 50. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партій L4M110R5.

Фігура 51. У таблиці узагальнені результати дослідження із оцінки стабільності партій L4M110R10.

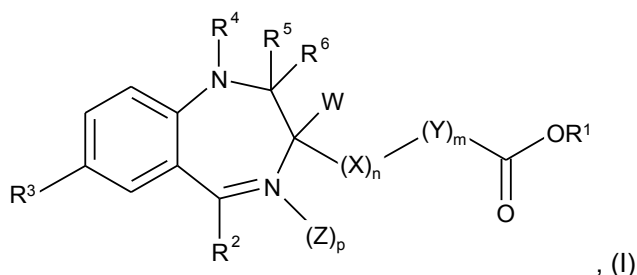
45 Фігура 52. Критична температура як функція вмісту декстрану для композицій CNS7057B:лактоза:декстран.

Фігура 53. Температура колапсу стосовно співвідношення декстран:лактоза для композицій CNS7056B.

50

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ліофілізована або висушена розпиленням композиція, яка містить щонайменше один бензодіазепін формули (I):



де

W являє H;

X являє CH<sub>2</sub>; n дорівнює 1;

5 Y являє CH<sub>2</sub>; m дорівнює 1;

Z являє O;

R<sup>1</sup> являє CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> являє 2-фторфеніл, 2-хлорфеніл або 2-піридил;

R<sup>3</sup> являє Cl або Br;

10 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> утворюють групу -CR<sup>8</sup>=U-V=, де R<sup>8</sup> являє водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>гідроксіалкіл, U являє N або CR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> являє H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>гідроксіалкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, V являє N або CH, і p дорівнює 0,

або його фармацевтично прийнятну сіль, де композиція містить щонайменше один фармацевтично прийнятний гігроскопічний ексципієнт, де гігроскопічний ексципієнт представляє вуглевод, вибраний із групи, яка складається із дисахаридів і декстрану, і композиція

15 необов'язково є щонайменше частково аморфною.

2. Композиція за п. 1, де бензодіазепін формули (I) представляє метил 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(піридин-2-іл)-4H-імідазо[1,2-a]бензодіазепін-4-іл]пропаноат (ремімазолам).

3. Композиція за п. 2, де фармацевтично прийнятна сіль бензодіазепіну у даній композиції формулюється в катіонній формі, і протиіон представляє бензолсульфонат (безилат).

4. Композиція за одним з пп. 1-3, де декстран має молекулярну масу, нижчу ніж 150 кДа.

5. Композиція за одним з пп. 1-3, де дисахарид вибраний із групи, яка складається із лактози, мальтози, сахарози і трегалози.

6. Композиція за одним з пп. 1-3, де композиція містить суміш першого гігроскопічного ексципієнта і другого гігроскопічного ексципієнта.

7. Композиція за п. 6, де композиція містить суміш дисахариду і декстрану, переважно суміш лактози і декстрану.

8. Композиція за п. 7, де співвідношення в мас. % лактози і декстрану знаходиться в межах від 1:1,0 до 1:10, переважно від 1:1,2 до 1:5 і переважніше 1:1,5 або 1:4.

30 9. Композиція за одним з пп. 1-3, де співвідношення в мас. % загальної кількості гігроскопічних ексципієнтів і загальної кількості бензодіазепінів або їх солей у перерахунку на основу в композиції становить від 20:1 до 1:1, переважно від 12:1 до 3:1, найбільш переважно від 9:1 до 3:1.

10. Композиція за одним з пп. 1-3, яка є фармацевтичним складом.

35 11. Застосування суміші щонайменше одного дисахариду і щонайменше одного декстрану для отримання фармацевтичної композиції, яка містить бензодіазепін із складноефірною групою карбонової кислоти, визначений у п. 1, або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема ремімазолам.

12. Спосіб отримання фармацевтичної композиції, який включає стадії:

40 а) підготовки розчину, який містить бензодіазепін за п. 1 або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема ремімазолам;

б) додавання щонайменше одного гігроскопічного ексципієнта, який представляє вуглевод, вибраний із групи, яка складається із дисахаридів і декстрану, або їх суміші, щонайменше із іншим гігроскопічним ексципієнтом;

45 в) висушування розчину із стадії б) ліофілізацією або розпилювальним сушінням.

Речовина	Постачальник
Лактоза моногідрат Європейська Фармакопея	Dmv-frontera Excipients
Маніт Європейська Фармакопея	S. Black Ltd
Трегалоза Європейська Фармакопея	Sigma-Aldrich
Сахароза Європейська Фармакопея	Fisher Scientific Ltd
Мальтоза моногідрат Європейська Фармакопея	S, Black Ltd
Декстран 70 kd	Sigma-Aldrich
Повідон ДО17	IMCD Ltd
Гліцин	Fisher Scientific Ltd
Соляна кислота SG 1,18	BDH Ltd
2М розчин гідроксиду натрію	Fisher Scientific Ltd
Вода для ін'єкцій	Baxter Healthcare

Фіг. 1

Номер композиції	Композиція	REM мг/флакон	Експіцієнт 1 мг/флакон	Експіцієнт 2 мг/флакон
01	Тільки REM	16.32	--	--
02	REM/ лактоза (1:9)	8.16	73.44	--
03	REM/лактоза (1:4,5)	8.16	36.72	--
04	REM/лактоза (1:1)	8.16	8.16	--
05	REM/ маніт (1:9)	8.16	73.44	--
06	REM/трегалоза (1:9)	8.16	73.44	--
07	REM/сахароза (1:9)	8.16	73.44	--
08	REM/мальтоза (1:9)	8.16	73.44	--
09	REM/ декстран (1:9)	8.16	73.44	--
10	REM/лактоза/манніт (1:4.5:4.5)	8.16	36.72	36.72
11	REM/повідон (1:9)	8.16	73.44	--
12	REM/гліцин (1:9)	8.16	73.44	--

Фіг. 2



Номер композиції	Композиція	Експіцієнт 1 мг/флакон	Експіцієнт 2 мг/флакон
02P	лактоза	73.44	—
05P	маніт	73.44	—
06P	трегалоза	73.44	—
07P	сахароза	73.44	—
08P	мальтоза	73.44	—
09P	декстран	73.44	—
10P	лактоза/маніт	36.72	36.72
11P	повідон	73.44	—
12P	гліцин	73.44	—

Фіг. 3

Номер композиції	Композиція	25°C/60% відносна вологість	40°C/75% відносна вологість
01	Тільки REM	1.06	8.56
02	REM/лактоза (1:9)	0.13	0.45
03	REM/лактоза (1:4,5)	0.20	0.90
04	REM/лактоза (1:1)	0.56	3.54
05	REM/маніт (1:9)	1.62	8.23
06	REM/трегалоза (1:9)	0.14	0.51
07	REM/сахароза (1:9)	0.10	0.22
08	REM/мальтоза (1:9)	0.14	0.45
09	REM/декстран (1:9)	0.16	0.57
10	REM/лактоза/маніт (1:4,5:4,5)	0.19	0.89
11	REM/повідон (1:9)	0.53	2.99
12	REM/гліцин (1:9)	1.30	1.54

Фіг. 4

TITL 12161316 Сполука CNS7056 форма I  
 CELL 0.71073 7.687 29.261 12.376 90.000 97.788 90.000  
 ZERR 2 0.0001 0.0005 0.0003 0.0000 0.0008 0.0000  
 LATT -1  
 SYMM -X,Y+0.500,-Z  
 SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886 0.5687 0.8650 =  
 51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15 0.7700 12.0110  
 SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402 3.1424 0.0408 =  
 57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06 0.3200 1.0079  
 SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463 0.3239 0.8670 =  
 32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25 0.7700 15.9994  
 SFAC BR 17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377 0.2609 3.9851 =  
 41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00 1.1000 79.9040  
 SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125 28.9975 1.1663 =  
 0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96 0.7700 14.0067  
 SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379 0.2536 1.5863 =  
 56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20 1.1100 32.0660  
 UNIT 100. 100. 20. 4. 16. 4.  
  
 S80 6 0.23964 0.43139 0.09908 11.00000 0.04634 0.03299 =  
 0.04052 0.00002 0.01880 -0.00340  
 O81 3 0.16028 0.39374 0.15143 11.00000 0.06864 0.04111 =  
 0.05255 -0.00210 0.02801 0.00002  
 O82 3 0.14598 0.47435 0.11207 11.00000 0.08099 0.03603 =  
 0.04614 0.00545 0.03373 -0.00236  
 O83 3 0.42589 0.43401 0.12925 11.00000 0.05754 0.08564 =  
 0.05198 -0.01536 0.01792 -0.00644  
 C84 1 0.20581 0.41866 -0.04324 11.00000 0.05949 0.04444 =  
 0.02903 0.00359 0.01728 0.00704  
 C85 1 0.03624 0.41100 -0.09142 11.00000 0.06649 0.10092 =  
 0.05586 0.01088 0.01751 0.00507  
 C86 1 0.00323 0.39810 -0.20187 11.00000 0.08670 0.14765 =  
 0.05902 -0.02096 -0.03160 -0.00004  
 C87 1 0.14311 0.39209 -0.25693 11.00000 0.07916 0.11651 =  
 0.06238 -0.01696 0.00195 0.02481  
 C88 1 0.30473 0.39806 -0.20987 11.00000 0.09246 0.09710 =  
 0.04155 0.00157 0.01795 0.02685  
 C89 1 0.33456 0.41126 -0.10133 11.00000 0.05999 0.09817 =  
 0.07178 -0.01451 0.00886 0.02173  
 S90 6 0.68868 0.81145 0.51625 11.00000 0.04072 0.02869 =  
 0.05437 0.00158 0.00214 0.00223  
 O91 3 0.79129 0.77464 0.57315 11.00000 0.08025 0.03751 =  
 0.04867 -0.00213 -0.00954 0.01626  
 O92 3 0.52601 0.81933 0.56122 11.00000 0.04778 0.05360 =  
 0.06934 -0.00642 0.01702 0.00039  
 O93 3 0.78935 0.85213 0.50763 11.00000 0.07515 0.04369 =  
 0.05025 -0.01354 0.01764 -0.01547  
 C94 1 0.62446 0.78970 0.38130 11.00000 0.04232 0.04028 =  
 0.05049 0.00898 0.00929 0.00525  
 C95 1 0.74659 0.76959 0.32396 11.00000 0.06194 0.06998 =  
 0.03238 0.00341 -0.00103 0.00990  
 C96 1 0.69911 0.75023 0.22476 11.00000 0.12417 0.10337 =  
 0.03441 0.01537 0.02421 0.03314  
 C97 1 0.51941 0.75295 0.17732 11.00000 0.11897 0.11939 =  
 0.02308 -0.01324 -0.00963 -0.00586  
 C98 1 0.40301 0.77260 0.23169 11.00000 0.06106 0.10242 =  
 0.05463 0.00570 -0.01263 -0.00283  
 C99 1 0.45446 0.79193 0.33547 11.00000 0.05307 0.07089 =  
 0.04982 0.00728 -0.00426 -0.01944  
 BR1 4 0.06011 0.52462 0.55140 11.00000 0.04153 0.05204 =  
 0.07369 -0.00524 0.02434 0.00670  
 C2 1 0.25757 0.50395 0.49005 11.00000 0.02832 0.04536 =  
 0.03350 -0.00752 0.01511 0.00763  
 C3 1 0.28921 0.45781 0.47911 11.00000 0.03135 0.03107 =  
 0.04579 0.00145 0.00221 -0.00479

Fig. 5A



C4	1	0.42954	0.44393	0.43174	11.00000	0.03767	0.03461 =
		0.02980	-0.00320	-0.00151	-0.00125		
C5	1	0.54674	0.47556	0.39943	11.00000	0.03535	0.02939 =
		0.03479	-0.00390	0.00647	0.00183		
C6	1	0.51907	0.52242	0.41134	11.00000	0.04226	0.03479 =
		0.04333	-0.00172	0.00236	0.00188		
C7	1	0.37213	0.53602	0.45794	11.00000	0.03598	0.02793 =
		0.04586	-0.00044	0.01652	0.00336		
C8	1	0.64321	0.55824	0.38118	11.00000	0.03964	0.02453 =
		0.02719	0.00516	0.00457	0.00373		
C9	1	0.68998	0.59645	0.46059	11.00000	0.03743	0.03694 =
		0.04454	-0.00375	0.01588	0.00649		
N10	5	0.69097	0.58514	0.56581	11.00000	0.06070	0.03116 =
		0.04918	-0.00640	0.02020	-0.00054		
C11	1	0.74090	0.61847	0.63822	11.00000	0.06804	0.05787 =
		0.04752	-0.00600	0.01695	-0.00669		
C12	1	0.78515	0.66221	0.61053	11.00000	0.05480	0.04458 =
		0.05526	-0.02125	0.01554	-0.00787		
C13	1	0.77550	0.67229	0.50132	11.00000	0.04463	0.03102 =
		0.05452	0.00407	0.01432	-0.00038		
C14	1	0.73186	0.63955	0.42553	11.00000	0.04272	0.03021 =
		0.04282	-0.00243	0.01499	0.00270		
N15	5	0.71451	0.55972	0.29408	11.00000	0.04979	0.02502 =
		0.03692	0.00975	0.01748	0.00775		
C16	1	0.67500	0.52204	0.21324	11.00000	0.04463	0.02346 =
		0.04948	-0.00464	0.01738	0.00561		
C17	1	0.75857	0.47996	0.26673	11.00000	0.04549	0.02673 =
		0.01954	-0.00693	0.00506	-0.00121		
N18	5	0.70009	0.45973	0.35317	11.00000	0.03293	0.02806 =
		0.02597	-0.00088	0.00321	0.00207		
C19	1	0.81334	0.42409	0.39181	11.00000	0.03678	0.02848 =
		0.03351	-0.00426	0.00585	0.00488		
C20	1	0.93968	0.42402	0.32661	11.00000	0.03371	0.02802 =
		0.03711	0.00202	0.00106	0.00680		
N21	5	0.90585	0.45925	0.25315	11.00000	0.04775	0.03416 =
		0.02231	-0.01051	0.01052	-0.00308		
C22	1	0.79597	0.39511	0.48941	11.00000	0.03997	0.03711 =
		0.04548	0.01039	0.00508	0.00197		
C23	1	0.74788	0.53407	0.10940	11.00000	0.05650	0.04712 =
		0.03514	0.00836	0.00449	0.00605		
C24	1	0.68780	0.50047	0.01647	11.00000	0.08242	0.04077 =
		0.03001	-0.00046	0.01385	0.00523		
C25	1	0.71419	0.51690	-0.09234	11.00000	0.06429	0.06543 =
		0.03392	0.00018	0.00559	-0.00499		
C26	3	0.76261	0.55440	-0.11450	11.00000	0.12347	0.08282 =
		0.04188	0.01501	0.01658	-0.04001		
C27	3	0.65910	0.48459	-0.16756	11.00000	0.10340	0.06919 =
		0.03191	0.00253	0.01824	-0.00449		
C28	1	0.66642	0.49760	-0.27953	11.00000	0.19131	0.12699 =
		0.01390	-0.01417	0.02134	-0.05279		
BR51	4	1.06737	0.71057	0.98743	11.00000	0.03812	0.08781 =
		0.06774	0.00566	-0.00531	0.00447		
C52	1	0.84276	0.73306	0.93243	11.00000	0.03132	0.05952 =
		0.03819	0.00358	0.00226	-0.00263		
C53	1	0.81293	0.77906	0.93249	11.00000	0.04627	0.06820 =
		0.03723	-0.00581	0.00481	-0.00474		
C54	1	0.65043	0.79579	0.88269	11.00000	0.04551	0.03939 =
		0.04858	-0.00084	0.00376	-0.01071		
C55	1	0.51946	0.76552	0.84226	11.00000	0.04294	0.03573 =
		0.03413	0.00062	0.00952	-0.00208		
C56	1	0.54512	0.71765	0.84581	11.00000	0.02688	0.03659 =
		0.04586	-0.00025	0.00561	0.00047		
C57	1	0.71139	0.70186	0.88914	11.00000	0.03105	0.04840 =
		0.04447	-0.00668	-0.00429	0.00504		
C58	1	0.40956	0.68443	0.79765	11.00000	0.03348	0.02893 =
		0.04334	0.00070	0.00351	0.00421		

Fig. 5B

C59	1	0.38048	0.64253	0.86694	11.00000	0.03165	0.03488 =
	0.04951	0.00002	0.00425	0.00528			
N60	5	0.42879	0.64650	0.97247	11.00000	0.03542	0.05694 =
	0.03178	0.00872	0.00154	0.00467			
C61	1	0.38962	0.61026	1.03529	11.00000	0.04457	0.06338 =
	0.05765	0.01416	0.00707	0.00171			
C62	1	0.30187	0.57202	0.98967	11.00000	0.06548	0.04957 =
	0.11303	0.03456	0.03582	0.00696			
C63	1	0.25733	0.56863	0.88018	11.00000	0.07395	0.04654 =
	0.09803	0.00115	0.01240	-0.01007			
C64	1	0.29561	0.60475	0.81590	11.00000	0.08355	0.04152 =
	0.05459	-0.00010	0.00128	-0.02308			
N65	5	0.31344	0.68797	0.70771	11.00000	0.03846	0.03072 =
	0.04952	-0.00160	0.00032	0.00597			
C66	1	0.33129	0.72953	0.64125	11.00000	0.03574	0.02676 =
	0.05519	0.00406	0.00580	0.00330			
C67	1	0.26347	0.76733	0.70231	11.00000	0.03803	0.03316 =
	0.04166	0.01528	0.00868	0.00029			
N68	5	0.35122	0.78274	0.79764	11.00000	0.03387	0.03259 =
	0.05055	0.00549	0.00427	0.00218			
C69	1	0.24763	0.81583	0.84108	11.00000	0.05345	0.03305 =
	0.04570	0.00005	0.02067	-0.00546			
C70	1	0.09873	0.81841	0.77077	11.00000	0.04465	0.03799 =
	0.06107	0.00794	0.01464	0.00936			
N71	5	0.10819	0.78841	0.68720	11.00000	0.03892	0.03266 =
	0.05306	0.00974	0.01063	0.00803			
C72	1	0.30218	0.84064	0.94469	11.00000	0.08091	0.04934 =
	0.08052	-0.01503	0.02392	-0.00561			
C73	1	0.22541	0.72388	0.52948	11.00000	0.04039	0.05583 =
	0.03295	0.00047	0.00724	-0.00165			
C74	1	0.30154	0.68566	0.46508	11.00000	0.05896	0.05343 =
	0.05504	-0.00576	0.00667	0.02016			
C75	1	0.18003	0.67204	0.36587	11.00000	0.05296	0.05447 =
	0.04241	0.00546	0.01355	0.00171			
O76	3	0.06782	0.69497	0.31818	11.00000	0.05552	0.07543 =
	0.05719	-0.00702	-0.00194	0.02108			
O77	3	0.22119	0.62976	0.33149	11.00000	0.08466	0.04267 =
	0.04376	-0.00714	0.00726	0.00488			
C78	1	0.10717	0.61220	0.23887	11.00000	0.06302	0.09312 =
	0.07465	-0.02449	0.02418	-0.00980			
M611	2	10.42342	10.61111	11.10933	11.00000	0.06582	
M621	2	10.27371	10.54835	11.03412	11.00000	0.09086	
M631	2	10.20282	10.54235	10.84949	11.00000	0.08585	
M641	2	10.26600	10.60396	10.74163	11.00000	0.07058	
M661	2	10.45616	10.73494	10.63683	11.00000	0.04658	
M701	2	10.00528	10.83765	10.77749	11.00000	0.05724	
M721	2	10.20390	10.85662	10.96784	11.00000	0.10482	
M722	2	10.39143	10.86250	10.93477	11.00000	0.10500	
M723	2	10.34863	10.81975	11.00178	11.00000	0.10479	
M731	2	10.22647	10.75279	10.49048	11.00000	0.05050	
M732	2	10.10462	10.71635	10.53573	11.00000	0.05107	
M741	2	10.41143	10.69632	10.44327	11.00000	0.06599	
M742	2	10.32279	10.65905	10.51273	11.00000	0.06616	
M571	2	10.73613	10.67093	10.88928	11.00000	0.04893	
M531	2	10.89874	10.79871	10.96543	11.00000	0.05990	
M541	2	10.63029	10.82681	10.87790	11.00000	0.05285	
M161	2	10.54702	10.51731	10.19609	11.00000	0.04687	
M201	2	11.03302	10.40374	10.33036	11.00000	0.03977	
M221	2	10.90306	10.37871	10.51025	11.00000	0.06107	
M222	2	10.77354	10.41394	10.54853	11.00000	0.06102	
M223	2	10.70245	10.37370	10.47387	11.00000	0.06087	
M231	2	10.71028	10.56434	10.08666	11.00000	0.05487	
M232	2	10.87494	10.53365	10.12431	11.00000	0.05471	
M241	2	10.56546	10.49241	10.01723	11.00000	0.06095	
M242	2	10.75795	10.47323	10.02815	11.00000	0.06099	
M111	2	10.74728	10.61186	10.71244	11.00000	0.06882	
M121	2	10.81997	10.68398	10.66349	11.00000	0.06182	

Fig. 5C

H131	2	10.79812	10.70154	10.48020	11.00000	0.05215
H141	2	10.72939	10.64544	10.35226	11.00000	0.04595
H71	2	10.35042	10.56684	10.46668	11.00000	0.04408
H31	2	10.21444	10.43638	10.50355	11.00000	0.04223
H41	2	10.44931	10.41280	10.42055	11.00000	0.04056
H891	2	10.44977	10.41481	9.93226	11.00000	0.09285
H881	2	10.39917	10.39332	9.75106	11.00000	0.09266
H871	2	10.12372	10.38356	9.66972	11.00000	0.10194
H861	2	9.88808	10.39388	9.76390	11.00000	0.11607
H851	2	9.94416	10.41466	9.94909	11.00000	0.08904
H951	2	10.86472	10.76918	10.35546	11.00000	0.06580
H961	2	10.78321	10.73544	10.18942	11.00000	0.10497
H971	2	10.48493	10.74055	10.10914	11.00000	0.10604
H981	2	10.28646	10.77378	10.20054	11.00000	0.08719
H991	2	10.37377	10.80653	10.37249	11.00000	0.07037
H781	2	10.14480	10.58182	10.22240	11.00000	0.11588
H782	2	10.11102	10.63197	10.17669	11.00000	0.11581
H783	2	9.98883	10.61082	10.25546	11.00000	0.11600
H711	2	10.01359	10.78308	10.62464	11.00000	0.05205
H211	2	10.98261	10.46785	10.19729	11.00000	0.04161
H281	2	10.62358	10.47180	9.67092	11.00000	0.11566
H282	2	10.59036	10.52501	9.70225	11.00000	0.11566
H283	2	10.79029	10.50514	9.71088	11.00000	0.11566

Fig. 5D

TITLE 1142055 Сполука CNS7056 форма 2

CELL 0.71073 0.921 11.154 25.834 90.000 90.000 90.000

ZERR 4 0.0001 0.0002 0.0004 0.0000 0.0000 0.0000

LATT -1

SYMM X+0.500,-Y+0.500,-Z

SYMM -X,Y+0.500,-Z+0.500

SYMM -X+0.500,-Y,Z+0.500

SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 3.5886 0.5607 0.8650 =

51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15 0.7700 12.0110

SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402 3.1424 0.0408 =

57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06 0.3200 1.0079

SFAC DR 17.1769 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377 0.2609 3.9851 =

41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00 1.1000 79.9040

SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125 28.9975 1.1663 =

0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96 0.7700 14.0067

SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463 0.3239 0.8670 =

32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25 0.7700 15.9994

SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379 0.2536 1.5863 =

56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20 1.1100 32.0660

UNIT 108. 100. 4. 16. 20. 4.

BR1 3 -0.04819 -0.10880 -0.27710 11.00000 0.07032 0.03277 =

0.03090 0.00144 -0.01238 -0.02224

C2 1 -0.15018 -0.21830 -0.32054 11.00000 0.02777 0.02177 =

0.02345 -0.00009 -0.00209 -0.00471

C3 1 -0.17401 -0.18875 -0.37205 11.00000 0.02963 0.01861 =

0.02702 0.00623 0.00188 -0.00107

C4 1 -0.24491 -0.26965 -0.40362 11.00000 0.02825 0.02442 =

0.01718 0.00327 0.00106 0.00145

C5 1 -0.29275 -0.37943 -0.38401 11.00000 0.02223 0.01822 =

0.01875 -0.00067 0.00141 0.00066

C6 1 -0.27139 -0.40894 -0.33163 11.00000 0.02028 0.01967 =

0.01926 0.00182 0.00105 -0.00153

C7 1 -0.20042 -0.32532 -0.29979 11.00000 0.02809 0.02763 =

0.01685 0.00206 0.00190 -0.00055

C8 1 -0.32197 -0.52600 -0.30927 11.00000 0.01670 0.02233 =

0.01945 0.00135 -0.00476 -0.00144

C9 1 -0.39853 -0.52353 -0.25770 11.00000 0.01623 0.02317 =

0.01584 0.00259 -0.00384 -0.00281

N10 4 -0.46099 -0.41943 -0.24363 11.00000 0.02251 0.02613 =

0.02353 -0.00189 0.00408 0.00155

C11 1 -0.52777 -0.41652 -0.19697 11.00000 0.02617 0.03441 =

0.02357 -0.00451 0.00365 0.00346

C12 1 -0.53610 -0.51390 -0.16425 11.00000 0.02740 0.04329 =

0.02040 -0.00335 0.00652 -0.00779

C13 1 -0.47518 -0.62062 -0.17997 11.00000 0.03584 0.03200 =

0.02405 0.00767 0.00645 -0.00687

C14 1 -0.40334 -0.62585 -0.22730 11.00000 0.02879 0.02223 =

0.02565 0.00090 0.00272 -0.00057

N15 4 -0.30040 -0.62781 -0.33049 11.00000 0.02151 0.02416 =

0.01713 0.00287 -0.00002 0.00182

C16 1 -0.21928 -0.62991 -0.38036 11.00000 0.02330 0.02286 =

0.01602 0.00057 0.00417 0.00430

Фіг. 6А



C17	1	-0.32510	-0.57975	0.41920	11.00000	0.02824	0.02308 =
		0.01704	-0.00121	0.00336	-0.00285		
N18	4	-0.36294	-0.46298	-0.41818	11.00000	0.02492	0.02037 =
		0.01483	0.00150	-0.00070	0.00079		
C19	1	-0.46920	-0.44117	-0.45641	11.00000	0.03022	0.02725 =
		0.01634	0.00325	0.00039	-0.00224		
C20	1	-0.49445	-0.54753	-0.47911	11.00000	0.03071	0.03401 =
		0.01659	0.00110	-0.00174	-0.00215		
K21	4	-0.40440	-0.63226	-0.45591	11.00000	0.03619	0.02354 =
		0.02146	-0.00463	0.00147	-0.00154		
C22	1	-0.54310	-0.32298	-0.46595	11.00000	0.03636	0.03429 =
		0.03074	0.00078	-0.00982	-0.00011		
C23	1	-0.15995	-0.75547	-0.39193	11.00000	0.03430	0.02640 =
		0.01793	-0.00350	0.00177	0.00554		
C24	1	-0.06166	-0.79435	-0.34621	11.00000	0.04707	0.03881 =
		0.02350	0.00041	0.00034	0.01530		
C25	1	0.06625	-0.87542	-0.35603	11.00000	0.03192	0.02650 =
		0.01948	0.00340	-0.00125	-0.00016		
C26	5	0.17233	-0.88334	-0.32760	11.00000	0.03778	0.06570 =
		0.03313	-0.01160	-0.01173	0.00417		
C27	5	0.05245	-0.94265	-0.39885	11.00000	0.03130	0.03674 =
		0.02467	-0.00799	-0.00330	0.01418		
C28	1	0.17574	-1.02443	-0.40865	11.00000	0.05622	0.08123 =
		0.03697	-0.01153	-0.00496	0.04396		
S80	6	-0.94275	-0.52899	-0.49624	11.00000	0.03340	0.02679 =
		0.02442	0.00000	0.00210	-0.00075		
O81	5	-0.83867	-0.47114	-0.53020	11.00000	0.05118	0.08336 =
		0.03575	0.02297	-0.00622	-0.02476		
O82	5	-1.08156	-0.46260	-0.49196	11.00000	0.04015	0.07788 =
		0.05503	-0.01022	-0.00539	0.01721		
O83	5	-0.97025	-0.65272	-0.50726	11.00000	0.13945	0.03230 =
		0.06071	-0.01467	0.01447	-0.00725		
C84	1	-0.86288	-0.52210	-0.43343	11.00000	0.02735	0.05893 =
		0.02832	0.01509	0.00686	-0.00534		
C85	1	-0.87781	-0.41462	-0.40588	11.00000	0.03763	0.08695 =
		0.03855	-0.01799	0.00427	-0.00754		
C86	1	-0.81420	-0.39965	-0.35764	11.00000	0.05438	0.16315 =
		0.04455	-0.02905	0.00147	-0.02905		
C87	1	-0.73766	-0.49241	-0.33773	11.00000	0.06202	0.20226 =
		0.06481	0.03510	-0.02105	-0.05062		
C88	1	-0.71885	-0.60444	-0.36221	11.00000	0.04217	0.17120 =
		0.11388	0.10762	-0.01320	-0.03729		
C89	1	-0.78500	-0.61610	-0.41251	11.00000	0.03725	0.08786 =
		0.07642	0.05538	-0.00772	-0.01074		
H891	2	9.22557	9.31210	9.56883	11.00000	0.08027	
H881	2	9.33331	9.33306	9.65289	11.00000	0.13097	
H851	2	9.06867	9.64846	9.57936	11.00000	0.06377	
H861	2	9.17563	9.67239	9.66111	11.00000	0.10509	
H161	2	9.86530	9.42517	9.62245	11.00000	0.02469	
H111	2	9.42959	9.65626	9.81326	11.00000	0.03383	
H121	2	9.41618	9.49292	9.86839	11.00000	0.03606	
H131	2	9.51614	9.31066	9.84059	11.00000	0.03697	
H141	2	9.64103	9.30191	9.76144	11.00000	0.03108	
H231	2	9.89972	9.24922	9.57680	11.00000	0.03066	
H232	2	9.75764	9.18723	9.60372	11.00000	0.03059	
H241	2	9.87585	9.16237	9.67759	11.00000	0.04434	
H242	2	9.97980	9.27746	9.67100	11.00000	0.04489	

Fig. 6B

H281	2	10.15353	8.92912	9.56085	11.00000	0.08666
H282	2	10.18989	8.92278	9.62053	11.00000	0.08723
H283	2	10.26566	9.02166	9.58620	11.00000	0.08710
H201	2	9.44027	9.43682	9.49457	11.00000	0.03327
H221	2	9.36727	9.66624	9.51370	11.00000	0.05146
H222	2	9.52479	9.72860	9.51527	11.00000	0.05104
H223	2	9.43193	9.71611	9.56601	11.00000	0.05131
H41	2	9.73983	9.74902	9.56204	11.00000	0.02807
H31	2	9.85823	9.88568	9.61518	11.00000	0.03001
H71	2	9.81367	9.65791	9.73490	11.00000	0.02870
H871	2	9.30621	9.51762	9.69480	11.00000	0.13226
H211	2	9.59801	9.29339	9.53630	11.00000	0.03270

Fig. 6C

S80	O81	1.454(5)A
S80	O83	1.432(6)A
C84	C85	1.376(12)A
C85	C86	1.408(14)A
C86	C87	1.360(16)A
C87	C88	1.310(15)A
C88	C89	1.386(14)A
C89	H891	0.932A
S90	O92	1.454(6)A
S90	C94	1.793(8)A
C94	C99	1.354(11)A
C95	H951	0.938A
C96	H961	0.934A
C97	H971	0.924A
C98	H981	0.927A
Br1	C2	1.886(6)A
C2	C7	1.381(9)A
C3	H31	0.928A
C4	H41	0.937A
C5	N18	1.454(8)A
C6	C8	1.498(9)A
C8	C9	1.500(9)A
C9	N10	1.343(9)A
N10	C11	1.345(10)A
C11	H111	0.933A
C12	H121	0.927A
C13	H131	0.918A
N15	C16	1.492(9)A
C16	C23	1.511(9)A
C17	N18	1.352(8)A
N18	C19	1.400(8)A
C19	C22	1.496(9)A
C20	H201	0.927A
C22	H221	0.958A
C22	H223	0.953A
C23	H231	0.962A
C24	C25	1.470(11)A
C24	H242	0.982A
C25	O27	1.354(10)A
C28	H281	1.000A
C28	H283	1.000A
C52	C53	1.366(11)A
C53	C54	1.404(11)A
C54	C55	1.383(10)A
C55	C56	1.414(9)A
C56	C57	1.398(9)A
C57	H571	0.925A
C58	N65	1.254(8)A
C59	C64	1.391(10)A
C61	C62	1.386(14)A
C62	C63	1.355(15)A

S80	O82	1.468(5)A
S80	C84	1.784(7)A
C84	C89	1.318(12)A
C85	H851	0.927A
C86	H861	0.936A
C87	H871	0.934A
C88	H881	0.935A
S90	O91	1.459(5)A
S90	O93	1.431(5)A
C94	C95	1.383(11)A
C95	C96	1.356(13)A
C96	C97	1.428(17)A
C97	C98	1.323(15)A
C98	C99	1.409(13)A
C99	H991	0.924A
C2	C3	1.382(9)A
C3	C4	1.358(10)A
C4	C5	1.368(9)A
C5	C6	1.398(9)A
C6	C7	1.394(9)A
C7	H71	0.926A
C8	N15	1.274(8)A
C9	C14	1.386(9)A
C11	C12	1.379(11)A
C12	C13	1.375(11)A
C13	C14	1.351(10)A
C14	H141	0.921A
C16	C17	1.500(9)A
C16	H161	0.988A
C17	N21	1.315(8)A
C19	C20	1.344(9)A
C20	N21	1.376(8)A
N21	H211	1.000A
C22	H222	0.950A
C23	C24	1.536(11)A
C23	H232	0.969A
C24	H241	0.971A
C25	O26	1.202(10)A
O27	C26	1.445(10)A
C28	H282	1.000A
Br51	C52	1.886(7)A
C52	C57	1.412(10)A
C53	H531	0.927A
C54	H541	0.921A
C55	N68	1.427(9)A
C56	C58	1.489(9)A
C58	C59	1.530(10)A
C59	N60	1.314(9)A
N60	C61	1.372(10)A
C61	H611	0.918A
C62	H621	0.928A

Фиг. 7А

C63	C64	1.378(13)Å	C63	H631	0.932Å
C64	H641	0.917Å	N65	C66	1.485(8)Å
C66	C67	1.474(9)Å	C66	C73	1.516(10)Å
C66	H661	0.982Å	C67	N68	1.354(9)Å
C67	N71	1.334(8)Å	N68	C69	1.406(9)Å
C69	C70	1.343(11)Å	C69	C72	1.484(12)Å
C70	N71	1.366(10)Å	C70	H701	0.925Å
N71	H711	1.000Å	C72	H721	0.964Å
C72	H722	0.958Å	C72	H723	0.965Å
C73	C74	1.535(10)Å	C73	H731	0.975Å
C73	H732	0.967Å	C74	C75	1.493(12)Å
C74	H741	0.972Å	C74	H742	0.977Å
C75	O76	1.185(9)Å	C75	O77	1.360(9)Å
O77	C78	1.440(11)Å	C78	H781	0.965Å
C78	H782	0.966Å	C78	H783	0.960Å

Fig. 7B



O81	S80	O82	111.0(3)°	O81	S80	O83	112.9(4)°
O82	S80	O83	114.4(4)°	O81	S80	C84	105.5(3)°
O82	S80	C84	106.2(3)°	O83	S80	C84	106.0(4)°
S80	C84	C85	117.7(6)°	S80	C84	C89	123.6(7)°
C85	C84	C89	118.3(8)°	C84	C85	C86	120.0(9)°
C84	C85	H851	119.628°	C86	C85	H851	120.377°
C85	C86	C87	118.1(10)°	C85	C86	H861	120.636°
C87	C86	H861	121.303°	C86	C87	C88	121.8(10)°
C88	C87	H871	119.251°	C88	C87	H871	118.984°
C87	C88	C89	119.3(10)°	C87	C88	H881	120.392°
C89	C88	H881	120.264°	C84	C89	C88	122.5(10)°
C84	C89	H891	118.485°	C88	C89	H891	119.061°
O91	S90	O92	111.7(3)°	O91	S90	O93	112.8(4)°
O92	S90	O93	113.5(3)°	O91	S90	C94	104.5(3)°
O92	S90	C94	105.7(3)°	O93	S90	C94	108.0(3)°
S90	C94	C95	120.6(6)°	S90	C94	C99	120.1(6)°
C95	C94	C99	119.3(8)°	C94	C95	C96	121.6(9)°
C94	C95	H951	118.566°	C96	C95	H951	119.820°
C95	C96	C97	118.4(10)°	C95	C96	H961	119.911°
C97	C96	H961	121.695°	C96	C97	C98	119.9(8)°
C96	C97	H971	119.699°	C98	C97	H971	120.397°
C97	C98	C99	120.8(9)°	C97	C98	H981	119.080°
C99	C98	H981	120.094°	C94	C99	C98	119.9(9)°
C94	C99	H991	119.276°	C98	C99	H991	120.819°
Br1	C2	C3	121.0(5)°	Br1	C2	C7	118.5(5)°
C3	C2	C7	120.5(5)°	C2	C3	C4	119.7(6)°
C2	C3	H31	120.203°	C4	C3	H31	120.109°
C3	C4	C5	120.6(6)°	C3	C4	H41	120.600°
C5	C4	H41	118.766°	C4	C5	C6	120.6(6)°
C4	C5	N18	119.6(5)°	C6	C5	N18	119.8(6)°
C5	C6	C7	117.8(6)°	C5	C6	C8	123.3(6)°
C7	C6	C8	118.8(6)°	C2	C7	C6	120.6(6)°
C2	C7	H71	119.721°	C6	C7	H71	119.679°
C6	C8	C9	117.5(5)°	C6	C8	N15	126.6(6)°
C9	C8	N15	115.9(6)°	C8	C9	N10	114.9(6)°
C8	C9	C14	121.2(6)°	N10	C9	C14	123.9(6)°
C9	N10	C11	115.5(6)°	N10	C11	C12	124.4(7)°
N10	C11	H111	118.526°	C12	C11	H111	117.061°
C11	C12	C13	117.4(7)°	C11	C12	H121	121.279°
C13	C12	H121	121.289°	C12	C13	C14	120.4(6)°
C12	C13	H131	119.499°	C14	C13	H131	120.125°
C9	C14	C13	118.3(6)°	C9	C14	H141	120.274°
C13	C14	H141	121.419°	C8	N15	C16	118.0(5)°
N15	C16	C17	105.9(5)°	N15	C16	C23	109.4(5)°
C17	C16	C23	112.4(5)°	N15	C16	H161	110.723°
C17	C16	H161	109.539°	C23	C16	H161	108.851°
C16	C17	N18	122.7(6)°	C16	C17	N21	130.3(6)°
N18	C17	N21	106.5(5)°	C5	N18	C17	123.1(5)°
C5	N18	C19	127.0(5)°	C17	N18	C19	109.8(5)°
N18	C19	C20	105.2(5)°	N18	C19	C22	125.3(6)°
C20	C19	C22	129.4(5)°	C19	C20	N21	108.0(5)°

Fig. 8A

C19	C20	H201	126.017°
C17	N21	C20	110.5(5)°
C20	N21	H211	124.681°
C19	C22	H222	109.778°
C19	C22	H223	110.905°
H222	C22	H223	109.018°
C16	C23	H231	109.392°
C16	C23	H232	108.378°
H231	C23	H232	108.825°
C23	C24	H241	109.968°
C23	C24	H242	108.195°
H241	C24	H242	108.752°
C24	C25	O27	109.4(7)°
C25	O27	C28	115.2(7)°
O27	C28	H282	109.261°
O27	C28	H283	109.465°
H282	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C57	119.0(5)°
C52	C53	C54	118.9(7)°
C54	C53	H531	120.985°
C53	C54	H541	120.227°
C54	C55	C56	122.1(6)°
C56	C55	N68	118.5(6)°
C55	C56	C58	123.2(6)°
C52	C57	C56	120.2(7)°
C58	C57	H571	120.138°
C58	C58	N65	126.7(6)°
C58	C59	N60	116.3(6)°
N60	C59	C64	125.0(7)°
N60	C61	C62	121.7(8)°
C62	C61	H611	118.993°
C61	C62	H621	120.029°
C62	C63	C64	118.4(9)°
C64	C63	H631	121.124°
C59	C64	H641	120.844°
C58	N65	C66	118.2(6)°
N65	C66	C73	109.7(5)°
N65	C66	H661	109.122°
C73	C66	H661	112.017°
C66	C67	N71	130.3(7)°
C55	N68	C67	122.5(6)°
C67	N68	C69	108.7(6)°
N68	C69	C72	124.0(7)°
C69	C70	N71	109.1(6)°
N71	C70	H701	125.502°
C67	N71	H711	125.400°
C69	C72	H721	110.667°
H721	C72	H722	108.539°
H721	C72	H723	108.455°
C66	C73	C74	111.0(6)°
N21	C20	H201	126.026°
C17	N21	H211	124.840°
C19	C22	H221	109.508°
H221	C22	H222	108.808°
H221	C22	H223	108.786°
C16	C23	C24	112.3(6)°
C24	C23	H231	108.812°
C24	C23	H232	109.105°
C23	C24	C25	114.3(7)°
C25	C24	H241	110.030°
C25	C24	H242	105.346°
C24	C25	O26	126.4(7)°
O26	C25	O27	123.9(7)°
O27	C28	H281	109.674°
H281	C28	H282	109.475°
H281	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C53	119.3(6)°
C53	C52	C57	121.7(7)°
C52	C53	H531	120.141°
C53	C54	C55	119.8(7)°
C55	C54	H541	120.000°
C54	C55	N68	119.4(6)°
C55	C56	C57	117.2(6)°
C57	C56	C58	119.5(6)°
C52	C57	H571	119.709°
C56	C58	C59	118.5(6)°
C59	C58	N65	116.8(8)°
C58	C59	C64	118.5(7)°
C59	N60	C61	116.1(7)°
N60	C61	H611	119.342°
C61	C62	C63	120.6(8)°
C63	C62	H621	119.353°
C62	C63	H631	120.452°
C59	C64	C63	118.1(8)°
C63	C64	H641	121.057°
N65	C66	C67	105.4(5)°
C67	C66	C73	111.5(6)°
C67	C66	H661	108.890°
C66	C67	N68	121.8(6)°
N68	C67	N71	107.4(6)°
C55	N68	C69	128.7(6)°
N68	C69	C70	105.5(6)°
C70	C69	C72	130.5(7)°
C69	C70	H701	125.444°
C67	N71	C70	109.2(6)°
C70	N71	H711	125.366°
C69	C72	H722	109.838°
C69	C72	H723	110.831°
H722	C72	H723	108.445°
C66	C73	H731	108.535°

Fig. 8B



C74	C73	H731	110.248°	C66	C73	H732	110.751°
C74	C73	H732	108.249°	H731	C73	H732	108.042°
C73	C74	C75	112.4(6)°	C73	C74	H741	108.496°
C75	C74	H741	109.125°	C73	C74	H742	108.155°
C75	C74	H742	108.578°	H741	C74	H742	110.035°
C74	C75	O76	126.2(7)°	C74	C75	O77	110.7(7)°
O76	C75	O77	123.0(7)°	C75	O77	C78	115.6(7)°
O77	C78	H781	109.214°	O77	C78	H782	109.848°
H781	C78	H782	109.923°	O77	C78	H783	109.687°
H781	C78	H783	109.026°	H782	C78	H783	109.127°

Fig. 8C

Br1	C2	1.892(3)Å	C2	C3	1.387(5)Å
C2	C7	1.383(5)Å	C3	C4	1.371(5)Å
C3	H31	0.938Å	C4	C5	1.392(5)Å
C4	H41	0.921Å	C5	C6	1.406(4)Å
C5	N18	1.428(4)Å	C6	C7	1.395(5)Å
C6	C8	1.497(4)Å	C7	H71	0.924Å
C8	C9	1.497(4)Å	C8	N15	1.276(4)Å
C9	N10	1.338(4)Å	C9	C14	1.395(5)Å
N10	C11	1.345(4)Å	C11	C12	1.378(5)Å
C11	H111	0.935Å	C12	C13	1.370(5)Å
C12	H121	0.948Å	C13	C14	1.382(5)Å
C13	H131	0.936Å	C14	H141	0.934Å
N15	C16	1.478(4)Å	C16	C17	1.487(5)Å
C16	C23	1.527(5)Å	C16	H161	0.976Å
C17	N18	1.346(4)Å	C17	N21	1.320(4)Å
N18	C19	1.391(4)Å	C19	C20	1.342(5)Å
C19	C22	1.494(5)Å	C20	N21	1.378(5)Å
C20	H201	0.912Å	N21	H211	0.854Å
C22	H221	0.965Å	C22	H222	0.966Å
C22	H223	0.960Å	C23	C24	1.534(5)Å
C23	H231	0.969Å	C23	H232	0.981Å
C24	C25	1.478(5)Å	C24	H241	0.960Å
C24	H242	0.988Å	C25	O26	1.201(4)Å
C25	O27	1.342(4)Å	O27	C28	1.451(5)Å
C28	H281	0.964Å	C28	H282	0.965Å
C28	H283	0.962Å	S80	O81	1.431(3)Å
S80	O82	1.447(3)Å	S80	O83	1.430(3)Å
S80	C84	1.774(4)Å	C84	C85	1.400(7)Å
C84	C89	1.369(7)Å	C85	C86	1.380(7)Å
C85	H851	0.932Å	C86	C87	1.342(13)Å
C86	H861	0.943Å	C87	C88	1.410(13)Å
C87	H871	0.934Å	C88	C89	1.433(10)Å
C88	H881	0.925Å	C89	H891	0.940Å

Fig. 9

Br1	C2	C3	119.3(3)°	Br1	C2	C7	118.9(3)°
C3	C2	C7	121.8(3)°	C2	C3	C4	119.0(3)°
C2	C3	H31	120.033°	C4	C3	H31	120.959°
C3	C4	C5	120.3(3)°	C3	C4	H41	119.485°
C5	C4	H41	120.261°	C4	C5	C6	121.0(3)°
C4	C5	N18	118.9(3)°	C6	C5	N18	120.1(3)°
C5	C6	C7	118.2(3)°	C5	C6	C8	122.3(3)°
C7	C6	C8	119.5(3)°	C2	C7	C6	119.7(3)°
C2	C7	H71	120.432°	C6	C7	H71	119.674°
C6	C8	C9	117.7(3)°	C8	C8	N15	124.4(3)°
C9	C8	N15	117.9(3)°	C8	C9	N10	116.6(3)°
C8	C9	C14	120.0(3)°	N10	C9	C14	123.4(3)°
C9	N10	C11	116.7(3)°	N10	C11	C12	123.7(3)°
N10	C11	H111	117.041°	C12	C11	H111	119.278°
C11	C12	C13	118.8(3)°	C11	C12	H121	120.443°
C13	C12	H121	120.783°	C12	C13	C14	119.3(3)°
C12	C13	H131	120.694°	C14	C13	H131	119.952°
C9	C14	C13	118.1(3)°	C9	C14	H141	120.942°
C13	C14	H141	120.983°	C8	N15	C16	117.6(3)°
N15	C16	C17	105.7(3)°	N15	C16	C23	110.8(3)°
C17	C16	C23	115.7(3)°	N15	C16	H161	107.681°
C17	C16	H161	107.726°	C23	C16	H161	108.910°
C16	C17	N18	120.7(3)°	C16	C17	N21	131.2(3)°
N18	C17	N21	108.0(3)°	C5	N18	C17	122.3(3)°
C5	N18	C19	128.6(3)°	C17	N18	C19	109.0(3)°
N18	C19	C20	105.7(3)°	N18	C19	C22	124.9(3)°
C20	C19	C22	129.3(3)°	C19	C20	N21	108.6(3)°
C19	C20	H201	127.007°	N21	C20	H201	124.433°
C17	N21	C20	108.7(3)°	C17	N21	H211	125.926°
C20	N21	H211	125.351°	C19	C22	H221	110.223°
C19	C22	H222	109.368°	H221	C22	H222	108.664°
C19	C22	H223	111.184°	H221	C22	H223	109.452°
H222	C22	H223	107.885°	C16	C23	C24	107.9(3)°
C16	C23	H231	107.712°	C24	C23	H231	110.073°
C16	C23	H232	111.123°	C24	C23	H232	109.430°
H231	C23	H232	110.583°	C23	C24	C25	118.8(3)°
C23	C24	H241	107.661°	C25	C24	H241	104.516°
C23	C24	H242	109.365°	C25	C24	H242	106.503°
H241	C24	H242	109.671°	C24	C25	O26	123.3(3)°
C24	C25	O27	114.4(3)°	O26	C25	O27	122.4(3)°
C25	O27	C28	115.2(3)°	O27	C28	H281	108.952°
O27	C28	H282	110.269°	H281	C28	H282	109.738°
O27	C28	H283	108.681°	H281	C28	H283	110.225°
H282	C28	H283	108.963°	O81	S80	O82	111.9(2)°
O81	S80	O83	115.1(2)°	O82	S80	O83	111.2(3)°
O81	S80	C84	106.30(18)°	O82	S80	C84	104.5(2)°
O83	S80	C84	107.0(2)°	S80	C84	C85	117.6(4)°
S80	C84	C89	122.1(4)°	C85	C84	C89	120.2(5)°
C84	C85	C86	121.6(6)°	C84	C85	H851	119.148°
C86	C85	H851	119.275°	C85	C86	C87	117.5(8)°
C85	C86	H861	121.859°	C87	C86	H861	120.606°
C86	C87	C88	124.9(7)°	C86	C87	H871	117.763°
C88	C87	H871	117.376°	C87	C88	C89	116.0(7)°
C87	C88	H881	122.592°	C89	C88	H881	121.435°
C84	C89	C88	119.8(8)°	C84	C89	H891	120.060°
C88	C89	H891	120.078°				

Fig. 10

Дані про стабільність, CNS 7056 для ін'єкцій, 26 мг (партия А01P310)									
Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій									
Дата виробництва: липень 2009 Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромбутилкачуку і алюмінієве обкатування									
Партия А01P310									
Умови зберігання: 25 С/60% відносна вологість									
Час (місяці)									
Тест*	Критерій відповідності*	0	1	3	6	9	12	18	
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Ліофілізований порошок від білого до не жовтого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	
Зовнішній вигляд відокремленого продукту	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	
Час до відокремлення (хв.)	NMT 2 хв.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	
Осмотичність рН при відокремленні	290±30 мОсмоль/кг 2,9-3,5	281 3,3	3,2	279 3,2	295 3,2	-	283 3,1	-	
Вміст вологи при титруванні по Кару-Фішеру (% мас./мас.)	NMT 1,5	0,16	0,32	0,38	0,45	0,44	0,33	0,54	
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	від 24,1 до 28,0 мг/флакон	26,5	26,1	26,0	27,0	26,4	26,0	26,3	
Концентрація при відокремленні (мг/мл)	номинальна кількість від 92,5 до 107,2%	102,0	100,5	99,9	103,9	101,4	100,0	101,0	
Концентрація при відокремленні (мг/мл)	від 4,5 до 5,5 (вертикально)	4,9	4,9	4,8	5,1	4,8	4,9	4,9	
Наливні частинки	від 4,5 до 5,5 (перевіряється)	4,8	4,9	4,8	5,0	4,9	5,0	4,8	
Наливні частинки	>10 мкм на флакон >25 мкм на флакон	>10 мкм :79 >25 мкм :1	-	-	>10 мкм :80 >25 мкм :2	-	>10 мкм :344 >25 мкм :26	-	

Фіг. 11



Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій		Дані по стабільності: ліпони, 2009								Дані по стабільності, CNS 7056 для ін'єкцій, 26 мг (партия А01Р310)	
Партия А01Р310										Контейнер: тип І, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обмотування	
										Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість	
Критерій відповідності <sup>a</sup>		Час (місяці)									
Тест*		0	1	3	6	9	12	18			
Вліткість сполуки (% площі) CNS 7054X											
RRT 0.67	NMT 1.5%	0.06	0.10	0.09	0.14	0.13	0.14	0.17			
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.06	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.05			
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11	0.10	0.11			
RRT 1.82	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.24	0.24	0.25	0.24	0.24			
У цілому	NMT 2.0%	0.03	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03	0.03	<LOQ			
		0.52	0.55	0.53	0.60	0.61	0.60	0.60			
Хіральний (%R)	NMT 0.5%	0.27	—	0.28	0.28	—	0.25	—			
Р-спінометер											
Ендотоксин USP <85>	NMT 0.5 EE/mg	<0.2 EE/mg	—	—	—	—	<0.2 EE/mg	—			
Стерильність USP <71>	Відповідає тесту	Відповідає	—	—	—	—	Відповідає	—			
Дані тести і критерії відповідності засновані на попередній специфікації											
a =											
— = Не проводили.											

Фіг. 12

Дані по стабільності в умовах "прискореного старіння": CNS 7056 для ін'єкцій, 26 мг (партия A01P310)

Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій		Дата виробництва: липень 2009		Контейнер: тип 1, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обкатування				Партия субстанції лікарського препарату: 11084	
Партия A01P310									
Тест*		Критерії відповідності*		Умови зберігання: 40°С/75% відносна вологість Час (місяці)					
				0	1	3	6		
Зовнішній вигляд ліфільзованого продукту		Ліфільований порошок від білого до не жовтого білого кольору		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає		
Зовнішній вигляд відновленого продукту		Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору; не містить видимих частинок		Прозорий безбарвний розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий	
Час до відновлення (хв.)		NMT 2 хв.		1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	
Осмолярність		290±30 мосмоль/л		281	-	279	295		
pH при відновленні		2,9-3,5		3,3	3,2	3,2	3,2		
Вміст вологи титруванням по Карлу-Фішера (% мас./мас.)		NMT 1,5		0,16	0,32	0,37	0,59		
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)		від 24,1 до 28,0 мг/флакон		26,5	26,3	26,3	26,0		
		номінальна кількість від 92,5 до 107,5%		102,0	101,0	101,3	99,8		
Концентрація при відновленні (мг/мл)		від 4,5 до 5,5 (вертикально)		4,9	4,9	5,0	5,2		
		від 4,5 до 5,5 (перевернуто)		4,8	4,8	4,8	5,1		
Невидимі частинки		>10 мкм на флакон >25 мкм на флакон		>10 мкм: 79 >25 мкм: 1					

Фіг. 13

Дані по стабільності в умовах "прискореного старіння": CNS 7056 для ін'єкцій, 26 мг (партія A01P310)					
Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій	Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве ребаткування				
Партія A01P310					
	Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість				
	Час (місяці)				
Тести <sup>a</sup>	Критерій	0	1	3	6
Білий сполук ( $\%$ площі)	Відповідність <sup>a</sup>				
CNS7054X					
RRT 0.67	NMT 1.5% NMT 0.4%	0.06 0.03	0.14 0.03	0.18 0.03	0.33 0.03
RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.05	0.05	0.05
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.11	0.11	0.11
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.25	0.25
RRT 1.82	NMT 0.4%	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ
У цілому	NMT 2.0%	0.52	0.57	0.62	0.77
Хіральний (%R)		0.27	--	0.28	0.28
Ендотоксин USP <85>	NMT 0.5% R-септіномер NMT 0.5 EE/mg	<0.2 EE/mg	--	--	--
Стерильність USP <7>	Відповідає тесту	Відповідає	--	--	--
a = Дані тести і критерії відповідності засновані на попередній специфікації					
-- = Не проводили					

Фіг. 14



Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для пісків, 26 мг (партия P310-01)(B))									
Назва продукту: CNS 7056 для пісків		Дата виробництва: травень 2009		Контролер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обкатування					
Партия: P310-01 (B)				Партия субстанції лікарського препарату: 11084					
Тести <sup>1</sup>	Критерії Відповідності <sup>2</sup>	Час (місяці)							
		0	1	3	6	9	12	18	
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Ліофілізований порошок від білого до не жовтого блілого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	
Зовнішній вигляд відновленого продукту	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із десляками волокнами, які інодіно не пов'язані із продуктом	Прозорий розчин від практично безбарвного до дуже блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок, десляка волокон, які інодіно не пов'язані із продуктом	Дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із десляками волокнами, які інодіно не пов'язані із продуктом	Дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із десляками волокнами, які інодіно не пов'язані із продуктом	Дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із десляками волокнами, які інодіно не пов'язані із продуктом	Дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із десляками волокнами, які інодіно не пов'язані із продуктом	Дуже блідо-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із десляками волокнами, які інодіно не пов'язані із продуктом	
Час до відновлення (св.)	NMT 2 хв	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	1-2 сек.	
Осмотичність	290±30	289	280	277	281	282	286	278	
pH при відновленні	2.9-3.5	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	3.1	
Вміст водотитрування по Кару-Фіншеру (% мас./мас.)	NMT 1.5	0.39	0.60	0.62	0.64	0.55	0.76	0.86	
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	від 24.1 до 28.0 мг/флакон	26.4	26.2	26.1	26.1	26.4	26.6	26.4	

Фіг. 15

Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для пігскій, 26 мг (партія P310-01(B))										
Назва продукту: CNS 7056 для пігскій		Дата виробництва: травень 2009		Котейвнер: тип I, склади флакони містять 20 мл. пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортання						
Партія: P310-01(B)				Партія субстанції лікарського препарату: 11084						
				Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість						
Тест <sup>a</sup>		Критерій Відповідності <sup>a</sup>		Час (місяці)						
		0	1	3	6	9	12	18		
Концентрація при відношенні (мг/мл)	Відповідність <sup>a</sup>	101.7	100.6	100.5	100.5	101.5	102.2	101.4		
		5.0	5.0	4.9	4.9	5.1	4.9	5.1		
		5.0	4.9	4.9	4.9	5.1	4.9	5.0		
Витрати сполучення (% цільові)										
CNS 7054X	NMT 1.5%	0.06	0.07	0.13	0.14	0.16	0.18	0.19		
RRT 0.68	NMT 0.40%	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04		
RRT 0.70	NMT 0.40%	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06		
RRT 0.92	NMT 0.40%	0.11	0.12	0.12	0.12	0.10	0.11	0.11		
RRT 0.94	NMT 0.40%	ND	0.03	ND	ND	ND	ND	ND		
RRT 1.31	NMT 0.40%	0.24	0.24	0.24	0.25	0.24	0.25	0.24		
RRT 1.85	NMT 0.40%	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03		
У пілому	NMT 2.0%	0.50%	0.58%	0.58	0.60	0.59	0.66	0.67		
Характеристика (%R)	NMT 0.5% R-світіння	0.25%	—	—	0.30	—	0.3	—		

<sup>a</sup> = Дані тести і критерії відповідності згідно з вимогами на повноразрядній специфікації.

— = Не проведено

<sup>a</sup> = Дані тести і критерії відповідності засновані на попередній специфікації.

— = Не проводили

Фіг. 16

Дані по стабільності в умовах "прискереного старіння", CNS 7056 для гіксидів, 26 мг (партия P310-01(B))									
Назва продукту: CNS 7056 для гіксидів		Контейнер: тип I, скляні флакони містять 20 мл; пробка із бромбутилаууууу і алюмінієве обгортавання							
Партия: P310-01(B)		Партия субстанції лікарського препарату: 11084							
		Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість							
Тест <sup>a</sup>		Критерій		Час (місяці)					
		Відповідність <sup>b</sup>		0	1	3	6	9	12
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту		Відповідає		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Зовнішній вигляд відокремленого продукту		Діафілізований порошок від білого до не чорно-білого кольору		Дуже біло-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок	Прозорий розчин від практично безбарвного до дуже біло-жовтого кольору, по суті, не містить видимих частинок. Кілька волокон, які вимірюють в продукті	Дуже біло-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із декількома волоконцями, які вимірюють в продукті	Дуже біло-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із декількома волоконцями, які вимірюють в продукті	Дуже біло-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із декількома волоконцями, які вимірюють в продукті	Дуже біло-жовтий розчин, по суті, не містить видимих частинок, із декількома волоконцями, які вимірюють в продукті
Час до відокремлення (хв.)		NMT 2 хв.		289	281	274	281	284	281
Осмолярність		290-310		3.1	3.3	3.2	3.1	3.1	3.2
pH при відокремленні		NMT 1.5		0.39	0.51	0.58	0.84	0.82	0.82
Вміст вологи титруванням по Карлу-Фішеру (% мас./мас.)		24.1-28.0		26.4	26.0	26.3	26.3	26.2	26.5
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)		92.5-107.5%		101.7	100.0	101.3	101.0	100.6	102.0

Фіг. 17

Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для інжекцій, 26 мг (партія P310-01(B))										
Назва продукту: CNS 7056 для інжекцій		Дата виробництва: травень 2009		Контейнер: тип I, скляні флашки місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортання						
Партія: P310-01(B)				Партія субстанції лікарського препарату: I1084						
Тест <sup>a</sup>	Критерій Відповідності <sup>a</sup>	Умови зберігання: 40°С/75% відносна вологість								
		Час (місяці)								
		0	1	3	6	9	12			
Концентрація при вільнозоні (мг/мл)	від 4.5 до 5.5 (вертикально)	5.0	4.9	4.9	4.8	5.0	4.9			
	від 4.5 до 5.5 (перевіреного)	5.0	4.9	4.9	4.9	5.0	4.9			
Витіжки сполук (у площі)	RRT 0.51	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ	<LOQ			
	CNS 7054X	0.06	0.11	0.22	0.36	0.45	0.68			
	RRT 0.63	<LOQ	<LOQ	0.03	0.03	<LOQ	<LOQ			
	RRT 0.68	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			
	RRT 0.70	NMT 0.4%	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06			
	RRT 0.92	NMT 0.4%	0.11	0.12	0.12	0.12	0.11			
	RRT 0.94	NMT 0.4%	ND	0.03	ND	ND	ND			
	RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.24	0.24	0.25	0.25			
	RRT 1.85	NMT 0.4%	<LOQ	0.03	<LOQ	0.03	<LOQ			
	У цілому	NMT 2.0%	0.50	0.63	0.73	0.88	0.90			
	Хвортанія (% R)	NMT 0.5% R-сигніфікатор	0.25		—	0.3	—	0.3		
	<sup>a</sup> = Дані тести й критерій відповідності засновані на попередній специфікації.									
— = Не проведено.										

Фір. 18

Фіг. 19

Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для ін'єкцій, 25 мг (партія 036CNS27)											
Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій			Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінійове обмотування								
Партія: 036CNS27			Партія субстанції лікарського препарату: SOL 12621/5								
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)									
		Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість									
		0	1	2	3	6	9	12	18		
Зовнішній вигляд профільованого продукту	Опис	Вид профільована тверда маса із розпадом. Незначно на відсутність явного поділу, нижня частина твердої маси (2-3 мм) була злегка більш зморщеною	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	
Повнота розчинення	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	
Час до відновлення (хв.)	NMT 2 хв.	<1	<1	---	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
pH при відновленні	2.9-3.5	3.1	3.1	---	3.1	3.1	3.1	3.2	3.1	3.1	
Вміст вологи, вимірюваний по Карлу-Фішера (% мас./мас.)	NMT 1.5	0.12	0.20	0.30	0.34	0.42	0.48	0.40	0.59	0.59	
Вміст вологи, вимірюваний по Карлу-Фішера (% мас./мас.) Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	від 23.1 до 26.9 мг/флакон	25.4	25.2	24.8	25.8	25.9	25.5	25.4	25.2	25.2	
	номинальна кількість від 92.5 до 107.5%	101.6	100.8	99.2	103.2	103.6	102.0	101.6	100.8	100.8	
Концентрація при відновленні (мг/мл)	4.5-5.5	4.6			4.7	4.7	4.6	4.8	4.9	4.9	

Фіг. 19

Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для ін'єкцій, 25 мг (026CNS27)											
Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій		Контрольний: тип І, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортання						Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5			
Партія: 026CNS27		Умови зберігання: 25 °C/60% відносна вологість						Час (місяці)			
Тест	Критерій відповідності	0	1	2	3	6	9	12	18		
Білий колір сполуку (% площі):											
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.12	1.12	1.12	1.14	1.14	1.13	1.18	1.20		
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.10	0.09	0.10		
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.13	0.13	0.12	0.14	0.13	0.12	0.10	0.16		
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.03	0.12	0.07	a	0.09	a		
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.23	0.24	0.23	0.22	0.23	0.22	0.23		
У шлюзу	NMT 2.0%	1.65	1.66	1.65	1.71	1.64	1.58	1.68	1.69		
Хіральний (%R)	NMT 0.5%	0.16	0.17	---	0.16	0.16	0.15	0.15	0.17		
R-енантіомер											

<sup>a</sup> = Понад при RRT 0.94 не розділявся із мішкою CNS7056

--- = Не впроваджені.

Фіг. 20

Дані по стабільності в умовах "прискореного старіння", CNS 7056 для ігієни, 25 мг (партія 026CNS27)						
Назва продукту: CNS 7056 для ігієни		Контейнер: тип I, скляні флакони містять 20 мл; пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієне обмотування				
Партія: 026CNS27		Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5				
Розмір флакону партії: 800 мл		Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість				
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)				
		0	1	2	3	6
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Опис	Біла ліофілізована тверда маса із утисненням. Незважаючи на відсутність явного поділу, нижня частина твердої маси (2-3 мм) була злегка білява змершено	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
Повнота розчинення	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
Час до відродження (хв.)	NMT 2 хв.	<1	<1	<1	<1	<1
pH при відновленні	2.9 - 3.5	3.1	3.1	---	3.1	3.1
Вміст вологи	NMT 1.5	0.12	0.28	0.46	0.54	0.64
Вміст вологи титруванням по Кару-Фішеру (% мас./мас.)	від 23.1 до 26.9 мг/флакон	25.4	25.4	24.8	24.8	25.1
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	номінальна кількість від 92.5 до 107.5%	101.6	101.6	99.2	99.2	100.4
Концентрація при відновленні (мг/мл)	4.5-5.5	4.6			4.7	4.9

Фір. 21



Дані по стабільності в умовах "прискореного зберігання", CNS 7056 для ін'єкцій, 25 мг (026CNS27)									
Назва продукту: CNS 7056 для ін'єкцій		Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обмотування			Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5				
Партія: 026CNS27									
Розмір блоку партії: 800 мл		Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість							
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)							6
		0	1	2	3	4	5	6	
Більшість стимули (% площі)									
CNS 7054X	NMT 1.5%	1.12	1.16	1.18	1.21				1.32
RRT 0.68	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.08				0.08
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.13	0.13	0.12	0.14				0.13
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.09	0.11				0.07
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.24	0.23	0.24	0.23				0.22
У цілому	NMT 2.0%	1.65	1.70	1.72	1.77				1.82
Хіральний (%R)	NMT 0.5% R-сепантіомер	0.16	0.17	—	0.16				0.16

— = Не проводили.

Фіг. 22



Дані про стабільність при тривалому зберіганні, CNS 7056 для ін'єкцій, 25 мг (партия G384)												
Назва продукту: CNS 7056		Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортання										
Партия: G384		Партия субстанції лікарського препарату: SOL12621/5										
Тест	Критерій відповістності	Умова зберігання: 25°C/60% відносна вологість										
		Час (місяці)										
		0	1	2	3	6	9	12	18			
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Результат	Була ліофілізована тверда маса із уламками. Незалежно на відсутність явного погіршення частинна твердість (2-3 мм) була хазяїн більш зморщеною	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку			
Помітна розпадача	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку			
Час до відокремлення (хв.)	NMT 2 хв.	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1			
pH при відокремленні	2.9 - 3.5	3.3	3.3	3.4	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3			
Вміст вологи	NMT 1.5	0.10	0.22	0.30	0.31	0.43	0.50	0.45	0.60			
Вміст вологи визначений по титруванню по Карлу-Фішеру (% мас./мас.)												

Фіг. 23

Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для ін'єкції, 25 мг (партія G384)												
Назва продукту: CNS 7056			Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромобутилкаучуку і алюмінієве обкатування						Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5			
Партія: G384			Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість									
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)										
		0	1	2	3	6	9	12	18			
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	від 23.1 до 26.9 мг/флакон	23.4	23.7	23.8	23.7	23.7	23.6	23.8	23.8			
	номінальна кількість від 92.5 до 107.5%	93.6	94.8	95.2	94.8	94.8	94.4	95.2	95.2			
Концентрація при відновленні (мг/мл)	4.5 - 5.5	4.4 <sup>a</sup>		4.5		4.3		4.6	4.5			
Витік сполуки (%плідні): CNS 7054X	NMT 1.5%	1.08	1.10	1.10	1.11	1.11	1.14	1.13	1.16			
	NMT 0.4%	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10	0.10	0.08	0.08			
	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.14	0.14	0.12	0.12	0.13	0.18			
	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.10	0.10	0.10	0.12	<LOQ	c			
	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.22	0.23			
RRT 1.31	NMT 0.4%	1.59	1.64	1.67	1.68	1.57	1.60	1.56	1.65			
У пілому	NMT 2.0%		0.16	-	0.16	0.17	0.15	0.14	0.16			
Хіральний (%R)	NMT 0.5% R-епіміопер	0.16	0.16	-	0.16	0.17	0.15	0.14	0.16			

<sup>a</sup> = Дані, розділ 7.2.13.1 обговорення.

<sup>a</sup> = Пік при RRT 0.94 не розділявся із піком CNS 7056.

<sup>c</sup> = Пік не детектували. Виявлялось, що пік не розділяється із попереднім піком.

<sup>a</sup> = Дані, розділ 7.2.13.1 обговорення.

<sup>b</sup> = Пік при RRT 0.94 не розділявся із піком CNS 7056.

<sup>c</sup> = Пік не детектували. Виявляється, що пік не розділяється із піком CNS 7056.

— = Не проводили.

Фіг. 24

Дані по стабільності в умовах "прискореного зберігання", CNS 7056 для ігілової, 25 мг (партия G384)						
Назва продукту: CNS 7056	Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із фторопластової та алюмінієвої обмотування					
Партия: G384	Партия субстанції ліварсаної препарату: SOL12621/5					
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)				
		0	1	2	3	6
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Опис	Біла ліофілізована тверда маса із ушкодженнями. Немає включень на піскуватість явного поділу, нижня частина твердої маси (2-3 мм) була злегка білою зморщеною	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
Повнота розчинення	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
Час до підкоплення (хв.)	NMT 2 хв.	<1	<1	<1	<1	<1
pH при відновленні	2,9 - 3,5	3,3	3,3	3,4	3,4	3,3
Вміст вологи вимірюваний по Карпу-Фішера (% мас./мас.)	NMT 1,5	0,10	0,41	0,44	0,50	0,69
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	від 23,1 до 26,9 мг/флакон	23,4	23,6	23,8	23,7	23,7
Концентрація при відновленні (мг/мл)	номінальна кількість від 92,5 до 107,5%	93,6	94,4	95,2	94,8	94,8
	4,5 - 5,5	4,4		4,5		4,7

Фір. 25

Дані по стабільності в умовах "прискореного старіння", CNS 7056 для пісків, 25 мг (партія G384)						
Назва продукту: CNS 7056	Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; проба із бромбутилкаучуку і алюмінієве обкатування					
Партія: G384	Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5					
Тест	Критерій відповідності	Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість				
		Час (місяці)				
		0	1	2	3	6
Вмісткості сполуки (%цілю): CNS 7054X	NMT 1.5%				1.13	
RRT 0.68	NMT 0.4%	1.08	1.14	1.14		1.28
RRT 0.93	NMT 0.4%	0.09	0.08	0.08	0.08	0.10
RRT 0.94	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.14	0.14	0.12
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.07	0.09	0.12	0.10	a
У цілому	NMT 0.4%	0.23	0.24	0.23	0.24	0.23
Хіральний (%R)	NMT 2.0%	1.59	16.7	1.71	1.74	1.73
	на 0.5%	0.16	0.14	---	0.16	0.16
R-ефектповерх						
a. Див. розділ 7.2.13.1 обговорення.						
b. Пік при RRT 0.94 не розділяється із піком CNS 7056.						
--- Не проводили.						

Фіг. 26

Назва продукту: CNS 7056		Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для пігул, 23 мг (партия P02308)											
Партия: P02308		Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортання											
		Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5											
Тест		Критерії відповідності		Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість									
				Час (місяці)									
				0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту		Ліофілізована тверда маса від білого до нежовтого кольору	Не товстіє біла ліофілізована тверда маса	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	
Повнота розчинення		Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Усі ампули прозорий, дуже блідо-жовтий розчин, не містить видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	
Чис. до відокремлення (хв.)		NMT 2 хв.	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
Невидимі частинки		>10 мкм	66	65	—	—	93	—	24	16	13	40	
Осмоситетність (моль/кг)		>25 мкм	1	0	—	—	<1	—	<1	<1	0	<1	
pH при відокремленні		290 ± 30	280	283	292	288	288	289	287	282	284	288	
Вміст вологи по титруванням Карла-Фішера (%)		2.9 - 3.5	3.1	3.1	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	3.1	3.1	
Вміст вологи по титруванням Карла-Фішера (%)		NMT 1.5	0.27	0.27	0.36	0.50	0.50	0.47	0.46	0.62	0.59	0.68	
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)		23.1-26.9 мг/флакон	23.6	23.6	23.4	23.6	23.6	23.6	23.5	23.5	23.4	23.4	
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)		92.5 - 107.5% номінальна кількість	102.6	102.6	101.7	102.6	102.6	102.3	102.2	102.1	101.5	101.6	

Фіг. 27

Дані по стабільності при призначеному зберіганні, CNS 7056 для іскрих, 23 мг (партія P02308)													
Назва продукту: CNS 7056		Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробки із бромбутилкаучуку / аномілічне обгортання											
Партія: P02308		Партія субстанції ліварного препарату: 11084											
Тест	Критерій відповідності	Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість											
		Час (місяці)											
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)											
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	18 24 36		
Концентрація при відношенні (мг/мл)	4,5 - 5,5	0	1	3	6	9	12	18	24	36			
		4,9	5,1	5,0	5,0	5,1	5,0	5,1	5,1	5,0			
Білий сполуки (%піломи): CNS 7054X	NMT 1,5%	0,07	0,10	0,11	0,13	0,16	0,16	0,20	0,23	0,29			
	NMT 0,4%	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03			
	NMT 0,4%	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06			
	NMT 0,4%	0,12	0,12	0,12	0,11	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11			
	NMT 0,4%	0,12	<LOQ	0,10	0,04	0,09	0,10	0,04	0,03	0,03			
	NMT 0,4%	0,25	0,27	0,25	0,25	0,25	0,26	0,26	0,25	0,25			
	NMT 0,4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,03	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,03	0,03			
	NMT 2,0%	0,65	0,58	0,68	0,65	0,70	0,72	0,70	0,74	0,80			
Хіральний (%R)	NMT 0,5%	0,36	0,27	--	0,27	--	0,27	0,27	0,26	0,28			
Стерильність	R-енантіомер Відповідає	Відповідає											
	Відповідає	Відповідає											
	Відповідає	Відповідає											

— = Не проведено.

Фіг. 28

Дані про стабільність в умовах "прискореного старіння", CNS 7056 для ін'єкцій, 2,3 мг (партия P023408)											
Назва продукту: CNS 7056		Контейнер: тип І, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортавання					Партия субстанції лікарського препарату: 11084				
Партия: P023408											
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)									
		0	1	3	6	9	12				
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Ліофілізована тверда маса від білого до не жовтіюватої тверда маса	Не жовтіє біла ліофілізована тверда маса	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
Повнота розчинення	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
Час до відновлення (хв.)	NMT 2 хв.	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Наливні частинки	>10 мм: ніт >25 мм: ніт	66 1	76 <1	12 0	74 <1	— —	20 0				
pH при відновленні	2.9-3.5	3.1	3.1	3.1	3.2	3.2	3.1				
Осмолярність (мОсм/кг)	290±30	280	289	291	286	290	288				
Вміст водюти титруванням по Кару-Фішлеру (% мас./мас.)	NMT 1.5	0.77	0.40	0.58	0.67	0.78	0.86				
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	21.3-24.7 мг/флакон 92.5-107.5% номінальна кількість	23.6 102.6	23.6 102.6	23.4 101.7	23.5 102.2	23.4 101.7	23.2 101.0				

Фіг. 29



Дані по стабільності в умовах "прискореного зберігання", CNS 7056 для ліскайб, 23 мг (партія P02308)											
Назва продукту: CNS 7056					Контейнер: тип 1, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутиллатексу і алюмінієве обмотування						
Партія: P02308					Партія субстанції лікарського препарату: 11084						
					Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість						
Тест	Критерій відповідності	Час (місяці)									
		Вологість									
		0	1	3	6	9	12				
Концентрація відношення (мг/мл)	4.5 - 5.5	4.9	5.2	5.0	5.0	5.1	5.1				
Вмісткі складу (мг/мл)											
CNS7054X											
RRT 0.67	NMT 1.5%	0.07	0.12	0.20	0.32	0.41	0.54				
RRT 0.71	NMT 0.4%	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03				
RRT 0.92	NMT 0.4%	0.06	0.07	0.05	0.06	0.05	0.05				
RRT 0.96	NMT 0.4%	0.12	0.12	0.12	0.11	0.12	0.12				
RRT 1.31	NMT 0.4%	0.12	0.03	0.10	0.05	0.10	0.09				
RRT 1.80	NMT 0.4%	0.25	0.27	0.27	0.28	0.29	0.29				
У цілому	NMT 0.4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03	<LOQ	<LOQ				
Хіральний (%R)	NMT 2.0%	0.65	0.64	0.78	0.88	1.00	1.12				
	NMT 0.5%	0.26	0.27	0.27	0.27	---	0.27				
Стерильність	Відповідає	---									---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

<

--- = Не проводили.

Фіг. 30

Дані по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для ін'єкцій, 25mg (партія 025CNS27)											
Назва продукту: CNS 7056			Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обв'язування								
Партія: 025CNS27			Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5								
			Умови зберігання: 25°C/60% відносної вологості								
Тест	Критерій відповідності	Твердження	Час (місяці)								
			0	1	2	3	6	9	12	18	
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Опис	Нерозшпалена	Біла ліофілізована твирда маса із усуханням	Як спочатку							
		Розшпалена	Біла ліофілізована твирда маса із усуханням, Видови 2 різних шарів	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку		Біла ліофілізована твирда маса із усуханням	
Повнота розчинення	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок		Основи частини твирдой маси розчинялася швидко. Окремі розчини були прозорими, безбарвними і не містили видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	
		Нерозшпалена	<1	<1				<1 <sup>a</sup>	<1	<1 <sup>a</sup>	
Час до відновлення (хв.)	NMT 2 хв.	Розшпалена	<1	<1	<1	<1	<1		<1		
		Нерозшпалена	3.1					3.1 <sup>a</sup>	3.1	3.2 <sup>a</sup>	
pH при відновленні	2.9 - 3.5	Нерозшпалена	3.2	3.1	3.2	3.1	3.2		3.1		
		Розшпалена									

Фіг. 31

Дані про стабільність при тривалому зберіганні, CNS 7056 для пігул/піл 25 мг (партия 025CNS27)												
Назва продукту: CNS 7056			Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обгортання									
Партия: 025CNS27			Партия субстанції лікарського препарату: SOL12621/5									
			Умови зберігання: 25°C/60% відносна вологість									
Тест	Критерій відповідності	Тверда форма	Час (місяці)									
			0	1	2	3	6	9	12	IS		
Вміст дозної форми Кіару-Фіпору (%, мг/флак.)	NMT 1.5	Нерозщеплена	0.36	0.31	—	—	—	0.79 <sup>a</sup>	0.76	0.62 <sup>a</sup>		
		Розщеплена	0.83	0.78	0.86	0.87	0.87	—	—	—		
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакони)	23.1-26.9 мг/флакони	Нерозщеплена	24.6	25.0	24.7	24.4	24.7	24.8	25.0	25.0		
	92.5-107.5% номінальна кількість		98.5	100.0	98.7	97.6	98.7	99.2	100.0	100.0		
Концентрація при розчиненні (мг/флак.)	4.5 - 5.5	Нерозщеплена	4.6	—	—	4.6	4.7	4.8	4.8	4.7		
Біологічна еквівалентність (% площі): CNS 7054X												
	NMT 1.5%	Нерозщеплена	1.08	1.09	—	—	—	—	—	—		
	NMT 0.4%		0.09	0.09	—	—	—	—	—	—		
	NMT 0.4%		0.12	0.13	—	—	—	—	—	—		
	NMT 0.4%		0.07	0.08	—	—	—	—	—	—		
NMT 1.31			0.22	0.24	—	—	—	—	—			
У цілому	NMT 2.0%		1.58	1.628	—	—	—	—	—	—		

Фіг. 32

Дано по стабільності при тривалому зберіганні, CNS 7056 для тієї ж, 25 мг (партия 025CNS27)										
Назва продукту: CNS 7056		Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилкаучуку і алюмінієве обкрутання								
Партия: 025CNS27		Партия субстанції лікарського препарату: SOL12621/5								
		Умови зберігання: 25°C/60% відносної вологості								
Тест	Критерій відповідності	Тверда форма	Час (місяці)							
			0	1	2	3	6	9	12	18
Витяжки сполучення (% площі):		Розшележеність	1.08	1.09	1.12	1.14	1.15	1.20	1.20	1.16
			0.09	0.09	0.11	0.08	0.09	0.08	0.10	0.10
			0.12	0.13	0.20	0.12	0.14	0.12	0.12	0.13
			0.07	0.08	e	0.09	0.09	d	d	<0.05
			0.22	0.23	0.24	0.24	0.24	0.23	0.24	0.24
У цілому			1.58	1.62	1.67	1.67	1.71	1.63	1.66	1.63
Хіральний (%R)	NMT 0.5% R-енантіомер	Перошпелення	0.16	0.16		0.12	0.15	0.15	0.15	0.16

a - Витяжки для різних парій тіла в 9 і 11 флаконів.  
b - На 39 і 78 тижнях було невідомо, наскільки вплив у флаконах, які використовували для аналізу, не розшележено або розшележено.  
c - Піки при RRT 0.93 і 0.94 не розшележені, загальна площа залишається тієї ж.  
d - Пік при RRT 0.94 не піддається під піка CNS 7056.  
e - Не проведено.

Фіг. 33

Дані про стабільність в умовах "прискореного старіння", CNS 7056 для віскі, 25 мл (партия 025CNS27)											
Назва продукту: CNS 7056			Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробка із бромбутилатурунку і алюмінієве обгортання								
Партия: 025CNS27			Партия субстанції лікарського препарату: SOL12621/5								
Тест			Час (місяці)								
Критерії відповідності			Умова зберігання: 40°C/75% відносна вологість								
Тверда маса			0	1	2	3	6	9	12		
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту	Регістрація	Нерозщеплена	Біла ліофілізована тверда маса з усаханням	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
		Розщеплена	Біла ліофілізована тверда маса із усаханням. Видні 2 різних шари	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Біла ліофілізована тверда маса із усаханням	Як спочатку
Повнота розчинення	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Нерозщеплена	Основа частини твердої маси розчинялася повільно. Отриманий розчин був прозорим, безбарвним і не містив видимих частинок	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку	Як спочатку
		Нерозщеплена	<1	<1				<1		<1 <sup>a</sup>	
Час до відновлення (хв.)	NMT 2 хв.	Розщеплена	<1	<1	<1	<1	<1				
		Розщеплена	3.1	3.2	—						
pH при відновленні	2.9-3.5	Нерозщеплена	3.2	3.1	3.3	3.1	3.2	3.1 <sup>a</sup>		3.1 <sup>a</sup>	
		Розщеплена	3.2	3.1	3.3	3.1	3.2	3.1 <sup>a</sup>		3.1 <sup>a</sup>	

Фіг. 34

Дані по стабільності в умовах "прискореного зберігання", CNS 7056 для ігітний, 25 мг (партия 025CNS27)											
Назва продукту: CNS 7056			Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл; пробка із бромбутилкауучуку і алюмінієве обкатування			Партия субстанції лікарського препарату: SOL13621/5					
Партия: 025CNS27			Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість			Час (місяці)					
Тест	Критерій відповідності	Тверда мова	0	1	2	3	6	9	12		
Вміст вологи вологи Кару-Фейсеру (%)	NMT 1.5	Нерозпелена	0.36	0.47				1.24 <sup>1</sup>	0.82		
		Розпелена	0.83	1.18	1.00	0.78	1.11				
		Нерозпелена	24.6	24.6	24.4	24.1	24.6	24.3	24.6		
Вміст CNS 7056 у флаконі (мг/флакон)	23.1-26.9 мг/флакон	Нерозпелена	98.5	98.4	97.5	96.4	98.3	97.0	98.4		
	92.5-107.5% номінальної кількості										

Фіг. 35



Дані по стабільності в умовах "прискореного старіння" - CNS 7056 для ін'єкцій, 25 мг (партія 025CNS27)										
Назва продукту: CNS 7056		Контейнер: тип I, скляні флакони місткістю 20 мл, пробий із бромбутилкаучуку і алюмінієве обкатування								
Партія: 025CNS27		Умови зберігання: 40°C/75% відносна вологість			Партія субстанції лікарського препарату: SOL12621/5					
Тест	Критерій відновливості	Тверда маса	Час (місяці)							
			0	1	2	3	6	9	12	
Концентрація при відновленні (мг/мл)	4.5-5.5	Нерозпелена	4.6	4.6	4.5	4.6	4.6	4.9	b	
Витрати сполуки (% площі): CNS 7054X	NMT 1.5%	Нерозпелена	1.08	1.15	—	—	—	c1	—	
	RRT 0.68	Нерозпелена	0.09	0.09	—	—	—	c3	—	
	RRT 0.93		0.12	0.13	—	—	—	c3	—	
	RRT 0.94		0.07	0.08	—	—	—	c3	—	
	RRT 1.31		0.22	0.24	—	—	—	c3	—	
У цілому		1.58	1.67	—	—	—	a	—		
Витрати сполуки (% площі): CNS7054X	NMT 1.5%	Розпелена	1.08	1.15	1.24	1.25	1.36	1.40	1.51	
	KMT 0.4%		0.09	0.09	0.11	0.08	0.09	0.08	0.10	
	RRT 0.93		0.12	0.13	0.20	0.12	0.13	0.11	0.12	
	RRT 0.94		0.07	0.08	d	0.09	0.10	d	d	
	RRT 1.31		0.22	0.24	0.24	0.23	0.24	0.23	0.23	
У цілому		1.58	1.69	1.79	1.77	1.92	1.82	1.96		
Хіральний (%R)	NMT 0.5% R-енантіомер	Нерозпелена	0.16	0.16	—	0.12	0.16	0.15	0.15	

a - Невідомо, наскільки виїст флаконів для аналізу було не розпелено або розпелено

b - Не робили за рахунок короткого часу зберігання при 40°C/75% відносній вологості.

c - Невідомо, наскільки виїст флаконів для аналізу було не розпелено або розпелено; зіставили із даними по розпеленню для простоти порівняння.

d - Ціни при RRT 0.93 і 0.94 не розділилися.

— - Не проводили.

Фіг. 36

Тест (специфікація на випуск і специфікація на строк придатності)	Метод	Результати	
		25°C/60% відносна вологість	
Зовнішній вигляд ліофілізованого продукту (тверда маса від білого до не зовсім білого кольору)	C/TE/8257	У всіх флаконах не зовсім біла тверда маса	
Повнота розчинення (при відновленні) (прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок) Час до відновлення (NMT 2 хв.)	USP<641>	У всіх флаконах - прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	
Час до відновлення (NMT 2 хв.)	C/TE/8256		
Ідентичність CNS 7056B по поглинанню в УФ-світлі (максимум поглинання при 216±1 nm і 230.5±1 nm)	QC058	Флакони 1:38 сек. Флакони 2:30 сек. Середнє: 34 сек. NR	
Справжність CNS 7056B за часом утримання при ахіральній ВЕРХ (час утримання практично ідентичний референт-стандарту)	ADP104 ахіральна ВЕРХ	Час утримання практично ідентичний референт-стандарту	
Справжність CNS 7056B за часом утримання при хіральной ВЕРХ (час утримання практично ідентичний референт-стандарту)	ADP104 хіральна ВЕРХ	Час утримання практично ідентичний референт-стандарту	
Ідентичність референт-стандарту) Стерильність (відповідає)	USP<71>	Стерильний	
Невидимі частинки (≥10 мкм: ресстрація, ≥25 мкм: ресстрація)	USP<788>	≥10 мкм:40 частинок ≥25 мкм:<1 частинки	

NR: Проведення тесту не обов'язково як компонента програми по стабільності

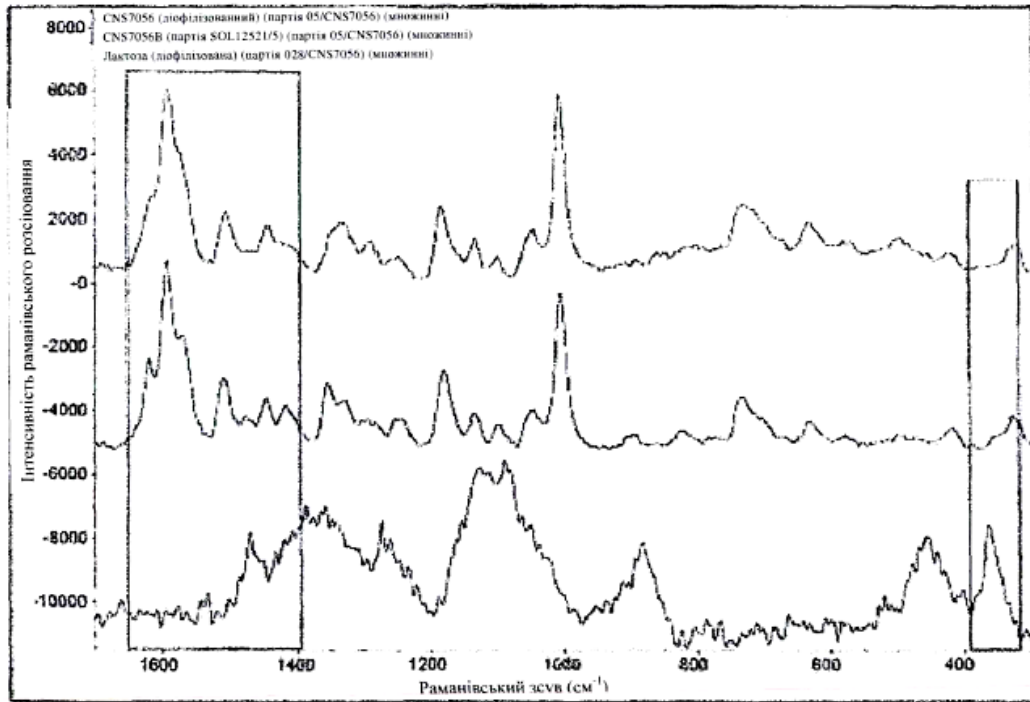
стабільності

Фіг. 37

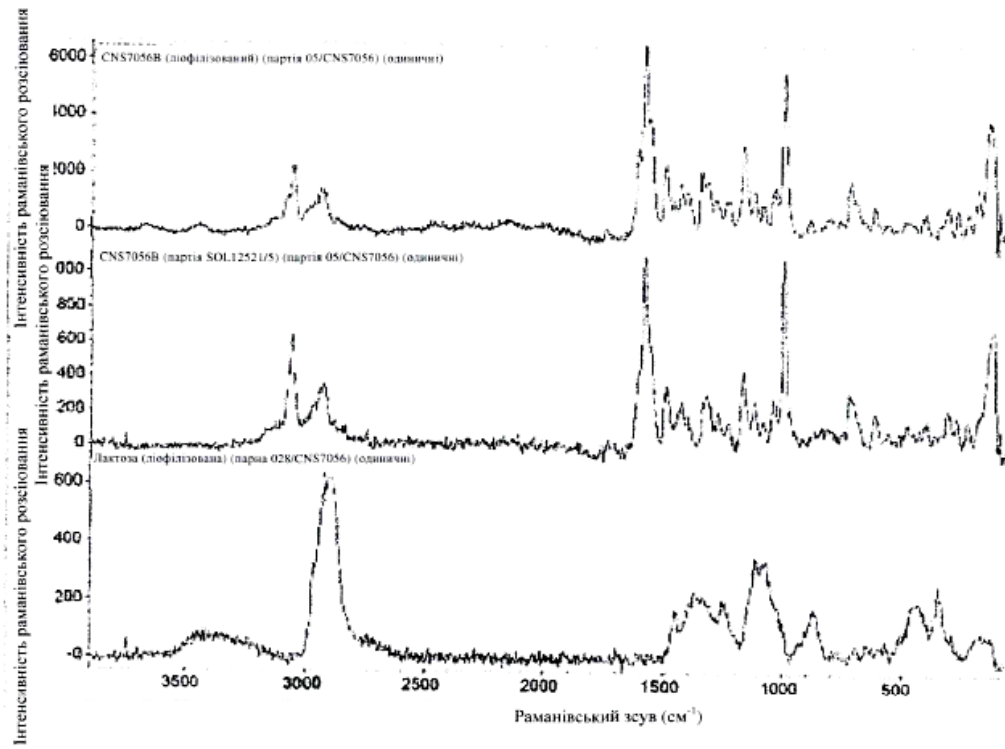
Тест	Метод	Результати	
		25°C/60% відносна вологість	
pH при відновленні (2.9-3.5)	USP<791>	Флакони 1: pH 3.13 Флакони 2: pH 3.15 Середнє: pH 3.14	
Осмослярність (290±30 мОсм/кг)	USP<785>	Флакони 1: 289 мОсм/кг Флакони 2: 287 мОсм/кг Середнє: 288 мОсм/кг	
Вміст/витягання CNS7056B у флаконі (випуск від 21.9 до 24.2 мг на флакон, 95.0-105.0% від заявленої кількості) (строк придатності від 21.3 до 24.7 мг на флакон, 92.5-107.5% від заявленої кількості)	ADP104 хіральна ВЕРХ	Флакони 1: 23.2 мг на флакон (101.1%) Флакони 2: 23.5 мг на флакон (102.2%) Середнє: 23.4 мг на флакон (101.6%)	
Хіральна чистота (випуск і строк придатності NMT 0.5% R-енантіомера)	ADP104 хіральна ВЕРХ	0.28%	
Вміст вологи титруванням по Карлу-Фішеру (випуск NMT 1.0%) (строк придатності NMT 1.5%)	ADP104 KF	Флакони 1: 0.71% Флакони 2: 0.67% Флакони 3: 0.67% Середнє: 0.68%	

NR: Примітка: проведення тесту необхідно як компонента програми по стабільності

Фіг. 38



Фіг. 39



Фіг. 40

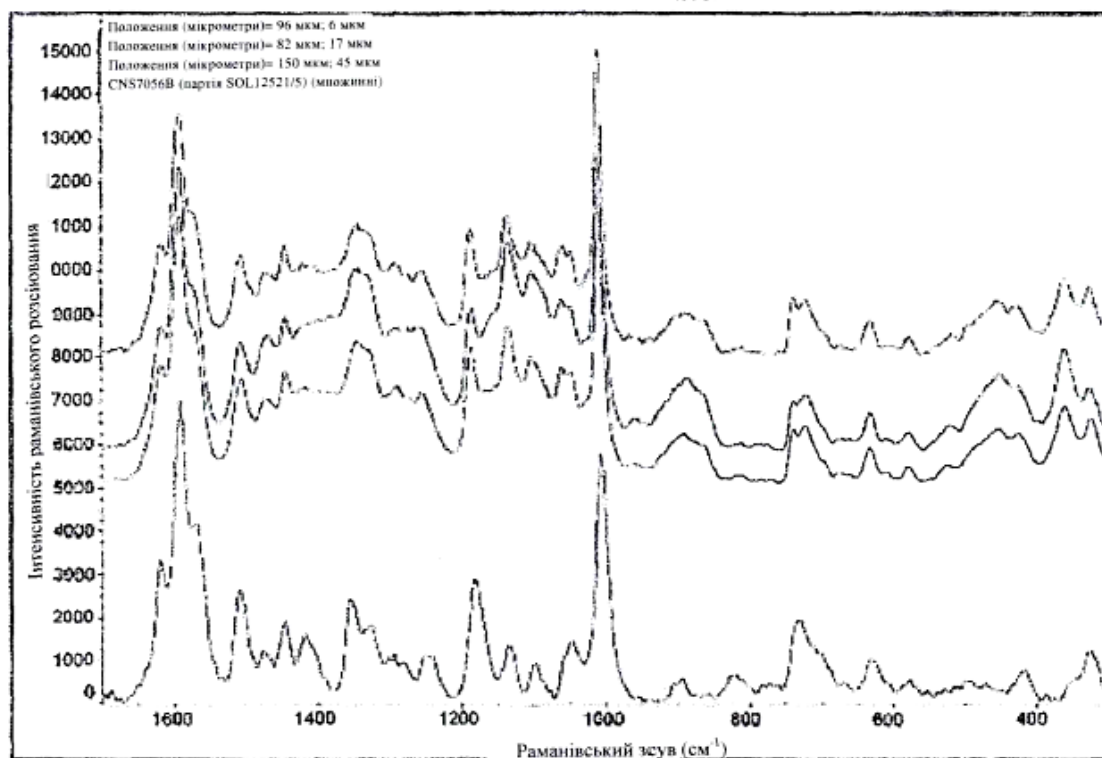


Fig. 41

Спочатку

Показники тесту	Специфікація	12PM529-8-2	12PM529-8-1	PM0237/12	12PM529-9-1
Зовнішній вигляд	Порошок від білого до не зовсім білого кольору	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок	Білий порошок
Аналіз (мг/флакон)	24.94-27.66	25.97	26.11	26.25	N/A
% аналіз	95%-105%	98.73%	99.29%	99.79%	98.75%
	2%	0.73%	0.67%	0.48%	0.97%
Загальна кількість домішок	N/A	0.43%	0.39%	0.32%	0.76%
Вміст домішок вище 0.045%					
Вміст води	1.5% мас./мас.	0.24%	2.87%	0.34%	2.98%
Час відновлення	60 сек.	38.5 сек.	30.5 сек.	34.5 сек.	-
Зовнішній вигляд після часу відновлення	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин	Прозорий блідо-жовтий розчин	Прозорий безбарвний розчин	
XRPD	Оцінити: чи присутня кристалічна речовина	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена

Fig. 42

4 тижні

Показники тесту	Специфікація	12PM529-8-2 (40°C/75% відн. вол.)	12PM529-8-2 (55°C)	PM0237/12 (40°C/75% відн. вол.)	PM0237/12 (55°C)	12PM529-9-1 (40°C/75% відн. вол.)	12PM529-9-1 (55°C)
Зовнішній вигляд	Порошок від білого до не зовсім білого кольору	Білий, сипучий порошок	Білий, сипучий порошок	Білий, несипучий порошок	Білий, несипучий порошок	Сипучий порошок не зовсім білого кольору	Ясно-сірий, сипучий порошок
Аналіз (мг/флакон)	24.94-27.66	25.64 мг/флакон	25.72 мг/флакон	25.65 мг/флакон	25.72 мг/флакон	N/A	N/A
% аналіз	95-105% 2%	102.56% 0.92%	102.88% 0.99%	102.61% 0.61%	102.88% 0.71%	95.51% 2.56%	96.25% 1.94%
Загальна кількість домішок							
Вміст домішок вище 0.045%	N/A	0.63%	0.65%	0.40%	0.53%	2.35%	1.71%
Вміст води	1.5% мас./мас.	0.25%	0.36%	0.25%	0.23%		
Час	60 сек.	42.5 сек.	35.0 сек.	35.0 сек.	37.5 сек.		
Зовнішній вигляд після часу відновлення	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, не містить видимих частинок		
XRPD	Оцінити: чи присутня кристалічна речовина	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена		

Фіг. 43

13 тижнів

Показники тесту	Специфікація	12PM529-8-2 (40°C/75% відн. вол.)	12PM529-8-1 (40W5% відн. вол.)	PM0237/12 (40°C/75% відн. вол.)	12PM529-9-1 (40°C/75% відн. вол.)
Зовнішній вигляд	Порошок від білого до не зовсім білого кольору	Білий, сипучий порошок	Білий, сипучий порошок	Білий, несипучий порошок	Сипучий порошок бежевого кольору
Аналіз (мг/флакон)	24.94-27.66	25.69 мг/флакон	23.92 мг/флакон	25.48 мг/флакон	N/A
% аналіз	95-105% 2%	102.76% 0.78%	95.67% 1.33%	101.92% 0.57%	95.35% 3.35%
Загальна кількість домішок					
Вміст домішок вище 0.045%	N/A	0.49%	0.98%	0.41%	3.08%
Вміст води	1.5% мас./мас.	0.28%	2.96%	0.28%	-
Час	60 сек.	32.5 сек.	37.5 сек.	37.5 сек.	-
Зовнішній вигляд після часу відновлення	Прозорий розчин від безбарвного до блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий дуже блідо-жовтий розчин, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	Прозорий безбарвний розчин, не містить видимих частинок	
XRPD	Оцінити: чи присутня кристалічна речовина	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена	Кристалічна речовина не виявлена	

Фіг. 44



L10R5					
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносної вологості	3 місяця при 40°C±2°C/75%±5% відносної вологості	1 місяць при 25°C±2°C/60%±5% відносної вологості	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини
Час відновлення (V=4 мл)	30 сек.	35 сек.	72 сек.	63 сек.	38 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	303 мосм/кг	-	-	-	-
Вміст води	0.29% (0.30% ; 0.28%; 0.29%)	0.69% (0.69% ; 0.64%; 0.75%)	0.89% (0.93% ; 0.86%; 0.89%)	0.56% (0.62% ; 0.51%; 0.53%)	1.02% (1.12% ; 0.98%; 0.95%)
ВЕРХ	20.4 мг/флакон 102%	20.2 мг/флакон 101%	20.1 мг/флакон 101%	20.3 мг/флакон 102%	20.2 мг/флакон 101%
Вміст/аналіз					
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.52% CNS7054X = 0.06% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.22% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.60% CNS7054X = 0.13% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.25% RRT 1.91 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.74% CNS7054X = 0.28% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.24% RRT 1.91 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.57% CNS7054X = 0.12% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.91 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.93% CNS7054X = 0.53% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.67 = 0.04% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.93 <LOQ

Фіг. 45

L10R5			
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносна вологість	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки"
Час відновлення (V=8 мл)	50 сек.	45 сек.	38 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	616 мОсм/кг	-	-
Вміст води	1.22% (1.29%; 1.16%)	0.71% (0.70%; 0.73%)	1.23% (1.71%*; 0.74%)
ВЕРХ вміст/аналіз	39.7 мг/флакон 99%	39.1 мг/флакон 98%	39.4 мг/флакон 99%
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.57% CNS7054X = 0.05% RRT 0.66 = 0.05% RRT 0.69 = 0.07% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.61% CNS7054X = 0.13% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.84% CNS7054X = 0.42% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (**)

(\*) Зразок частково розплавився (\*\*) Незначний зсув RRT, дана близька сполука повинна порівнюватися із RRT 1.92

Фіг. 46

L10R5S87					
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносною вологістю	3 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносною вологістю	1 місяць при 25°C±2°C/60%±5% відносною вологістю	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки" у деяких флаконах є тріщини тільки на невеликій частині "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки" у деяких флаконах є тріщини тільки на невеликій частині "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки" у деяких флаконах є тріщини тільки на невеликій частині "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки" у деяких флаконах є тріщини тільки на невеликій частині "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівні контури навколо "таблетки" у деяких флаконах є тріщини тільки на невеликій частині "таблетки"
Час відновлення (V=4 мл)	30 сек.	38 сек.	68 сек.	41 сек.	40 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	303 мосм/кг	-	0.92%	0.64%	-
Вміст води	0.56% (0.76% ; 0.48% ; 0.46%)	0.75% (0.78% ; 0.73% ; 0.76%)	(0.87% ; 1.07% ; 0.80%)	(0.74% ; 0.57% ; 0.61%)	1.03% (1.01% ; 1.08% ; 1.00%)
ВЕРХ	20.7 мг/флакон 104%	20.2 мг/флакон 101%	20.2 мг/флакон 101%	20.2 мг/флакон 101%	20.2 мг/флакон 101%
Вміст/аналіз	Загальний вміст близьких сполук =	Загальний вміст близьких сполук =	Загальний вміст близьких сполук =	Загальний вміст близьких сполук =	Загальний вміст близьких сполук =
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	0.55% CNS7054X = 0.06% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.92 = 0.03%	0.61% CNS7054X = 0.16% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	0.74% CNS7054X = 0.28% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.24% RRT 1.91 = 0.04%	0.57% CNS7054X = 0.12% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.31 = 0.24% RRT 1.91 = 0.03%	1.10% CNS7054X = 0.69% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.97 < LOQ(*)

(\*) Незначний зсув RRT, дана близька сполука повинна порівнюватися із RRT 1.92

Фіг. 47

L20R5 (*)					
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносної вологості	3 місяця при 40°C±2°C/75%±5% відносної вологості	1 місяць при 25°C±2°C/60%±5% відносної вологості	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня (було встановлено, що деякі "таблетки" зморщені)	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня (було встановлено, що деякі "таблетки" зморщені)	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня (було встановлено, що деякі "таблетки" зморщені)
Час відмороження (V=5 мл)	30 сек.	34 сек.	68 сек.	59 сек.	32 сек.
Зовнішній вигляд відмороженого розчину	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок (об'єкти «таблетка» була нерозчинна)
Осмотичність	—	—	—	—	—
Вміст вологи	0.22% (0.19% ; 0.23% ; 0.22%)	0.37% (0.36% ; 0.37% ; 5.40% **)	0.76% (0.44% ; 1.07% (-))	0.63% (1.01% ; 4.85% (-) ; 0.26%)	0.53% (0.52% ; 0.52% ; 0.55%)
ВЕРХ вміст/аналіз	25.5 мг/флакон 98%	26.9 мг/флакон 103%	25.8 мг/флакон 99%	25.6 мг/флакон 98%	25.6 мг/флакон 98%
ВЕРХ сума близьких сполук/досягати інформації із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.58% CNS7054X = 0.07% RRT 0.66 = 0.05% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.12% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.69% CNS7054X = 0.25% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 1.02% CNS7054X = 0.31% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.91 = 0.03% RRT 2.07 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 1.60% CNS7054X = 1.11% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.31 = 0.23% RRT 1.91 = 0.03% RRT 2.07 < LOQ	Загальний вміст близьких сполук = 1.47% CNS7054X = 1.03% RRT 0.64 = 0.03% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.97 < LOQ (*)

(\*) Флакони із клінічної партії A01P310. Флакони були вибрані після візуального огляду; (\*\*) Вміст вологи у всьох "таблетках". Даний результат не розглядається як середнє значення, оскільки два інших результати стосуються "таблеток", зовнішній вигляд яких не змінився з 0 часу; (\*\*\*) Зразок із всього "таблеткою"; (\*) Незначний зсув RRT, дану близьку сполуку слід порівнювати із RRT 1.92; (■) результат не включили в середнє значення; (■■) тільки два флакони були доступні для аналізу, в інших флаконах спостерігали успішну вміст.

Фіг. 48

L4M110R5			
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C ± 2°C/75% ± 5% відносної вологості	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини	Не зовсім біла злипла "таблетка", блискуча поверхня, у деяких флаконах є тріщини	Жовтувата воєкла "таблетка"
Час відновлення (V=4 мл)	40 сек.	25 сек.	31 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	292 мосм/кг	-	-
Вміст вологи	0.33% (0.34%; 0.33%)	0.69% (0.73%; 0.65%)	1.05% (1.10%; 1.01%)
ВЕРХ вміст/аналіз	20.6 мг/флакон 103%	20.3 мг/флакон 102%	20.2 мг/флакон 101%
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.56% CNS7054X = 0.07% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.66% CNS7054X = 0.20% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.04% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 1.33% RRT 0.36 = 0.03% CNS7054X = 0.90% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.05% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (*)

L4M110R10			
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C ± 2°C/75% ± 5% відносної вологості	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівний контур нашкодо "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", нерівний контур нашкодо "таблетки"	Жовтувата воєкла "таблетка"
Час відновлення (V=8 мл)	50 сек.	81 сек.	65 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин біло-жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	596 мосм/кг	-	-
Вміст вологи	0.53% (0.54%; 0.52%)	0.95% (0.79%; 1.12%)	0.98% (0.95%; 1.01%)
ВЕРХ вміст/аналіз	41.0 мг/флакон 103%	40.1 мг/флакон 100%	39.7 мг/флакон 99%
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.55% CNS7054X = 0.06% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.12% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.61% CNS7054X = 0.16% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.06% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 < LOQ	Загальний вміст близьких сполук = 1.34% RRT 0.34 = 0.03% RRT 0.36 = 0.03% CNS7054X = 0.88% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.06% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (*)

Фіг. 49

L2M110R5

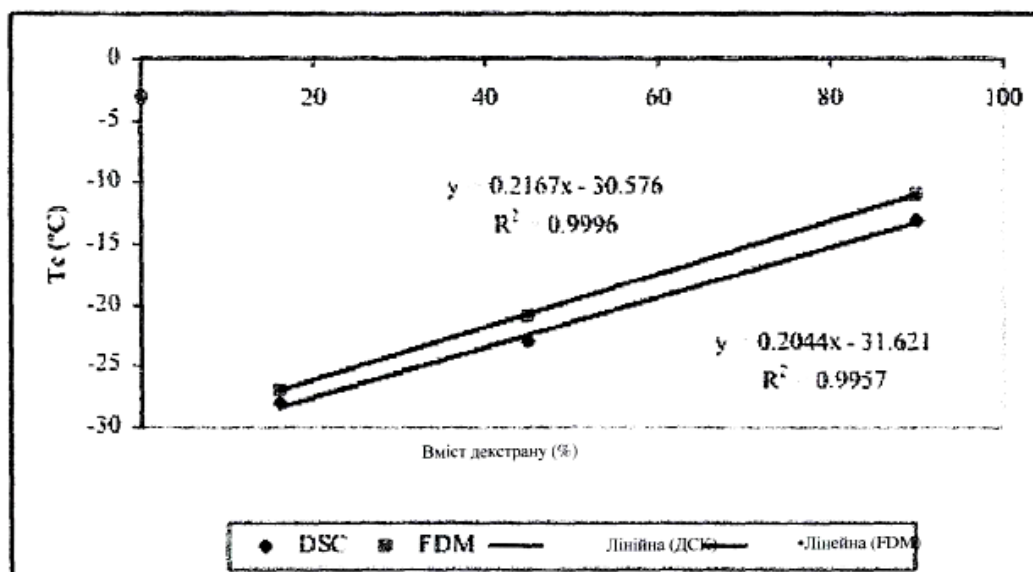
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносної вологості	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла злипла "таблетка", поверхня менш блискуча, чому в інших композиціях, у деяких флаконах нерівний контур навколо "таблетки"	Не зовсім біла злипла "таблетка", також зморщена, у деяких флаконах нерівний контур навколо "таблетки", поверхня менше блискуча, ніж в інших композиціях	Жовтувата всохла "таблетка"
Час відновлення (V=4 мл)	50 сек.	43 сек.	45 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо- жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	329 мГ/флакон	-	-
Вміст води	0.34% (0.31%; 0.36%)	0.78% (0.82%; 0.73%)	0.83% (0.73%; 0.92%)
ВЕРХ вміст/аналіз	20.5 мГ/флакон 103%	20.2 мГ/флакон 101%	19.9 мГ/флакон 100%
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.58% CNS7054X = 0.08% RRT 0.66 = 0.05% RRT 0.69 = 0.06% RRT 0.92 = 0.13% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 0.68% CNS7054X = 0.22% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.23% RRT 1.92 = 0.03%	Загальний вміст близьких сполук = 1.76% RRT 0.34 = 0.05% RRT 0.36 = 0.05% CNS7054X = 1.21% RRT 0.64 < LOQ RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.06% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.46 = 0.03% RRT 1.97 < LOQ (*)

Fig. 50

L2M110R10			
Тест	Час 0	1 місяць при 40°C±2°C/75%±5% відносної вологості	1 місяць при 55°C
Зовнішній вигляд ліофілізату	Не зовсім біла дилпла "таблетка", блискуча поверхня, нерівний контур навколо "таблетки", зморщена "таблетка", поверхня менш блискуча, ніж в інших композиціях	Не зовсім біла дилпла "таблетка", також зморщена, у деяких флаконах нерівний контур навколо "таблетки", поверхня менш блискуча, ніж в інших композиціях	Жовтувата всохла "таблетка"
Час відновлення (V=4 мл)	62 сек.	81 сек.	54 сек.
Зовнішній вигляд відновленого розчину	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок	Прозорий розчин блідо-жовтого кольору, не містить видимих частинок
Осмолярність	648 мосм/кг	-	-
Вміст води	1.03% (1.16%; 0.91%)	1.00% (0.92%; 1.08%)	0.95% (0.96%; 0.94%)
ВЕРХ вміст/аналіз	40.6 мг/флакон 102%	40.5 мг/флакон 101%	39.8 мг/флакон 100%
ВЕРХ сума близьких сполук/докладна інформація із близьких сполук	Загальний вміст близьких сполук = 0.58%	Загальний вміст близьких сполук = 0.72%	Загальний вміст близьких сполук = 2.23%
	CNS7054X = 0.07% RRT 0.66 = 0.04% RRT 0.69 = 0.07% RRT 0.92 = 0.12% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 = 0.03%	CNS7054X = 0.25% RRT 0.61 = 0.03% RRT 0.66 = 0.03% RRT 0.68 = 0.05% RRT 0.92 = 0.11% RRT 1.32 = 0.25% RRT 1.92 < LOQ	RRT 0.34 = 0.04% RRT 0.36 = 0.05% CNS7054X = 1.65% RRT 0.64 = 0.03% RRT 0.67 = 0.03% RRT 0.71 = 0.07% RRT 0.92 = 0.10% RRT 1.32 = 0.24% RRT 1.97 < LOQ (*)

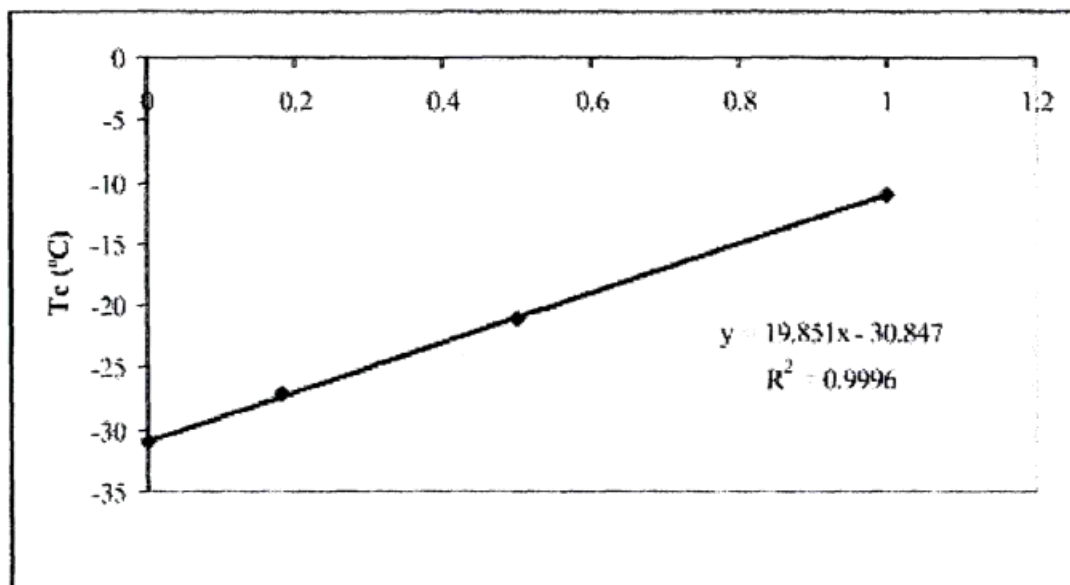
(\*) Невеликий зсув RRT, дана близька сполука повинна порівнюватися із RRT 1.92

Фіг. 51



Фіг. 52





Фіг. 53

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601