



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76802 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 31/05 (2006.01)  
A61K 31/661 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 47/18 (2006.01)  
A61K 47/20 (2006.01)  
A61K 47/22 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

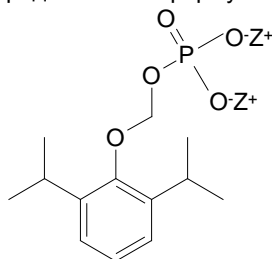
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ВОДОРОЗЧИННИХ ПРОЛІКІВ ПРОПОФолу НА ВОДНІЙ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 20040604686  
(22) 26.12.2002  
(24) 15.09.2006  
(86) PCT/US2002/041468, 26.12.2002  
(31) 60/342,755  
(32) 28.12.2001  
(33) US  
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.  
(72) Роджерз Трейсі Л., US, Уілліамсон Джеффрі А., US, Роудз Крістофер А., US  
(73) МГІ ГП, Інк., US  
(56) US 6 204 257 B1  
US 6 177 477 B1  
US 5 908 869  
(57) 1. Фармацевтичний препарат, який містить у водному носії:  
(i) терапевтично ефективну кількість сполуки, представленої формулою



де кожний Z незалежно один від одного вибирають з групи, що включає водень, іон лужного металу і амін, і  
(ii) ефективну кількість антиоксиданта.

2. Препарат за п. 1, де антиоксидант вибирають з групи, що включає моноіогліцерин, глутатіон, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію, сульфат натрію і EDTA.  
3. Препарат за п. 2, де концентрація антиоксиданта становить від ~0,1 до ~1% (ваг./об.).  
4. Препарат за п. 1, що додатково містить модифікатор тоничності.  
5. Препарат за п. 4, де модифікатор тоничності вибирають з групи, що включає хлорид натрію, гліцерин, борну кислоту, хлорид кальцію, декстрозу і хлорид калію.  
6. Препарат за п. 5, де концентрація модифікатора тоничності становить від ~0,1 до ~1% (ваг./об.).  
7. Препарат за п. 1, що додатково містить буфер.  
8. Препарат за п. 7, де буфер являє собою 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол.  
9. Фармацевтичний препарат, який містить у водному носії:  
(i) терапевтично ефективну кількість О-фосфоноксиметил-пропофолу;  
(ii) від ~0,1 до ~1% (ваг./об.) антиоксиданта, вибраного з групи, що включає моноіогліцерин, глутатіон, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію, сульфат натрію і EDTA; і  
(iii) від ~0,1 до ~1% (ваг./об.) модифікатора тоничності, вибраного з групи, що включає хлорид натрію, гліцерин, борну кислоту, хлорид кальцію, декстрозу і хлорид калію.

(13) C2

(11) 76802

(19) UA

Ця заявка, згідно з 35-м Кодексом законів США §119(e), підтверджує пріоритет тимчасової заявки США 60/342,755, зареєстрованої 28.12.2001, опис якої включений в цю заявку у вигляді посилання у всій його повноті.

Винахід стосується препаратів водорозчинних проліків пропофолу на водній основі.

Належна доставка фармацевтичного препарату в організм пацієнта надзвичайно важлива для лікування будь-яких захворювань. Проте застосування багатьох клінічних лікарських засобів із відомими біоактивними властивостями обмежене їхньою дуже низькою водорозчинністю. Внаслідок низької водорозчинності багато лікарських засобів часто доводиться виготовляти у фармацевтичних носіях, що виконують роль допоміжних розчинників, включаючи поверхнево-активні речовини. Було виявлено, що ці поверхнево-активні речовини викликають у людей тяжкі побічні ефекти, які обмежують клінічну безпечність цих лікарських засобів і, таким чином, можливість лікування кількох захворювань.

Пропофол (2,6-діізопропілфенол або DIP) являє собою низькомолекулярне похідне фенолу, яке широко застосовують у якості снодійного або седативного засобу для внутрішньовенного застосування у введенні і підтриманні наркозу або седативного ефекту у людей та тварин. Його корисні властивості у якості анестезуючого засобу включають: застосування внутрішньовенним шляхом, швидке настання і зняття наркозу, швидке виведення з організму і такий профіль побічних ефектів, що робить його переважним порівняно з іншими ін'єкційними анестезуючими засобами, такими як барбітурати.

Застосування ін'єкційних анестезуючих засобів взагалі, і, зокрема, пропофолу у введенні і підтриманні загального наркозу отримало широке визнання в області анестезії за останні 15 років. За науковими повідомленнями, внутрішньовенний наркоз пропофолом має декілька переваг перед попередніми способами, наприклад, більш прийнятне введення, оскільки пацієнтам не треба боятися масок, задусення або непереборного запаху легких анестезуючих засобів; швидке і прогнозоване відновлення після анестезії; простота регулювання глибини анестезії шляхом регулювання внутрішньовенної дози пропофолу; знижена ймовірність виникнення негативних реакцій порівняно з інгаляційними анестетиками; а також знижена дисфорія, нудота і блювання після виходу з наркозу [Padfield N.L., Introduction, History and Development, in: Padfield NL (Ed.) Ed., Total Intravenous Anesthesia, Butterworth Heinemann, Oxford 2000].

На додаток до седативної і анестезуючої дії, пропофол має ряд інших властивостей, корисних для біологічного і медичного застосування. Наприклад, описана його протиблювотна дія [McCollum JSC et al., Anesthesia 43 (1988) 239], протиепілептична дія (Chilvers C. R., Laurie P. S., Anesthesia 45 (1990) 995) і протизудна дія (Borgeat et al., Anesthesiology 76 (1992) 510). Протиблювотна і протизудна дія звичайно проявляються при субгіпнотичних дозах, тобто, при дозах, що зумовлюють

нижчі концентрації пропофолу у плазмі, ніж потрібні для седативного ефекту або для наркозу. З іншого боку, протиепілептична дія спостерігається в широкому діапазоні концентрацій у плазмі [Borgeat et al., Anesthesiology 80 (1994) 642]. Крім того, було зроблене припущення, що пропофол, завдяки його протіокислювальним властивостям у біологічних системах, може бути корисним у лікуванні запальних захворювань, зокрема, запальних захворювань з респіраторним компонентом, і у лікуванні нейронних ушкоджень, пов'язаних з нейродегенерацією або травмою. Вважається, що такі захворювання пов'язані з виробленням видів бактерій, що реагують з киснем, і тому вони піддаються лікуванню антиоксидантами [див., наприклад, патент США 6,254,853, Hendler et al.].

Пропофол звичайно виготовляють для клінічного застосування у вигляді масляної емульсії у воді. Препарат має обмежений термін придатності і виявив схильність до бактеріального або грибового забруднення, що зумовлює випадки постхірургічних інфекцій [Bennett S. N. et al., N Eng. J Med 333 (1995) 147]. Внаслідок густо-білого кольору препарату бактеріальне або грибкове забруднення не може бути виявлене простим візуальним оглядом ампули.

Пропофол не тільки має низьку водорозчинність, але також викликає біль на ділянці ін'єкції, який часто доводиться полегшувати за допомогою місцевих анестетиків [Dolin S. J., Drugs and Pharmacology, in: N. Padfield, Ed., Total Intravenous Anesthesia, Butterworth Heinemann, Oxford 2000]. Внаслідок його виготовлення у складі ліпідної емульсії, його внутрішньовенне застосування також пов'язане з небажаною гіпертригліцеридемією у пацієнтів, особливо у пацієнтів, що отримували довготривале вливання [Fulton B. і Sorkin E. M., Drugs 50 (1995) 636]. Препарат у вигляді ліпідної емульсії також створює труднощі для його спільного застосування з іншими внутрішньовенними лікарськими засобами. Будь-які фізичні зміни препарату, наприклад, зміна розміру ліпідної краплі, може привести до змін у фармакологічних властивостях лікарського засобу і викликати побічні ефекти, такі як емболія легенів.

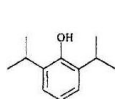
Також при застосуванні пропофолу для анестезії описана значна кількість випадків асфіксії, що є, очевидно, залежною від дози, швидкості ін'єкції і премедикації [Reves, J.G., Glass, P.S.A., Lubarsky D.A., Non-barbiturate Intravenous Anesthetics. In: R.D. Miller et al., Eds, Anesthesia. 5<sup>th</sup> Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000]. Респіраторних наслідків застосування таких доз пропофолу, що викликають наркоз, включаючи зниження дихального об'єму і асфіксію, зазнають до 83% пацієнтів [Bryson et al., Drugs 50 (1995) at 520]. Відомо також, що дози пропофолу, які викликають наркоз, спричиняють помітний гіпотензивний ефект, що є залежним від дози і концентрації в плазмі (Reves et al., вище). Гіпотензія, пов'язана з піковими рівнями в плазмі пропофолу після швидкої ін'єкції ударної дози, іноді потребує застосування керованих інфузійних насосів або розділення ударної дози наркозу на декілька менших поступово зростаючих доз. Крім того, короткий період несвідомо-

сті, зумовлений ударними дозами наркозу, робить пропофол придатним лише для коротких медичних операцій. На підставі усіх цих причин, пропофол для введення і/або підтримання наркозу звичайно повинен використовуватися у специфічному для кожного конкретного пацієнта режимі під наглядом анестезіолога, і лікарі-неанестезіологи часто вважають його непридатним для амбулаторного застосування.

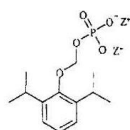
На додаток до застосування у введенні і підтриманні наркозу, пропофол успішно використовують у якості седативного засобу разом із місцевим або регіонарною анестезією у свідомих пацієнтів. Його седативні властивості також використовують у діагностичних операціях, що є дискомфортними для свідомих пацієнтів, наприклад, при колоноскопії або при візуалізуючих процедурах. Пропофол використовують у якості седативного засобу для дітей, яких піддають діагностичним візуалізуючим процедурам або променевої терапії. Одна з нещодавніх розробок стосується такого застосування пропофолу для отримання седативного ефекту, що регулюється пацієнтом. Пацієнти віддають перевагу цій методиці, і вона є ефективним способом надання седативної дії, застосовуваного анестезіологом.

Порівняно із седативними засобами, що широко застосовуються, такими як мідазолам або інші, пропофол забезпечує подібний або кращий седативний ефект, що визначають шляхом оцінки якості седативного ефекту і/або проміжку часу, коли пацієнти зазнавали необхідних рівнів седативного ефекту [див. Fulton B. and Sorkin E. M., *Drugs* 50 (1995) 636]. Швидше відновлення і подібна або менша амнезія, пов'язана з пропофолом, роблять його привабливою альтернативою іншим седативним засобам, особливо для пацієнтів, що потребують лише короткого седативного ефекту. Проте, внаслідок можливості гіперліпідемії, пов'язаної з препаратами пропофолу, що застосовуються на цей час, а також розвитку звикання до його седативних ефектів, корисність пропофолу для пацієнтів, що потребують більш тривалого ефекту, не так добре визначена. На підставі усіх цих причин, існує клінічна необхідність у водних, стабільних препаратах безпечних седативних або снодійних засобів, застосовуваних шляхом ін'єкцій або вливань.

Отримання водорозчинних і стабільних проліків пропофолу, описане у патенті США 6,204,257 Stella et al., дає можливість пристосувати їх для вирішення описаних вище проблем і дослідити фармацевтичні переваги водних проліків пропофолу при наданні і підтриманні седативного ефекту і наркозу у пацієнтів. Проліки за винаходом відрізняються від пропофолу тим, що 1-гідроксигрупу пропофолу замінюють групою фосфоноксиметильного ефіру:



Пропофол



Проліки

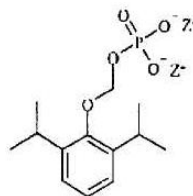
(Z = Водень, іон лужного металу або амін)

Не вдаючись в теорію, можна зробити припущення, що проліки зазнають гідролізу під дією лужних фосфатаз поверхні ендотеліальних клітин з вивільненням пропофолу.

На цей час пропофол виготовляють у вигляді масляної емульсії у воді. Наприклад, у патенті США 6,177,477 George et al. описана стерильна фармацевтична композиція пропофолу для парентерального застосування, що являє собою масляну емульсію у воді, в якій пропофол розчинений у розчиннику, що не змішується з водою, і емульгований у воді, яка містить трометамін у якості консерванта. За описом, консервант присутній у кількості, достатній для запобігання значного росту мікроорганізмів щонайменше 24 години у випадку зовнішнього забруднення. Оскільки пропофол має форму емульсії, важко і небезпечно додавати у цей склад інші засоби, тому що зміна фізичних параметрів препарату, наприклад, збільшення розміру масляної краплі, може привести до емболії легенів або інших ускладнень.

Бажано розробити стабільний при кімнатній температурі препарат водорозчинних проліків пропофолу на водній основі, зокрема, препарат, що не потребує використання потенційно токсичних допоміжних розчинників або поверхнево-активних речовин.

Винахід стосується фармацевтичних препаратів водорозчинних проліків пропофолу на водній основі. Такий фармацевтичний препарат містить у водному носії терапевтично ефективну кількість сполуки, представленої формулою I:



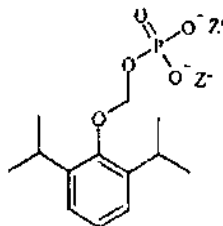
де кожний Z незалежно один від одного вибирають з групи, що включає водень, іон лужного металу і амін, а також ефективну кількість антиоксиданта. Фармацевтичний препарат також може містити інші компоненти, такі як модифікатор тоничності і/або буфер.

Відповідно до іншого варіанту здійснення винаходу, препарат на водній основі містить ефективну кількість сполуки Формули I, антиоксиданта і, можливо, буфера. Кількість сполуки Формули I, присутня у препараті, така, що його тоничність, тобто, осмотичний тиск, по суті є таким самим, як у нормальних фізіологічних рідинах.

Переважні препарати за винаходом, зокрема, є найбільш придатними для внутрішньовенних ін'єкцій. Препарати переважно є буферизованими до pH, придатної для мінімізації розкладення проліків при зберіганні. Препарати можуть бути виготовлені без використання шкідливих допоміжних розчинників або поверхнево-активних речовин і є стабільними при кімнатній температурі протягом тривалих періодів часу.

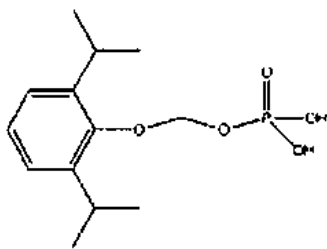
Фармацевтичні препарати за винаходом містять у водному носії терапевтично ефективну кіль-

кість водорозчинних проліків, представлених формулою I:



де кожний Z незалежно один від одного вибирають з групи, що включає водень, іон лужного металу і амін, а також ефективну кількість антиоксиданта. Препарати на водній основі також можуть містити інші компоненти, такі як модифікатор тоничності і/або буфер.

Способи синтезу похідних Формули I описані у патенті США 6,204,257 BL, опис якого включений у цю заяву у вигляді посилання у всій його повноті. Типовим прикладом сполуки Формули I є О-фосфоноксиметил-пропофол, структура якого показана нижче:



Відносна кількість проліків у препараті може варіюватися у широкому діапазоні у залежності від різноманітних факторів, включаючи, але не тільки, особливі властивості проліків, біоактивність батьківського лікарського засобу для лікування конкретного захворювання і від наміченого режиму застосування. Відносна кількість проліків у препараті найчастіше складає від -0,5 до -20% (ваг./об.), звичайно від -1 до -10%.

Будь-який фармацевтично прийнятний водний носій, такий як вода достатньо високої чистоти, може бути використаний у препаратах за винаходом.

Антиоксидант інгібує або знижує окислювальне розкладення проліків на сполуки з низькою водорозчинністю. За припущеннями, проліки перетворюються на DIP шляхом водного гідролізу або ферментативних процесів у крові. DIP, у свою чергу, перетворюється на споріднені сполуки хінон і гідрохінон шляхом окислювального процесу. Усі три речовини - DIP, хінон, і гідрохінон - мають низьку водорозчинність. Бажано мінімізувати утворення або присутність сполук із низькою водорозчинністю у препараті на водній основі, оскільки навіть при низьких концентраціях ці сполуки надають розчину жовтого кольору. З часом розчин стає мутним, і зрештою утворюються частинки.

Антиоксидант повинен бути присутній щонайменше у мінімальній кількості, яка забезпечує деяке зниження окислювального розкладення водорозчинних проліків. Конкретна максимальна

концентрація не передбачена. Концентрація антиоксиданта у водному препараті найчастіше складає від ~0,1 до ~1% (ваг./об.). Під час виробництва через розчин може пропускатися азот для зниження рівня кисню, розчиненого у препараті, що також забезпечує захист проти окислювального розкладення.

У препаратах за винаходом можуть бути використані різноманітні антиоксиданти. Конкретний антиоксидант може бути вибраний відповідно до конкретних проліків, присутніх у препараті. Необмежуючі приклади антиоксидантів включають моногіогліцерин, глутатіон, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію і сульфід натрію. ЕДТА (етилендіамінтетраоцтова кислота), комплексон металів, забезпечує захист від каталітичного окисдування фенолів.

Оскільки переважні препарати призначені для парентерального застосування, бажано виготовляти розчини таким чином, щоб їх тоничність, тобто, осмотичний тиск, був по суті таким самим, як у нормальних фізіологічних рідини, щоб уникнути здуття після введення або швидкого поглинання композиції внаслідок різниці концентрацій іонів у композиції і у фізіологічних рідини. Якщо необхідно, може бути введений модифікатор тоничності у придатній кількості, яка може бути визначена досвідченим фахівцем на основі дослідів за стандартними методиками. У випадку застосування модифікатора тоничності його кількість складає від ~0,1 до ~1% (ваг./об.). Конкретний модифікатор тоничності не є вирішальним фактором у цьому винаході. Необмежуючі приклади придатних модифікаторів тоничності включають хлорид натрію, гліцерин, борну кислоту, хлорид кальцію, декстрозу і хлорид калію.

pH препарату переважно підтримують на рівні, що забезпечує довготривалу стабільність препарату при кімнатній температурі. У більшості випадків придатна pH складає від ~7 до ~10, переважно щонайменше близько 8,5. Розчин може бути буферизований із використанням стандартного буфера, ефективного у діапазоні pH 7-10, наприклад, карбонатного, фосфатного, боратного або гліцинового. Один з переважних буферів являє собою трометамін (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол), відомий як TRIS. Кількість буфера, необхідна у цьому випадку, складає від ~10 до ~25ммоль.

Препарат може містити й інші компоненти. Наприклад, у випадку багатодозної пляшечки препарат може містити консервант, такий як бензиловий спирт. Препарат також може містити допоміжні розчинники, такі як поліетиленгліколь (PEG 200, PEG 400), пропіленгліколь і/або етанол. Концентрації допоміжних розчинників можуть варіюватися у широкому діапазоні, найчастіше від 0 до ~20%.

Препарати за винаходом можуть бути застосовані будь-яким придатним шляхом. Препарат для внутрішньовенних ін'єкцій можуть випускатися, наприклад, у скляних пляшечках, заздалегідь заповнених шприцах або в ампулах. Препарати можуть вводитися за допомогою стандартних розчинів розріджувачів для внутрішньовенних ін'єкцій, наприклад, D5W, нормального сольового розчину або лактованого розчину Рінгера.

Придатні дози можуть бути визначені у залежності від таких факторів, як особливі властивості проліків і тип захворювання, що підлягає лікуванню. Дози можуть складати, наприклад, від ~0,1 до ~100мг/кг ваги тіла або від ~5 до 500мг/мл. Фахівцям буде зрозуміло, що при визначенні дози повинні бути враховані численні фактори, які можуть впливати на дію лікарського засобу, включаючи вік, стать, режим харчування і фізичний стан пацієнта.

При застосуванні проліків пропофолу досвідчений анестезіолог зможе без додаткових досліджень скласти відповідну лікувальну схему для застосування препарату за цим винаходом. Дозування, спосіб і розклад застосування не мають обмежень і будуть варіюватися відповідно до конкретних показань. Препарат може бути застосований парентерально. Доза може складати, наприклад, від ~0,5 до ~10мг/кг при введенні згідно з методиками введення загального наркозу або підтримання загального наркозу. В альтернативі, препарат може бути застосований шляхом парентерального вливання, а доза може складати, наприклад, від ~2мг/кг/хвилину до 800мг/кг/хвилину при введенні згідно з методиками підтримання загального наркозу, надання і підтримання седативного ефекту при MAC (контрольованій анестезії) або надання і підтримання седативного ефекту в ICU (у відділеннях інтенсивної терапії).

#### Приклади

Наступні приклади наведені лише для ілюстрації винаходу і не повинні розглядатися як обмежуючі область винаходу, описану тут.

#### Приклад 1

Цей приклад ілюструє отримання 2% розчину О-фосфоноксиметил-пропофолу, водорозчинних проліків пропофолу. Препарат на водній основі має склад, представлений нижче у Таблиці 1.

Таблиця 1

Компонент	Концентрація
О-фосфоноксиметил-пропофол	2% (20мг/мл)
Хлорид натрію	0,4%
Монотіогліцерин	0,5%
TRIS, USP (триметамін)	20ммоль
pH	9±0,5

Хлорид натрію (28г) додали до 7л води і перемішували до розчинення. Потім додали при перемішуванні TRIS (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол) (20ммоль). Через розчин пропустили газоподібний азот. Тоді додали при перемішуванні монотіогліцерин (35г). Додали О-фосфоноксиметил-пропофол (140г) і перемішували розчин до його розчинення. Розчин профільтрували і розлили по пляшечках.

#### Приклад 2

Цей приклад ілюструє отримання 4% розчину О-фосфоноксиметил-пропофолу. Препарат на водній основі має склад, наведений нижче у Таблиці 2.

Таблиця 2

Компонент	Концентрація
О-фосфоноксиметил-пропофол	4% (40мг/мл)
Монотіогліцерин	0,25%
TRIS, USP (триметамін)	20ммоль
pH	9±0,5

TRIS (20ммоль) додали до 7л води при перемішуванні. Тоді через розчин пропустили газоподібний азот. Тоді додали при перемішуванні монотіогліцерин (17,5г). Додали О-фосфоноксиметил-пропофол (280г) і перемішували розчин до його розчинення. Розчин профільтрували і розлили по пляшечках.

#### Приклад 3

Цей приклад ілюструє отримання 2% розчину О-фосфоноксиметил-пропофолу зі складом, наведеним нижче у Таблиці 3.

Таблиця 3

Компонент	Концентрація
О-фосфоноксиметил-пропофол	2% (20мг/мл)
Хлорид натрію	0,4%
Монотіогліцерин	0,5%
Карбонатний буфер	20ммоль
pH	9±0,5

Хлорид натрію (28г) додали до 7л води і перемішували до розчинення. Потім додали при перемішуванні карбонатний буфер (20ммоль). Тоді через розчин пропустили газоподібний азот. Додали при перемішуванні монотіогліцерин (35г). Додали О-фосфоноксиметил-пропофол (140г) і перемішували розчин до його розчинення. Розчин профільтрували і розлили по пляшечках.

#### Приклад 4

Цей приклад ілюструє отримання небуферизованого 2% розчину О-фосфоноксиметил-пропофолу зі складом, наведеним нижче у Таблиці 4.

Таблиця 4

Компонент	Концентрація
О-фосфоноксиметил-пропофол	2% (20мг/мл)
Хлорид натрію	0,4%
Монотіогліцерин	0,5%
pH	9±0,5

Хлорид натрію (28г) додали до 7л води і перемішували до розчинення. Тоді через розчин пропустили газоподібний азот. Додали при перемішуванні монотіогліцерин (35г). Додали О-фосфоноксиметил-пропофол (140г) і перемішували розчин до його розчинення. Розчин профільтрували і розлили по пляшечках.

#### Приклад 5

Цей приклад ілюструє отримання 2% розчину О-фосфоноксиметил-пропофолу з використанням 0,1% сульфату натрію у якості антиоксиданта. Препарат на водній основі має склад, наведений нижче у Таблиці 5.

Таблиця 5

Компонент	Концентрація
О-фосфоноксиметил-пропофол	2% (20мг/мл)
Хлорид натрію	0,4%
Сульфід натрію	0,1%
TRIS, USP (трометамін)	20ммоль
РН	9±0,5

Хлорид натрію (28г) додали до 7л води і перемішували до розчинення. Потім додали при перемішуванні TRIS (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол) (20ммоль). Тоді через розчин пропус-

тили газоподібний азот. Додали при перемішуванні сульфід натрію (7г). Додали О-фосфоноксиметил-пропофол (140г) перемішували розчин до його розчинення. Розчин профільтрували і розлили по пляшечках.

Хоча були описані і проілюстровані лише окремі варіанти здійснення винаходу, слід розуміти, що цей винахід не обмежений ними, оскільки фахівцям буде очевидна можливість проведення різноманітних модифікацій. Ця заявка включає всі модифікації у межах області винаходу, описаної у формулі винаходу.