

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45423

(13) C2

**(51) 6 A61K47/02, 47/12, 31/192, 31/085,
A61P7/02**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ**

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

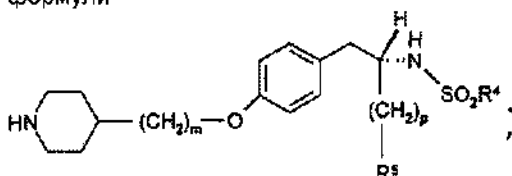
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ТА СПОСОБИ ІНГІБУВАННЯ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТАКОЇ КОМПОЗИЦІЇ

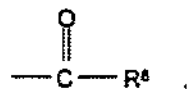
1

2

(21) 98042034
(22) 23 10 1996
(24) 15 04 2002
(86) PCT/US96/17193, 23 10 1996
(31) 60/005 907
(32) 27 10 1995
(33) US
(31) 9603721 3
(32) 22 02 1996
(33) GB
(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р
(72) Джелотт Карл М., US
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК., US
(56) Ruoslahti et al / New Perspectives in Cell adhesion// Science – 238 – 1987 – Р 491-497 US, 5,292,756, 08 03 1994
(57) 1 Фармацевтична композиція для внутрішньовенного введення пацієнту, що містить а) фармацевтичне ефективну кількість сполуки формули



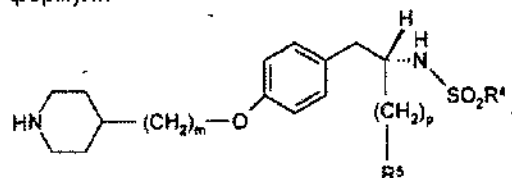
де R^4 означає
арил,
 C_{1-10} -алкіл чи
 C_{1-10} -арипалкіл,
 R^5 означає



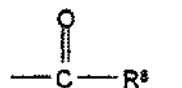
де R⁸ означає гідрокси чи C₁₋₁₀-алкілокси, р дорівнює нулю чи одиниці, і m дорівнює цілому числу від двох до шести, та його фармацевтично прийнятних солей, б) фармацевтично прийнятну кількість цитратного буфера, ефективну для забезпечення фармацевтично прийнятного pH, і в) фармацевтично прийнятну кількість агента для регулювання тоничності, ефективну для перетворення композиції на, по суті, ізотонічну з осмотичним тиском біологічної системи пацієнта

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що вона є фармацевтично прийнятною для внутрішньочерепного введення, де R⁸ означає гідрокси чи C₁₋₁₀-алкілокси, р дорівнює нулю чи одиниці, і m дорівнює цілому числу від двох до шести, та його фармацевтично прийнятних солей, б) фармацевтично прийнятну кількість цитратного буфера, ефективну для забезпечення фармацевтично прийнятного pH, і в) фармацевтично прийнятну кількість агента для регулювання тоничності, ефективну для перетворення композиції на, по суті, ізотонічну з осмотичним тиском біологічної системи пацієнта

а) фармацевтично ефективну кількість сполуки формули

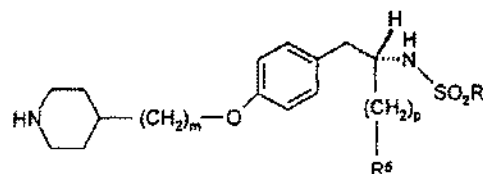


де R^4 означає арил
 C_{1-10} -алкіл чи
 C_{1-10} -арилалкіл,
 R^5 означає

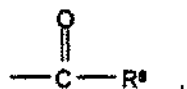


де R^8 означає гідрокси чи C_{1-10} -алкілокси, р дорівнює нулю чи одиниці і m дорівнює цілому числу від двох до шести, та його фармацевтично прийнятних солей, б) фармацевтично прийнятну кількість нитратного буфера, ефективну для забезпечення фармацевтично прийнятного pH приблизно від 5 до 7, і в) приблизно 50-500 міліосмолів агента для регулювання тонічності

3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить приблизно 0.01-0.5 мг/мл сполуки формули



де R^4 означає арил,
 C_{1-10} -алкіл чи
 C_{1-10} арилалкіл,
 R^5 означає



де R^8 означає гідрокси чи C_{10} -алкілокси,
 r дорівнює нулю чи одиниці і
 m дорівнює цілому числу від двох до шести

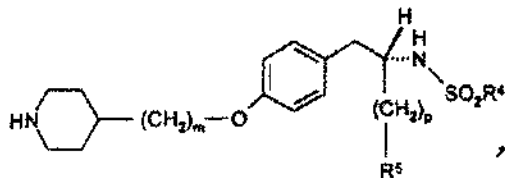
C2

(11) 45423

UA
[19]

та його фармацевтичне прийнятних солей приблизно 2-100 мМ нітратного буфера, приблизно 50-500 міліосмолів агента для регулювання тоничності та воду

4 Композиція за п 3, яка відрізняється тим, що містить приблизно 0,01-0,5 мг/мл сполуки формули



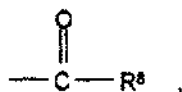
де R^4 означає

арил,

C_{1-10} -алкил чи

C_{1-10} -арипалкил,

R^5 означає



де R^6 означає гідрокси чи C_{1-10} -алкілокси,

р дорівнює нулю чи одиниці і

п дорівнює цілому числу від двох до шести, та його фармацевтичне прийнятних солей приблизно 2-20 мМ цитратного буфера, приблизно 280 міліосмолів агента для регулювання тоничності та воду

5 Фармацевтична композиція за п 4, яка відрізняється тим, що зазначена сполука є 2-5-(н-

бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси)феніл]пропіоновою кислотою,

6 Фармацевтична композиція за п 5, яка відрізняється тим, що кількість 2-8-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси)феніл]пропіонової кислоти становить приблизно від 0,05 до, приблизно, 0,25 мг/мл, а кількість нітратного буфера становить приблизно 2-20 мМ

7 Фармацевтична композиція за п 6, яка відрізняється тим, що кількість 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси)феніл]пропіонової кислоти становить приблизно 0,25 мг/мл, кількість цитратного буфера становить приблизно 10 мМ, кількість агента для регулювання тоничності становить приблизно 280 міліосмолів і рН дорівнює приблизно 6

8 Спосіб інгібування агрегації тромбоцитів у ссавця, який включає внутрішньовенне введення ссавцю фармацевтично ефективною кількості композиції за п 1

9 Спосіб за п 8, який відрізняється тим, що ссавцем є людина

10 Спосіб інгібування агрегації тромбоцитів у ссавця, який включає внутрішньовенне введення ссавцю фармацевтично ефективною кількості композиції за п 7

11 Спосіб за п 10, який відрізняється тим, що ссавцем є людина

Даний винахід стосується композицій для інгібування зв'язування фібриногену з тромбоцитами і інгібування агрегації тромбоцитів за допомогою зв'язування антагоністів фібриногенового рецептора з фібриногеновим рецепторним сайтом IIb/IIIa

Фібриноген є глікопротеїном, що присутній у плазмі крові, який бере участь у агрегації тромбоцитів та утворенні фібрину. Тромбоцити є подібними до клітин без'ядерними фрагментами, що виявляються у крові усіх ссавців, які також беруть участь у згортанні крові. Відомо, що взаємодія фібриногену з рецепторним сайтом IIb/IIIa є суттєвою для нормальної функції тромбоцитів.

Коли кровоносна судина пошкоджується при травмі чи в результаті іншої причини тромбоцити прилипають до зруйнованої субендотеліальної поверхні. Прилипли тромбоцити потім вивільняють біологічно активні складові і з'єднуються. Агрегація ініціюється зв'язуванням агоністів, таких як тромбін, епінефрин чи АДФ, зі специфічними мембранними рецепторами тромбоцитів. Стимуляція за допомогою агоністів призводить, в результаті, до оголення патентних фібриногенових рецепторів на поверхні тромбоцитів і зв'язуванню фібриногену з комплексом глікопротеїну і рецептора IIb/IIIa .

Відомо багато сполук чи пептидні аналоги, які, як вважають, інгібують агрегацію тромбоцитів за допомогою інгібування зв'язування тромбоцитів фібриногеном. Duggan et al патент США 5292756,

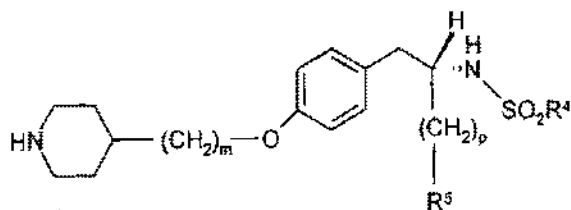
описують сульфонамідні антагоністи фібриногенового рецептора, які корисні для попередження та лікування захворювань, спричинених тромбоутворенням. У лікарняних умовах, коли бажано введення таких сполук їх можна вводять внутрішньовенно (болюс чи інфузія), інтраперитонеально, підшкірно чи внутрішньом'язово причому використовують усі форми, добре відомі середнім фахівцям у галузі фармації. Сполуки можуть бути призначені пацієнтам, коли бажано попередження тромбозу за допомогою інгібування зв'язування фібриногену з комплексом мембранного глікопротеїну тромбоцитів і рецептора IIb/IIIa . Вони корисні при операціях на периферичних артеріях (артеріальні трансплантати, каротидна ендартеректомія), і при серцево-судинних операціях, коли маніпуляція з артеріями та органами, та/або взаємодія тромбоцитів зі штучно створеними поверхнями, призводить до агрегації та витрачання тромбоцитів.

Композиції за даним винаходом є безпечними, стійкими при зберіганні розчинами для внутрішньовенного введення які корисні, зокрема, для введення інгібіторів агрегації тромбоцитів пацієнтам, що потребують такого інгібування.

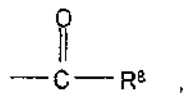
Стислий опис суті винаходу

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить

а) фармацевтичне ефективну кількість сполуки (яка називається також «активний інгредієнт») формули



де R^4 позначає
арил,
 C_{1-10} -алкіл, чи
 C_{1-10} -арипалкіл,
 R^5 позначає



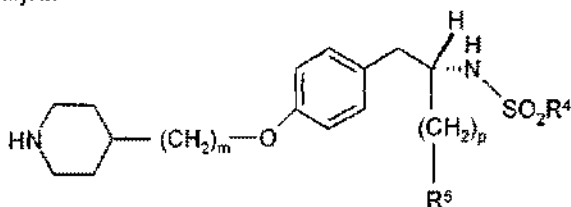
де R^8 позначає гідрокси чи C_{1-10} -алкілокси,
р дорівнює нулю чи одиниці, і
m є цілим числом від двох до шести,
та його фармацевтичне прийнятні солей,

б) фармацевтичне прийнятну кількість цитратного буфера ефективну, наприклад для забезпечення pH приблизно від 5 до 7, і

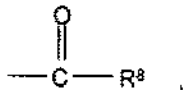
в) фармацевтичне прийнятну кількість агента для регулювання тоничності, ефективну для перетворення суміші по суті на ізотонічний з осмотичним тиском біологічної системи пацієнта

Композиція, по суті, вільна від фосфатного буфера. Термін «по суті, вільна» означає, що кількість фосфату така, що не дає фармацевтичне значимої буферизуючої дії на pH. Таку кількість можуть легко встановити фахівці у цій галузі техніки, які знають склад, до якого треба ввести буфер, та фармацевтичне прийнятний pH такого складу.

У одному з своїх класів композиції містять фармацевтичне ефективну кількість сполуки формули



де R^4 позначає
арил,
 C_{1-10} -алкіл, чи
 C_{1-10} -арипалкіл,
 R^5 позначає



де R^8 позначає гідрокси чи C_{1-10} -алкілокси,
р дорівнює нулю чи одиниці, і
m є цілим числом від двох до шести,
та його фармацевтично прийнятної солі,

кількість цитратного буфера, ефективну для придання pH приблизно від 5,8 до 6,2 і приблизно 50 - 500 мільюмолів агента для регулювання тоничності

У підкласі таких композицій кількість активного лікарського засобу становить 0,01 - 0,5 мг/мл, кількість цитратного буфера становить від 2 до 100 мМ, а кількість агента для регулювання тонич-

ності становить приблизно 50 - 500 мільюмолів. У групі цього підкласу кількість цитратного буфера становить приблизно 2 - 20 мМ, а кількість агента для регулювання тоничності - приблизно 290 мільюмолів. Концентрація активного інгредієнта композиції становить еквівалентну кількість безводної вільної основи сполуки, яка присутня у розчині.

У підгрупі цієї групи зазначена сполука є 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)пропіоновою кислотою]

У сімействі цієї підгрупи кількість 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)пропіонової кислоти становить приблизно від 0,05 до 0,25 мг/мл, кількість цитратного буфера становить приблизно 2 - 20 мМ, і кількість агента для регулювання тоничності становить приблизно 290 мільюмолів.

У конкретному прикладі цього сімейства кількість 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)пропіонової кислоти становить приблизно 0,25 мг/мл, кількість цитратного буфера становить приблизно 10 мМ, і кількість агента для регулювання тоничності становить приблизно 290 мільюмолів, а pH дорівнює приблизно 6.

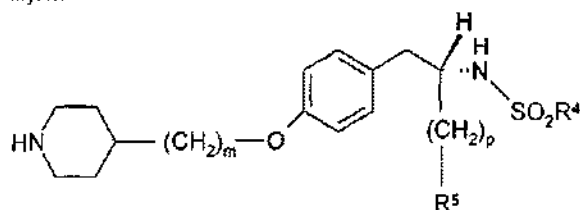
Даний винахід також включає спосіб інгібування агрегації тромбоцитів у ссавця, наприклад, людини, який включає внутрішньовенне введення ссавцю фармацевтичне ефективної кількості композиції за винаходом.

У конкретному варіанті здійснення цього способу ссавця лікують композицією, яка містить 2-3-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)пропіоновою кислотою] у кількості приблизно 0,25 мг/мл, цитратний буфер у кількості приблизно 10 мМ, і агент для регулювання тоничності у кількості приблизно 290 мільюмолів, з pH приблизно 6.

Суміші за винаходом забезпечують фармацевтичним композиціям підвищену фізичну та хімічну стійкість. Однією із переваг такої стійкості є тривалий строк зберігання готового фармацевтичного препарату. Цитратні композиції активного інгредієнта є стійкими протягом більш 18 місяців тоді як фосфатні суміші з тим же активним інгредієнтом є нестійкими. Відзначено, наприклад, що через 24 місяці фосфатні композиції містять видимі частинки, наприклад, частинки з розміром більше 50 мкм. Тривалий строк зберігання фармацевтичного препарату дає значні економічні вигоди.

Іншою перевагою композицій за винаходом є більша безпека готового фармацевтичного препарату. Нестійкість готового препарату внаслідок тривалого зберігання проявляється утворенням нерозчинних частинок, які становлять потенційну небезпеку двох типів: небезпека влучення нерозчинних частинок до вени пацієнта і небезпека закупорювання прохідного фільтра нерозчинними частинками під час внутрішньовенного введення фармацевтичного засобу. Прозорість рідин для внутрішньовенного введення при введенні у лікарні є важливою властивістю готового препарату. Відсутність частинок речовини набуває важливе значення з точки зору можливої біологічної небезпеки, яка виходить від речовини у вигляді частинок.

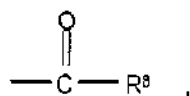
Автори знайшли, що сполуки загальної формули



де R^4 позначає

арил,
 C_{1-10} -алкіл, чи
 C_{1-10} -арилалкіл,

R^5 позначає



де R^8 позначає гідрокси чи C_{1-10} -алкілокси,
р дорівнює нулю чи одиниці, і

m є цілим числом від двох до шести,

та його фармацевтично прийнятні солі, прикладами яких є 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)-пропіонова кислота, 2-S-(бензилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)-пропіонова кислота і 2-S-(фенетилсульфоніламіно)-3-[4-(4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл)-пропіонова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі, є значно більш стійкими при зберіганні коли до їх складу для забуферення композиції вводять цитратний буфер замість фосфатного буфера. Це відкриття дивує, оскільки фахівці у галузі фармацевтичних композицій звичайно застосовують фосфатні буфери.

Забуферена цитратом композиція за даним винаходом містить кількість цитрату ефективну для забезпечення фармацевтично прийнятної рН, наприклад, для забезпечення рН навколишнього середовища в інтервалі від 5 до 7, бажано в інтервалі від 5,8 до 6,2, наприклад, біля 6. Для забезпечення фармацевтично прийнятної кількості цитратного буфера, ефективного для досягнення потрібного рН, можна використовувати відповідну кількість цитрату натрію та лимонної кислоти.

Агенти для регулювання тоничності, у тому числі хлорид натрію, застосовують для регулювання тоничності під осмотичний тиск і попередження лізису клітин крові. Ці агенти зводять до мінімуму біль і тромбоз, яких часто зазнають пацієнти при внутрішньовенному введенні фармацевтичних композицій. Кількість, що використовується, така, щоб зробити композицію ізотонічною з осмотичним тиском біологічної системи пацієнта. Виражена у осмолярних одиницях, бажана кількість агента для регулювання тоничності, придатна за даним винаходом, наприклад, хлориду натрію становить приблизно 50 - 500 мільюсмослів, більш бажано - приблизно 290 мільюсмослів. У композиціях за винаходом фармацевтично прийнятної осмолярності можна досягти шляхом введення до композиції хлориду натрію у кількості приблизно від 1,5 до 15 мг/мл бажано - приблизно 9 мг/мл. Такої осмолярності можна також домогтись при використанні маніту у кількості приблизно від 7 до 75 мг/мл, бажано - приблизно 50 мг/мл. Іншими аге-

нтами для регулювання тоничності, які можна використовувати для регулювання тоничності є але не обмежено ними декстроза та інші цукри.

Однак, склад композицій не обмежується активним інгредієнтом, цитратним буфером і агентом для регулювання тоничності, і може також включати інші фармацевтично прийнятні розріджувачі, ексципієнти чи носії. Композиції придатні для тривалого зберігання у скляних ємностях, що звичайно використовуються у фармацевтичній промисловості, наприклад, у концентрованій формі у стандартних, згідно з фармакопеею США, контейнерах із боросилікатного скла типу I.

Загалом, процедура одержання композицій за винаходом включає з'єднання різних інгредієнтів у посудині для змішування, наприклад, при кімнатній температурі. Активний інгредієнт (у формі солі чи у формі вільної основи), джерела цитратного буфера (наприклад, лимонна кислота і цитрат натрію) і агент для регулювання тоничності з'єднують, щоб одержати концентрацію активного інгредієнта приблизно від 0,01 мг/мл до 0,5 мг/мл.

За одним із методів одержання композиції до посудини для змішування вводять значну частину кінцевого продукту - воду (наприклад, приблизно 60 - 100%). Активний інгредієнт у кількості, придатній для одержання потрібної концентрації у готовому препараті, розчиняють у воді. Додають цитрат натрію і лимонну кислоту у кількостях, достатніх для одержання кінцевої концентрації цитрату приблизно від 2 до 20 мМ. Додають фармацевтично прийнятну кількість агента для регулювання тоничності. Потім додають частку води, що залишилась, для досягнення потрібної кінцевої концентрації інгредієнтів. Кількість води, яку спочатку використовують при одержанні композиції, і кількість води, що залишилась, яку додають у кінці процедури, не впливає на властивості кінцевого продукту. Ці кількості є предметом вибору для фахівців, створюючи можливість регулювати рН під час приготування композиції.

Композиції за винаходом зберігали при 5,30 та 40 °C. Через 18 місяців композиції не виявляють ознак утворення часток при вимірюванні з використанням аналізу методом непросвічуваної розривної електронної мікроскопії, описаним у Національному довіднику фармакопії США, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., (Rockville, MD) 1994, pp 1954-1957.

Концентровані состави композицій можна розвести під час введення придатним розріджувачем і одержати кінцеву концентрацію, наприклад, приблизно 0,01 мг/мл, яка підходить для перенесення до інфузійного мішка і використання пацієнтом, який потребує активного інгредієнта.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» сто-сується нетоксичних солей активного інгредієнта, які одержують, як правило, шляхом взаємодії вільної основи з придатною органічною чи неорганічною кислотою. Типовими солями є такі солі ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, кальційедат, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, пдрабамін,

пдобробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізопонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилпітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, олеат, оксалат, памаоат, пальмітат, пантотенат, фосфат дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетйодид, валерат

Активні інгредієнти, які включено до композицій за даним винаходом, є хіральними, до об'єму даного винаходу входять рацемічні суміші і окремі енантіомери загальної формули. Крім того, до об'єму даного винаходу включаються усі діастереомери сполук загальної формули, у тому числі, E-, Z-ізмери. Крім того, даний винахід охоплює гідрати, а також безводні сполуки і поліморфи загальної формули.

Термін «фармацевтично ефективна кількість» буде означати ту кількість активного інгредієнта, яка буде викликати біологічну чи медичну реакцію тканини, системи чи тварини, якої добивається дослідник чи лікар-практик.

Термін «алкіл» позначає лінійний чи розгалужений алкановий радикал, що містить 1 - 10 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил, октил та подібні радикали, лінійний чи розгалужений алкенівий радикал, що містить 2 - 10 атомів вуглецю, наприклад, пропіленіл, бутен-1-іл, ізобутеніл, пентеніл-1-іл, 2,2-метилбутен-1-іл, 3-метилбутен-1-іл, гексен-1-іл, гептен-1-іл, і октен-1-іл, і подібні радикали, або лінійний чи розгалужений алкіновий радикал, що містить 2 - 10 атомів вуглецю, наприклад, етиніл, пропініл, бутин-1-іл, бутин-2-іл, пентин-1-іл, пентин-2-іл, 3-метилбутин-1-іл, гексин-1-іл, гексин-2-іл, гексин-3-іл, 3,3-диметилбутин-1-іл, і подібні радикали.

Термін «арил» позначає 5- чи 6-членне ароматичне кільце, яке містить 0,1 чи 2 гетероатоми, обрані із атомів O, N чи S, наприклад, феніл, піридин, піримідин, імідазол, тіофен, оксазол, ізоксазол, тiazол, і їх зміно- чи галогензаміщені похідні.

Термін «алкілокси» включає будь-яку алкілну частину, де алкіл має наведене вище визначення, наприклад, метилокси, пропілокси і бутилокси.

Термін «аралкіл» включає феніларалкіл, піридилалкіл, тініларалкіл, тетразолалкіл чи оксазолалкіл. Позначення C₁₋₁₀ стосується алкільного компонента аралкільної ланки. Прикладами аріларалкілю є бензил, фторбензил, хлорбензил, фенілетил, фенілпропіл, фторфенілетил, хлорфенілетил, тінілметил, тінілетил і тінілпропіл. Прикладами алкіларілу є толуол, етилбензол, пропілбензол, метилпіридин, етилпіридин, пропілпіридин, бутілпіридин, бутенілпіридин і пентенілпіридин.

Композиції за винаходом можна вводять пацієнтам, якщо бажано попередження тромбозу за рахунок інгібрування зв'язування фібриногену з тромбоцитним мембранним комплексом глікопротеїну з рецептором IIb/IIIa. Вони корисні при операціях на периферичних артеріях (артеріальній трансплантаті, каротидній ендартеректомії) і при серцево-судинних операціях, коли маніпуляція з артеріями та органами, та/або взаємодія тромбоцитів зі штучно створеними поверхнями, призво-

дить до агрегації та витривання тромбоцитів. Агреговані тромбоцити можуть утворити тромби і тромбоемболію. Композиції за даним винаходом можна вводити хворим для попередження утворення тромбів та тромбоемболії.

Звичайно у серцево-судинній хірургії для оксигенування крові використовують штучний кровообіг. Тромбоцити прилипають до поверхонь обладнання для штучного кровообігу. Прилипання залежить від взаємодії gp IIb/IIIa на мембранах тромбоцита та фібриногену адсорбованого на поверхні апарату (Glusko et al., Amer J Physiol 252(H), 615 - 621 (1987)). Тромбоцити, що виділились зі штучних поверхонь, показують послаблену гемостатичну функцію. Композиції за винаходом можна вводити для попередження прилипання.

Інші застосування зазначених композицій включають попередження тромбоцитарного тромбозу, тромбоемболії і реоклюзії під час та після тромболітичної терапії та попередження тромбоцитарного тромбозу, тромбоемболії і реоклюзії після пластичної операції на судинах чи шунтування коронарної артерії. Їх можна також застосовувати для попередження інфаркту міокарда.

Схему приймання лікарських засобів з використанням композицій за даним винаходом обирають у відповідності до різних факторів, включаючи тип, вид, вік, вага, стать та стан здоров'я пацієнта, тяжкість стану, який лікують, спосіб введення, роботу нирок та печінки пацієнта, і конкретний активний інгредієнт, що використовується або його сіль. Лікар-куратор чи ветеринар можуть легко визначити та прописати ефективну кількість лікарського засобу, потрібну для попередження, протидії чи припинення розвитку зазначеного стану.

При внутрішньовенному введенні дози активного інгредієнта, яким надається найбільша перевага, будуть знаходитись у інтервалі приблизно від 0,01 до приблизно 0,25 мг/кг/хв при постійній швидкості інфузії, наприклад, 0,15 мг/кг/хв. Щоб ввести таку кількість активного інгредієнта, композицію за даним винаходом, що містить 0,05 мг/мл активного інгредієнта, слід вводити зі швидкістю приблизно від 0,001 до 0,005 мл/кг/хв, наприклад, 0,003 мл/кг/хв. Композиції за винаходом, що містять більш високі концентрації активних інгредієнтів, слід вводити з відповідно меншими швидкостями.

Приклад 1

Композиція 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]-пропіонової кислоти з цитратним буфером.

Фармацевтичну композицію, що містить 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]-пропіонову кислоту, цитратний буфер і хлорид натрію готують при кімнатній температурі з використанням гідрохлориду 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]-пропіонової кислоти, з таким розрахунком, щоб одержати еквівалентну концентрацію вільної основи 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]-пропіонової кислоти 0,25 мг/мл.

До стандартного фармацевтичного змішувача завантажують 800 г води. Розчиняють у воді 0,28 г гідрохлориду 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-

піперидин-4-іл)бутилокси)-феніл]пропіонової кислоти. Додають 2,7г цитрату натрію і 0,18г лимонної кислоти, щоб одержати концентрацію цитрату 10мМ. Додають 9г хлориду натрію. Потім додають 200г води, щоб одержати потрібну кінцеву концентрацію інгредієнтів. Водна композиція яку одержують в результаті, має такий склад

Інгредієнт	Кількість
2-S-(н-Бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)-бутилокси]феніл]пропіонова кислота, мг/мл	0,25
Цитратний буфер	10мМ
Хлорид натрію	9мг/мл

Композицію вказаної кінцевої концентрації зберігають у стандартному, згідно з фармакопеею США контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C. Через 18 місяців композиція не виявляє видимих часток при вимірюванні з використанням аналізу методом непрорізувальної растрової електронної мікроскопії.

Концентровану композицію перед введенням пацієнту розводять у співвідношенні 4,1 одержуючи в результаті кінцеву концентрацію 0,05мг/мл.

Приклад 2

Композиція 2-S-(бензилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти з цитратним буфером

Фармацевтичну композицію, що містить 2-3-(бензилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонову кислоту, цитратний буфер і хлорид натрію, готують при кімнатній температурі з використанням гідрохлориду 2-S-(бензилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти, з таким розрахунком, щоб одержати еквівалентну концентрацію вільної основи 2-S-(бензилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти 0,25 мг/мл.

До стандартного фармацевтичного змішувача завантажують 800г води. Розчиняють у воді 0,28г гідрохлориду 2-3-(бензилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти. Додають 2,7г цитрату натрію і 0,18г лимонної кислоти, щоб одержати концентрацію цитрату 10мМ. Додають 9г хлориду натрію. Потім додають 200г води, щоб одержати потрібну кінцеву концентрацію інгредієнтів. Водна композиція, яку одержують в результаті, має такий склад

Інгредієнт	Кількість
2-S-(Бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)-бутилокси]феніл]пропіонова кислота, мг/мл	0,25
Цитратний буфер	10мМ
Хлорид натрію	9мг/мл

Композицію вказаної кінцевої концентрації зберігають у стандартному згідно з фармакопеею США, контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C. Через 18 місяців композиція не виявляє видимих часток при вимірюванні з використанням аналізу методом непрорізувальної растрової електронної мікроскопії.

Концентровану композицію перед введенням пацієнту розводять у співвідношенні 4:1 одержую-

чи в результаті кінцеву концентрацію 0,05мг/мл.

Приклад 3

Композиція 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти з цитратним буфером

Додержуються процедури прикладу 1, за винятком того що замість 0,28г розчиняють у воді 0,05г гідрохлориду 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти.

Композицію вказаної кінцевої концентрації зберігають у стандартному, згідно з фармакопеею США контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C. Через 18 місяців композиція не виявляє видимих часток при вимірюванні з використанням аналізу методом непрорізувальної растрової електронної мікроскопії. Перед введенням пацієнту розведення не потрібне.

Приклад 4

Композиція 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти з цитратним буфером

Додержуються процедури прикладу 1, за винятком того що замість 0,28г розчиняють у воді 0,05г гідрохлориду 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти. Композицію вказаної кінцевої концентрації зберігають у стандартному, згідно з фармакопеею США, контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C. Видимих часток не виявляють. Перед введенням пацієнту потрібне розведення.

Приклад 5

Композиція 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти з цитратним буфером

Додержуються процедури прикладу 1, за винятком того, що як речовину для регулювання тисноти використовують 8г декстрози, а не хлорид натрію. Композицію вказаної кінцевої концентрації зберігають у стандартному, згідно з фармакопеею США, контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C. Видимих часток не виявляють. Перед введенням пацієнту розведення не потрібне.

Приклад 6

Композиція 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти з цитратним буфером

Додержуються процедури прикладу 1, за винятком того, що як речовину для регулювання тисноти використовують 15г хлориду натрію. Композицію вказаної кінцевої концентрації зберігають у стандартному, згідно з фармакопеею США, контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C. Видимих часток не виявляють. Перед введенням пацієнту розведення не потрібне.

Приклад 7

Композиція 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси]феніл]пропіонової кислоти з фосфатним буфером

Для порівняння стійкості цитратвмісних композицій та фосфатвмісних композицій готують забуферену фосфатом композицію, що містить 0,5мг/мл 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-

піперидин-4-іл)бутилокси)феніл]пропанової кислоти фосфатний буфер і хлорид натрію, зберігають і аналізують на видимі частинки з використанням аналізу методом непросвітлювальної растрової електронної мікроскопії

До стандартного фармацевтичного змішувача завантажують 800г води. Розчиняють у воді 0,56г пдхлориду 2-S-(н-бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)бутилокси)-феніл]пропіонової кислоти. Додають 0,4г первинного кислого фосфату натрію, щоб одержати концентрацію фосфату 10мМ. Додають 9г хлориду натрію. Потім додають 200г води, щоб одержати потрібну кінцеву концентрацію інгредієнтів.

Водна композиція, яку одержують в результаті, має такий склад:

Інгредієнт	Кількість
2-S-(н-Бутилсульфоніламіно)-3-[4-(4-піперидин-4-іл)-бутилокси)феніл]пропіонова кислота, мг/мл	0,5
Фосфатний буфер	10мМ
Хлорид натрію	9мг/мл

Композицію вказаної кінцевої концентрації

зберігають у стандартному, згідно з фармакопесією США, контейнері типу І із боросилікатного скла при температурі 5, 30 і 40°C.

Через 24 місяці в ампулах, які зберігаються при 30°C та 40°C, спостерігають частинки розміром більше ніж 50мкм, видимі без допомоги електронної мікроскопії.

Частинки розміром більше ніж 50мкм, видимі без допомоги електронної мікроскопії також спостерігають в усіх флаконах, що зберігаються протягом 36 місяців при 30°C та 40°C.

Утворення часток розміром більше ніж 10мкм вимірюють з використанням аналізу методом непросвітлювальної растрової електронної мікроскопії виконуючи «підрахунки» на 125 мл-овий флакон, що відповідають композиціям які зберігаються у флаконах протягом 36 місяців при 5°C, 30°C та 40°C. Також визначають підгрупу частинок з розміром більше ніж 25мкм.

Темп (°C)	більше ніж 10мкм	більше ніж 25мкм
	(відпків/флакон)	(відпків/флакон)
5	417	50
30	283	50
40	323083	42