



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97672** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 9/19** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61K 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 00209</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кусано Хіроко (JP),</b> <b>Мішра Дінеш Шямдео (US),</b> <b>Тасіро Йосікадзу (JP),</b> <b>Ватанабе Йосуке (JP),</b> <b>Чжуан Хун (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>07.07.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ,</b> Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, United States of America (US), <b>КІОВА ХАККО КІРІН КО., ЛТД.,</b> 1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100- 8185, Japan (JP)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.03.2012</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Шляховецький Олександр Михайлович,</b> <b>реєстр. №21</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/949,268</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CA 2 602 397 A1, 28.09.2006 EP 1 616 866 A, 18.01.2006
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12.07.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.03.2010, Бюл.№ 5</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.03.2012, Бюл.№ 5</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/US2008/069301, 07.07.2008</b>	

**(54) СТАБІЛЬНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ПОХІДНОГО ТІАДІАЗОЛУ****(57) Реферат:**

Цей винахід пропонує характеристики лікарської форми та умови виробництва стабільних фармацевтичних композицій, які містять N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, що забезпечують зведення до мінімуму небажаного хірального перетворення у менш активну S-енантіомерну форму.

**UA 97672 C2**



Цей винахід пропонує характеристики лікарської форми та умови виробництва стабільних фармацевтичних композицій, які містять похідне тіадіазолу. Зокрема, цей винахід пропонує хіральні стабільні фармацевтичні композиції, які містять N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід. Пропонуються також умови стабільного виробництва цієї сполуки та проміжних продуктів.

Сполука N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-5-[(2-етиламіноетансульфоніл-аміно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід була вперше описана у WO 03/051854. Лікарська форма, яка містить сполуку N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, описана у WO 2004/092147. Лікарська форма, яка містить сполуку N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, описана у WO 2006/101102. Ця сполука є корисною, наприклад, для терапевтичного лікування злоякісних пухлин у людей.

Для відтворюваного та ефективного виготовлення та виробництва у промислових масштабах, довготривалого зберігання ліофілізованої форми та забезпечення стабільності при відновленні згаданої ліофілізованої форми та введенні в організм пацієнта бажаними є стабільні лікарські форми N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, які забезпечують мінімізацію хірального перетворення у менш активну S-енантімерну форму. Несподівано були з'ясовані характеристики лікарської форми та умови виробництва, які забезпечують одержання стабільних фармацевтичних композицій, які містять N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, які мінімізують небажане хіральне перетворення у менш активну S-енантімерну форму.

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)-метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, причому рН згаданої композиції є нижчим ніж 6,4 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 6,2 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 5,4 та вищим ніж 2,0, або нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0.

Крім того, цей винахід пропонує ліофілізовану фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, причому рН згаданої композиції після розведення водним розріджувачем є нижчим ніж 6,4 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 6,2 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 5,4 та вищим ніж 2,0, або нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0.

Цей винахід пропонує також ліофілізовану фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніл-аміно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, причому рН згаданої композиції є нижчим ніж 6,4 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 6,2 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 5,4 та вищим ніж 2,0, або нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0.

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, у розчині, причому рН згаданої композиції є нижчим ніж 6,2 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 5,4 та вищим ніж 2,0, або нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0, і температура згаданої композиції є нижчою ніж 40°C та вищою ніж 25°C.

Цей винахід пропонує також фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, причому рН згаданої композиції є нижчим ніж 8,4 та вищим ніж 2,0, і температура згаданої композиції є нижчою ніж 25°C та вищою ніж 5°C або дорівнює 5°C.

Крім того, цей винахід пропонує ліофілізовану фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, причому рН згаданої композиції після розведення водним розріджувачем є нижчим ніж 6,2 та вищим ніж 2,0, нижчим ніж 5,4 та вищим ніж 2,0, або нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0, і температура згаданої композиції є нижчою ніж 40°C та вищою ніж 25°C.

Цей винахід пропонує хіральні стабільні фармацевтичні композиції, які містять N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніл-аміно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-

[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, та характеризується послабленим ступенем перетворення або відсутністю перетворення в S-етантіомерну форму. До фармацевтичних композицій за цим винаходом належать як ліофілізовані форми, так і розчинені форми. До прикладів розчинених форм належать розчинена форма, готова до ліофілізації, та розчинена форма, відновлена після ліофілізації та готова до введення в організм пацієнта.

Термін "фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач" у значенні, вживаному в цьому описі, означає загальноприйняте у галузі середовище, призначене для введення біологічно активних засобів в організми пацієнтів. Такі носії, розріджувачі або наповнювачі, як правило, вибирають згідно із численними факторами, визначення яких належить до компетенції пересічного фахівця у галузі. Фахівець у галузі виготовлення лікарських форм може без утруднень вибрати відповідні способи виготовлення фармацевтичних композицій, які пропонує цей винахід. Дивись, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (A. Gennaro, et al., eds., 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., 1995).

Термін "пацієнт" у значенні, вживаному в цьому описі, означає ссавця, ураженого, наприклад, злоякісною пухлиною. Найбільша перевага серед пацієнтів віддається людині.

Термін "стабільний" у значенні, вживаному в цьому описі, означає фармацевтичну композицію, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, яка характеризується послабленим ступенем перетворення або відсутністю перетворення в S-етантіомерну форму та відповідає визначеним регулятивним технічним вимогам до термінів зберігання цієї сполуки як продукту, що надходить на ринок.

Сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися системно, наприклад, внутрішньовенно.

З метою підвищення хіральної стабільності N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, фармацевтичні композиції за цим винаходом характеризуються певними параметрами лікарських форм, в тому числі конкретними умовами рН та/або температури. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, один із варіантів здійснення цього винаходу характеризується діапазоном значень рН від нижчого ніж приблизно 6,4 до вищого ніж приблизно 2,0. За варіантом, якому віддається більша перевага, значення рН лежать у діапазоні від нижчого ніж приблизно 6,2 до вищого ніж приблизно 2,0. Ще більша перевага віддається діапазону значень рН від нижчого ніж приблизно 5,4 до вищого ніж приблизно 2,0. Ще більша перевага віддається діапазону значень рН від нижчого ніж приблизно 4,2 до вищого ніж приблизно 2,0. На ринку наявні різноманітні буфери та/або солі для підтримання або регулювання діапазону рН. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, такими буферами та/або солями є тарtrat, фосфат, цитрат, мезилат, сульфат натрію, хлорид натрію тощо. Одним із таких буферів та/або солей, яким віддається перевага, є фосфат. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, такими буферами та/або солями є фосфат, тарtrat та цитрат натрію. Ще більша перевага серед буферів та/або солей віддається фосфату натрію. Ще більша перевага серед буферів та/або солей віддається тарtrату. При застосуванні таких діапазонів рН, буферів та/або солей температура за варіантом, якому віддається перевага, є нижчою ніж 40°C та вищою ніж 25°C.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, якщо діапазон рН фармацевтичної композиції за цим винаходом охоплює значення від нижчого ніж приблизно 8,4 до вищого ніж приблизно 2,0, температура лежить у межах від нижчої ніж приблизно 25°C до вищої ніж приблизно 5°C. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, температура фармацевтичної композиції з діапазоном рН від нижчого ніж приблизно 8,4 до вищого ніж приблизно 2,0 становить приблизно 5°C.

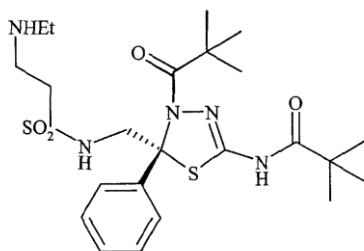
Фармацевтичні композиції, розчинені перед ліофілізацією, ліофілізовані та/або розведені водним розріджувачем після ліофілізації, які містять N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять не більше ніж 2,0% менш активного S-етантіомера. За варіантом, якому віддається більша перевага, така фармацевтична композиція містить не більше ніж 1,5% S-етантіомера. За варіантом, якому віддається ще більша перевага, така фармацевтична композиція містить не більше ніж 1,0% S-етантіомера. Ще більша перевага віддається такій фармацевтичній композиції, яка містить не більше ніж 0,5% S-етантіомера. За варіантом, якому віддається ще більша перевага, така фармацевтична композиція містить не більше ніж 0,3% S-енантіомера. Найбільша перевага віддається фармацевтичній композиції, яка містить не більше ніж 0,2% S-етантіомера.

Приклад виготовлення лікарської форми

Наведений нижче приклад виготовлення лікарської форми є ілюстративним і не призначений для обмеження обсягу винаходу.

Змішують у склянці 10 мг N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, 6,0 мг винної кислоти та 30 мг маніту. Застосовуючи воду для ін'єкцій, доводять загальний об'єм до 5,0 мл. Ліофілізують композицію. Перед застосуванням відновлюють вміст склянки водою для ін'єкцій (5,0 мл). У цій лікарській формі концентрація N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід становить 2 мг/мл. Значення pH лікарської форми становить приблизно 3,0 перед ліофілізацією та приблизно 3,1-3,2 після відновлення.

Дослідження фармацевтичної композиції та її виготовлення



N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)-метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід виділяють, наприклад, як запропоновано у WO 2006/101102 або із застосуванням способу хіральної вискоєфективної рідинної хроматографії, як вказано нижче.

Стабільність N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіно-етансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід (далі сполуки) випробовували у концентрації 0,1 мг/мл у різних буферах зі значеннями pH, встановленими в діапазоні від pH 2 до pH 8 за допомогою різних засобів регулювання pH (наприклад, 0,1 н та 1 н HCl; 0,1 н, 1 н та 5 н NaOH) та у різних умовах зберігання (наприклад, при 5°C, 25°C та 40°C при відносній вологості 75%). Нижче умови зберігання при 40°C та відносній вологості 75% позначено як "40°C". До буферів належать 10 мМ та 50 мМ тартрат (40°C), 10 мМ фосфат (25°C та 40°C), 50 мМ фосфат (40°C) та 10 мМ цитрат (25°C та 40°C). Додаткові дослідження стабільності розчинів включали застосування 10 мМ цитрату (pH 8; 5°C, 25°C та 40°C) та 10 мМ NaCl, 10 мМ сульфату натрію, 10 мМ мезилату, 10 мМ тартрату, 10 мМ фосфату та 10 мМ цитрату (pH 8, 40°C). Дослідження стабільності N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід у ліофілізованих лікарських формах включало застосування розчинів, які містять 10 мМ тартратний буфер при pH 3, які були ліофілізовані та зберігалися при 5°C, 25°C та 40°C протягом 1 місяця, 3 місяців та 6 місяців. Нарешті, визначали енантімерну стабільність N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2,2-диметилпропіонамід, розчиненого у різних органічних розчинниках та сумішах води з розчинниками, в тому числі у метанолі, етанолі, ацетонітрилі, ацетоні, етилацетаті та суміші 50% етанолу з 50% води (усі досліди виконувалися при 25°C та 40°C) та в 1-октанолі (при 25°C).

Ахіральну стабільність сполуки вимірювали, застосовуючи стандартні аналізи способом хіральної рідинної хроматографії високої ефективності (PXBE) з оберненою фазою. Умови роботи при дослідженні ахіральної стабільності вказані нижче: колонка Waters XTerra C18, 150×4,6 мм, розмір зерен сорбенту 3,5 мкм; детектор ультрафіолетовий (УФ), довжина хвилі 290 нм; швидкість потоку 0,75 мл/хв; об'єм проби 10 мкл; температура колонки 50°C; рухома фаза 50% води з домішкою 0,1% трифтороцтової кислоти (TFA)/50% ацетонітрилу з домішкою 0,1% TFA.

Енантімерну стабільність вимірювали способом хіральної PXBE, застосовуючи умови розділення іонів за полярністю, вказані нижче: колонка Chirobiotic T, 150×4,6 мм; детектор УФ, довжина хвилі 290 нм; швидкість потоку 0,225-0,35 мл/хв, регулюється виходячи з умов оптимізації хірального розділення; об'єм проби 2-10 мкл; температура колонки 45°C; рухома фаза 0,01% триетиламіну (TEA), 1,0% АсОН, 1,0% води (деіонізованої) у метанолі. Енантімерна селективність є дуже чутливою до складу рухомої фази, особливо до кислотно-основного відношення. Тому кількості домішок TEA та АсОН точно відмірюють, і потім домішки вводять за допомогою піпетки у рухома фазу при перемішуванні.

У 10 мМ та 50 мМ тарtratних буферах хіральне перетворення згаданої сполуки при рН 4,1, рН 3,1 та рН 2,1 не спостерігалось протягом щонайменше 96 год при 40°C, а при рН 3,9, рН 2,9 та рН 2,0 - відповідно протягом щонайменше 120 год при 40°C. Крім того, у цьому дослідженні у 10 мМ тарtratному буфері 97,5% згаданої сполуки зберігалось після витримування при рН 6,2 протягом 96 год при 40°C і 60,3% згаданої сполуки зберігалось після витримування при рН 8,7 протягом 96 год при 40°C.

У 10 мМ натрій-фосфатному буфері хіральне перетворення згаданої сполуки не спостерігалось при рН 5,4, рН 3,4 та рН 2,3 протягом щонайменше 120 год при 40°C та при рН 5,4, рН 3,4 та рН 2,3 протягом щонайменше 120 год при 25°C. У 50 мМ фосфатному буфері хіральне перетворення згаданої сполуки не спостерігалось при рН 5,0, рН 3,3 та рН 2,2 протягом щонайменше 96 год при 40°C.

У 10 мМ цитратному буфері хіральне перетворення згаданої сполуки не спостерігалось при рН 4,2, рН 3,3 та рН 2,1 протягом щонайменше 96 год при 40°C і щонайменше протягом 120 год при 25°C. У цитратному буфері при рН 6,2 98,2% згаданої сполуки зберігалось після витримування протягом 96 год при 40°C і 99,9% сполуки зберігалось після витримування протягом 120 год при 25°C.

У 10 мМ цитратному буфері при рН 8,4 95,8% згаданої сполуки зберігалось після витримування протягом 24 год при 25°C і 99,3% згаданої сполуки зберігалось після витримування протягом 120 год при 5°C.

У ліофілізованих лікарських формах при рН 3,0 хіральне перетворення згаданої сполуки не спостерігалось при зберіганні протягом 1 місяця, 3 місяців та 6 місяців при температурах 5°C, 25°C та 40°C.

Як правило, N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіно-етансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід є менш стабільним і, отже, легше перетворюється в S-енантіомерну форму в ацетонітрилі, етилацетаті та суміші 50% етанолу з 50% води, ніж в інших випробуваних розчинниках.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід, буфер та/або сіль, вибрані з групи, до якої входять тарtrat, фосфат, цитрат, мезилат, фосфат натрію та сульфат натрію, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, у водному розчині, причому рН згаданої композиції є нижчим ніж 5,4 та вищим ніж 2,0, і згадана композиція містить не більше ніж 2,0 % N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5S)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл}-2,2-диметилпропіонамиду та є стабільною щодо хіального перетворення.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що буфер та/або сіль вибрані з групи, яку складають тарtrat, фосфат, цитрат та фосфат натрію.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що буфер та/або сіль вибрані з групи, яку складають тарtrat та фосфат натрію.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що буфером та/або сіллю є тарtrat.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що рН згаданої композиції є нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0.

6. Ліофілізована фармацевтична композиція, яка містить N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5R)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл}-2,2-диметилпропіонамід, буфер та/або сіль, вибрані з групи, яку складають тарtrat, фосфат, цитрат, мезилат, фосфат натрію та сульфат натрію, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач, яка після розведення водним розріджувачем забезпечує одержання лікарської форми у вигляді розчину, що має рН нижче ніж 5,4 та вище ніж 2,0, і містить не більше ніж 2,0 % N-{4-(2,2-диметилпропіоніл)-(5S)-5-[(2-етиламіноетансульфоніламіно)метил]-5-феніл-4,5-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-іл}-2,2-диметилпропіонамиду та є стабільною відносно хіального перетворення.

7. Ліофілізована фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що буфер та/або сіль вибрані з групи, яку складають тарtrat, фосфат, цитрат та фосфат натрію.

8. Ліофілізована фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що буфер та/або сіль вибрані з групи, яку складають тарtrat та фосфат натрію.

9. Ліофілізована фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що буфером та/або сіллю є тарtrat.

10. Ліофілізована фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 6-9, яка **відрізняється** тим, що рН згаданої композиції є нижчим ніж 4,2 та вищим ніж 2,0.

---

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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