

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202191345** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2021.10.08**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.11.14**

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2017.01)  
*A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 47/22* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01)

**(54) СТАБИЛЬНЫЙ СОСТАВ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ**

(31) **62/767,448**

(32) **2018.11.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/061363**

(87) **WO 2020/102474 2020.05.22**

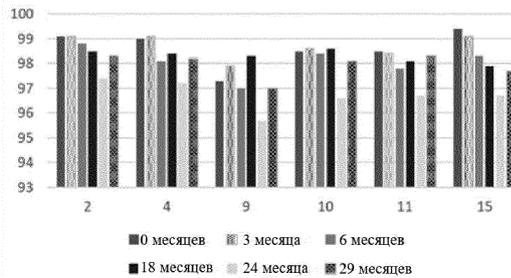
(71) Заявитель:  
**АВМ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ, ЛЛС  
(US)**

(72) Изобретатель:  
**Деишер Тереза, Джарзина Адальберт,  
Данкэн Айэн (US)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

(57) Изобретение относится к водным фармацевтическим составам, содержащим глюкокортикоид. В их состав входят высокие концентрации глюкокортикоида и сниженные уровни консервантов.

Результат DoE: Анализ DSP (95-105%) -  
0-29 месяцев



**202191345**  
**A1**

**202191345**  
**A1**

## СТАБИЛЬНЫЙ СОСТАВ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

### Область техники

Настоящее изобретение относится к стабильным составам глюкокортикоидов с низкими концентрациями консервантов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к составам с высокой концентрацией водной фармацевтической композиции, содержащей глюкокортикоиды, в состав которой входят низкие уровни консервантов с антиоксидантным действием. Было обнаружено, что такие консерванты, которые ранее входили в состав в высоких дозах, ассоциированы с токсичностью для пациента. Соответственно, очень желательна возможность достижения постоянной стабильности и чистоты лекарственного средства в присутствии низких уровней антиоксидантов, как раскрыто в настоящем документе.

### Уровень техники

Сообщается о многих недостатках, ассоциированных с использованием консервантов и антиоксидантов, обычно добавляемых в фармацевтические композиции для поддержания стабильности. (American Hospital Formulary Service. Volumes I and II. Washington, DC: American Society of Hospital Pharmacists, to 1984., p. 40:08). Например, в области педиатрии имеются огромные проблемы в связи с токсичными вспомогательными веществами жидких составов до такой степени, что вся промышленность пытается перейти на новые формы твердых составов (мини-таблетки, пленки, диспергируемые в полости рта и т.д.; Thabet et al.2018). Европейская инициатива по разработке педиатрических препаратов работает над базой данных «Безопасность и токсичность вспомогательных веществ для педиатрии» (STEP), которая предоставляет токсикологическую информацию (пороговые значения и т.д.) в отношении выбранных фармацевтических вспомогательных веществ для применения в педиатрии. (см. <http://www.eupfi.org/step-database-info/>). Крайне необходимы новые жидкие составы со вспомогательными веществами, отсутствующими в перечне базы данных STEP или без установленного порогового значения.

Парабены представляют собой класс широко используемых консервантов как в косметических, так и в фармацевтических продуктах. Имеются сообщения о том, что парабены ассоциированы с токсическими побочными эффектами – например, спорный статус пропилпарабена в отношении репродуктивной токсичности (Oishi et al., 2002) еще не решен (вспомогательное вещество больше не рассматривается в качестве записи пищевых добавок Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA);

EFSA не может рекомендовать конкретную допустимую суточную дозу (ADI). Парабены были ассоциированы с сенсibilизацией к аэроаллергенам (Savage et al. 2012; Spanier et al. 2014) и увеличением потенциального риска аллергических заболеваний. В частности, при введении в виде высокодозированного болюса вследствие составления составов (повышенные уровни) парабены могут становиться опасным триггером для различных видов аллергии.

Бензиловый спирт в низких концентрациях используется в качестве бактериостатического консерванта в ряде внутривенных препаратов, косметических средств и лекарственных средств для местного применения. Хорошо известна высокая токсичность бензилового спирта для новорожденных (Gershanik et al., 1982; Hiller et al., 1986; Venda et al., 1986; Jardine and Rogers et al., 1989). В результате его общепризнанной токсичности (нервная, гемолитическая, раздражение слизистых оболочек) Всемирная организация здравоохранения (Объединенный комитет экспертов FAO/WHO по пищевым добавкам; JECFA) установила пороговое значение ADI 5 мг/кг.

Бензетония хлорид используется в качестве консерванта в фармацевтических и косметических продуктах. Он представляет собой раздражитель и аллергический сенсibilизатор у человека (Benjamin et al. 2011, Dao et al. 2012). Самые последние данные указывают на то, что он потенциально может усугубить воспалительное заболевание кишечника и ассоциированный с ним рак толстой кишки (Sanidad et al. 2018).

Пропиленгликоль используется в качестве носителя для местных, пероральных и внутривенных фармацевтических препаратов. Его также можно использовать в качестве консерванта в фармацевтических и косметических продуктах. Пропиленгликоль, вводимый в количествах  $\geq 3$  г/сутки внутривенно, может накапливаться и вызывать лактацидоз, угнетение ЦНС, кому, гипогликемию, судороги и гемолиз (Lim et al. 2014). Пациенты с риском токсичности включают младенцев, пациентов с почечной недостаточностью или пациентов с эпилепсией. Поэтому Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения, ЕМА/CHMP/334655/2013 (ноябрь 2014 г.) установил пороговые значения в 1 мг/кг (новорожденные до 28 дней), 50 мг/кг (в возрасте от 29 дней до 4 лет), 500 мг/кг (в возрасте от 5 до 17 лет и взрослые).

Креатинин использовался в качестве стабилизирующего вспомогательного вещества для составов с высокой концентрацией дексаметазона натрия фосфата с малым объемом (DSP; снят с производства) в прошлом. Внутривенное введение этих составов приводит к искусственно завышенным лабораторным результатам креатинина у пациентов в результате аналитически правильного измерения креатинина, добавленного в качестве вспомогательного вещества (Darby et al. 2012).

Сульфиты также широко используются в качестве консервантов и антиоксидантных добавок в фармацевтической промышленности. Сообщалось, что воздействие таких сульфитов вызывает ряд нежелательных клинических явлений у чувствительных индивидуумов, начиная от дерматита, крапивницы, приливов, гипотонии и боли в животе и заканчивая опасными для жизни анафилактическими и астматическими реакциями. Симптомы, индуцируемые сульфитом, варьируются от легких у некоторых индивидуумов до тяжелых у других, а у некоторых индивидуумов реакции могут быть опасными для жизни (см. EFSA Journal 2016;14(4):4438; <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4438>).

Получение стабильности лекарственного состава без потенциальных токсикологических побочных эффектов консервантов и стабилизаторов может быть сложным, и сложно предупредить возникновение неблагоприятных факторов и/или проблем с безопасностью. Более конкретно, концентрация консерванта, необходимая для стабильности композиции, может создавать потенциальные токсикологические эффекты. Использование более низких концентраций консерванта может способствовать снижению вероятности таких токсикологических побочных эффектов, но более низкие концентрации консервантов также могут быть недостаточными для достижения необходимого уровня анализа. Иными словами, использование более низких концентраций консерванта может способствовать снижению вероятности таких токсикологических побочных эффектов, но более низкие концентрации консервантов также могут быть недостаточными для поддержания требуемых уровней химической и физической стабильности состава в динамике. Стабильность состава с течением времени может быть определена, например, путем анализа количественных химических свойств состава, таких как уровни активного фармацевтического ингредиента (API) или продуктов его разложения.

Как указано выше, фармацевтические композиции обычно требуют добавления консервантов, стабилизаторов и антиоксидантных добавок, таких как сульфит натрия, для поддержания стабильности композиции. Примеры таких фармацевтических композиций включают растворы и суспензии, которые вводят в организм человека или других млекопитающих. Для таких парентеральных продуктов, в которых инертные газы, а также азот используются в качестве внутреннего газа во флаконах с инъекционными препаратами, производители стремятся достичь 100% уровня насыщения выбранного газа в свободном пространстве флакона, чтобы ограничить количество кислорода, который может способствовать окислительному разложению API. Однако вследствие производственных ограничений при производстве и наполнении в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP) возможно непреднамеренное введение

незначительных количеств кислорода, что снижает срок годности и стабильность продукта по сравнению с его регистрационной этикеткой.

Кроме того, поскольку известно, что никакие контейнеры не являются идеально газонепроницаемыми (например, при испытании закупоренных флаконов с лиофилизированным продуктом: проникновение кислорода  $\sim 1,3\%$  атм. в год; вебинар Lighthouse Instruments “Determining & Controlling Oxygen Levels in Sensitive Formulations” – <https://www2.lighthouseinstruments.com/1/302881/2018-02-26/2nytk>), кислород со временем проникает во флаконы. Проникновение происходит либо через материал резиновой пробки флакона, либо через микроканалы между резиновой пробкой и поверхностью раздела горлышка флакона.

Следовательно, при планировании нового состава, необходимо учитывать пороговое значение кислорода в подкрышечном пространстве. Информация о влиянии избытка кислорода позволяет производителю рассчитывать влияние на стабильность лекарственного продукта и потенциально снижать количество вспомогательного вещества, используемого в этом составе. Составы с возрастающими количествами кислорода в процентах могут быть изготовлены для исследований схемы эксперимента (DoE) для моделирования наихудшего сценария. Затем устанавливают стабильность составов с различными уровнями кислорода в подкрышечном пространстве и, в конечном итоге, определяют анализ и срок годности для возрастающих уровней кислорода. Иными словами, составы с различными уровнями кислорода в подкрышечном пространстве затем проверяют в отношении стабильности и анализ количественных химических свойств (например количество API, присутствие продуктов разложения, pH и т.д.) и срок годности определяют для возрастающих количеств кислорода.

Средства для определения уровней кислорода в подкрышечном пространстве в определенном объеме подкрышечного пространства хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, уровни кислорода в подкрышечном пространстве могут быть измерены с помощью обычных разрушающих методик, таких как электрохимические способы или газовая хроматография, или с помощью неразрушающих методик, таких как лазерная спектроскопия с частотной модуляцией (Pharmaceutical Technology, July 2002; Lighthouse Instruments Application Note 102).

В связи с этим такие композиции и составы после упаковки могут содержать следовые количества кислорода в результате производственного процесса, тем самым снижая стабильность композиции или состава. Более того, помимо окислительных процессов разложения, гидролиз способствует разложению API и снижает анализ, а также увеличивает накопление нежелательных примесей выше безопасного порогового

значения.

Соответственно, необходимо использовать средства для предупреждения такого разложения, и применяемые средства могут представлять собой добавление антиоксиданта, стабилизатора и/или противомикробного химического агента (в настоящем документе называемого «консервант»), который поддерживает анализ состав.

Decadron™ 24 мг/мл, производимый Merck (снят с производства), имел соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,0075 и значение «(сульфит:API) x подкрышечное пространство» 0,03750, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствовали в концентрации 1 мг/мл натрия бисульфита, 1,5 мг/мл метилпарабена, 0,2 мг/мл пропилпарабена, 8 мг/мл креатинина. Дексаметазон натрия фосфат DBL™ 24 мг/мл, производимый Hospira (снят с производства), имел соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,0075, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствовали в концентрации 8 мг/мл креатинина и 0,5 мг/мл динатрия эдетата. Solcort™ 24 мг/мл, производимый Fujii Pharma (Япония), имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,0075, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствуют в концентрации 0,5 мг/5 мл бензетония хлорида.

Дексаметазон 10 мг/мл, производимый Hameln Pharmaceuticals, имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,0075, при этом в качестве антиоксидантов (консервантов) выступают пропиленгликоль и динатрия эдетат. Дексаметазон натрия фосфат 10 мг/мл, распространяемый Physician Total Care, Inc., имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,01920, значение «(сульфит:API) x подкрышечное пространство» 0,19200 и антиоксиданты (консерванты) натрия метабисульфит 1 мг/мл и бензиловый спирт 10 мг/мл. Дексаметазон натрия фосфат 10 мг/мл, производимый West-Ward Pharmaceuticals Corp., имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,02 и значение «(сульфит:API) x подкрышечное пространство» 0,03, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствуют в концентрации натрия сульфита 1,5 мг/мл и бензилового спирта 10,42 мг/мл. Дексаметазон натрия фосфат 10 мг/мл, производимый Mylan, имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,02 и антиоксиданты (консерванты) в концентрации 1,5 мг/мл метилпарабена, 0,2 мг/мл пропилпарабена, 0,11 мг/мл динатрия эдетата (0,11 мг в 1 мл). Дексаметазон натрия фосфат (без консервантов) 10 мг/мл (всего 1 мл суммарного объема), производимый Fresenius, имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,02. Дексаметазон натрия фосфат (с консервантами) 10 мг/мл (суммарный объем 10 мл), производимый Fresenius, имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,0404 и

антиоксиданты (консерванты), присутствующие в концентрации 10 мг/мл бензилового спирта.

Дексаметазон натрия фосфат 4 мг/мл, производимый West-Ward Pharmaceuticals Corp., имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,0375 и соотношение «(сульфит:API) x подкрышечное пространство» 0,1875, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствуют в концентрации безводного натрия сульфита 1 мг/мл и бензилового спирта 10,42 мг/мл. Дексаметазон 4 мг/мл (суммарный объем 2 мл), производимый Hospira, имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,05 и соотношение «(сульфит:API) x свободное пространство» 0,007, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствуют в концентрации динатрия эдетата 0,5 мг/мл, безводного натрия сульфита 0,07 мг/мл.

Dexaject SP 3,66 мг/мл, производимый компанией Henry Schein Animal Health, имеет соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API 0,04918 и соотношение «(сульфит:API) x свободное пространство» 9,836, при этом антиоксиданты (консерванты) присутствуют в концентрации натрия бисульфита 2 мг/мл, бензилового спирта 1,5%.

Эти и другие составы, содержащие дексаметазон, описаны в дополнительных таблицах A-F.

Таким образом, существует потребность в средствах для поддержания стабильности фармацевтической среды, чтобы можно было использовать очень низкие концентрации консервантов без сокращения срока хранения продукта до такой степени, при которой продукт уже нельзя было бы безопасно вводить.

Существует потребность в средствах для поддержания стабильности водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид с низкими концентрациями консервантов. Желательны водные фармацевтические препараты, содержащие глюкокортикоид и низкие количества консерванта или не содержащие его без снижения стабильности или срока хранения.

Краткое описание сущности изобретения

Следующее краткое описание сущности изобретения не предназначено для включения всех признаков и аспектов настоящего изобретения и не подразумевает, что настоящее изобретение должно включать в себя все признаки и аспекты, обсуждаемые в этом кратком описании сущности изобретения.

Настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям, содержащим глюкокортикоиды с высокой концентрацией и содержащим сниженные уровни консервантов, выступающих в качестве антиоксидантов. Более конкретно, настоящее

раскрытие относится к водным фармацевтическим составам, содержащим глюкокортикоид. Фармацевтические составы, раскрываемые в настоящем документе, содержат сниженные уровни консерванта и/или хелатирующего агента по сравнению с известными составами, содержащими глюкокортикоид.

Настоящее раскрытие основано на обнаружении того факта, что использование определенного соотношения объема подкрышечного пространства к содержанию API во время наполнения состава во флаконы приводит к поддержанию стабильности композиций, близких к состоянию непосредственно после изготовления, в присутствии сниженных уровней антиоксидантных консервантов.

Таким образом, настоящее раскрытие основано на обнаружении того факта, что использование определенного соотношения объема свободного пространства (мл) к глюкокортикоиду (мг) во время упаковки состава, содержащего глюкокортикоиды, в контейнеры (например, флаконы) приводит к поддержанию стабильности состава, близкой к состоянию непосредственно после изготовления. Неожиданно этот эффект наблюдается даже в том случае, если композиция содержит сниженные количества или не содержит консервантов (например, антиоксидантов). Определенное соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг), раскрываемое в настоящем документе, ниже, чем используемое в известных композициях глюкокортикоидов (см. пример 1, таблица 1).

Не ограничиваясь теорией, полагают, что использование определенного соотношения объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг), как описано в настоящем документе (и которое ниже, чем используемое в известных составах глюкокортикоидов), приводит к меньшему количеству молекул кислорода, присутствующих на определенное количество молекул глюкокортикоида. Соответственно, определенное количество молекул глюкокортикоидов представлено меньшим количеством молекул кислорода, что приводит к меньшему окислительному разрушению (и накоплению примесей в динамике).

Более конкретно, настоящее изобретение основано на обнаружении того факта, что уменьшенное соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API, вне обычного производства (см. таблицу 1), позволяет содержание консервантов на основе сульфита составлять в концентрации 35 ppm или ниже, а также хелаторов (динатрия эдетата) в концентрации 500 ppm или ниже (пример 2) для достижения минимального срока хранения 24 месяца при температуре от 2°C до 30°C (таблица 4, фиг. 1-26).

Таким образом, авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что использование такого сниженного соотношения объема подкрышечного пространства

(мл) к содержанию глюкокортикоида (мг) позволяет консервантам на основе сульфита присутствовать в концентрации 0,035 мг/мл (35 ppm) или меньше и хелатирующему агенту (динатрия эдетату) присутствовать в концентрации 0,5 мг/мл (500 ppm) или меньше в составе со сроком хранения до 48 месяцев при хранении при 25°C/60% отн. вл. (см. пример 2).

Кроме того, настоящее изобретение дополнительно основано на обнаружении того факта, что дексаметазон натрия фосфат (DSP) в более высокой концентрации в растворе становится все более самозащищенным в качестве API (зависимость от концентрации не известна в промышленности) от процессов разложения, таких как гидролиз и окисление, что позволяет использование указанных выше диапазонов 0-35 ppm для консервантов на основе сульфита и 0-500 ppm для хелаторов (динатрия эдетата).

Иными словами, настоящее раскрытие также основано на неожиданном обнаружении того, что глюкокортикоид дексаметазон натрия фосфат (DSP) при присутствии в высоких концентрациях в водном составе, становится все более самозащищенным от процессов разложения, таких как гидролиз и окисление. Эта зависящая от концентрации самозащита, о которой ранее не сообщалось, также способствует стабильности раскрываемых водных составов.

Эти неожиданные результаты авторов настоящего изобретения позволяют изготавливать водные фармацевтические составы, содержащие глюкокортикоид и консервант и/или хелатирующий агент в низких количествах или не содержащие их, причем эти составы имеют сроки хранения, которые сопоставимы или более длительны, чем у известных составов глюкокортикоидов, содержащих консерванты. Иными словами, композиции и составы по настоящему изобретению позволяют длительное время хранить растворы глюкокортикоидов, которые содержат небольшое количество консерванта и/или хелатирующего агента или не содержат их.

Соответственно, в первом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая (i) глюкокортикоид, упакованный с соотношением подкрышечного пространства (объем; [мл]) к содержанию глюкокортикоида (масса [мг]) 0-0,00588, и (ii) консервант в концентрации менее чем 70 ppm.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению предлагают несколько преимуществ по сравнению с существующими композициями. Учитывая, что антиоксидантные консерванты, как было обнаружено, ассоциированы с чувствительностью и токсичностью пациента, очень желательны фармацевтические композиции, содержащие более низкие уровни таких консервантов, при сохранении

стабильности композиции. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения антиоксидант представляет собой сульфит натрия (безводный), вспомогательное вещество, отсутствующее в базе данных STEP, которая отслеживает токсические вспомогательные вещества для использования в педиатрической популяции (Thabet et al. 2018; Nellis et al. 2015; Turner et al. 2014). В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения AVM0703 относится к исходному целевому составу исследования DoE (см. составы 2, 4, 6, 8, 12 в таблицах 4-7).

Во втором аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, имеющей низкую концентрацию консерванта, на основе упаковывания указанной фармацевтической композиции с соотношением подкрышечного пространства (объем; [мл]) к содержанию глюкокортикоида (масса [мг])  $0 - 0,00588$ .

Как указано выше, настоящее раскрытие также относится к способам получения фармацевтических композиций, содержащих глюкокортикоиды с высокой концентрацией и содержащих сниженные уровни антиоксидантных консервантов. Такие способы включают стадию смешивания компонентов композиции и упаковывания указанной композиции в среде, в которой соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API, а также соотношение антиоксиданта к суммарному содержанию API снижено.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения хозяина, нуждающегося в лечении глюкокортикоидами, включающий введение фармацевтического состава по настоящему изобретению. Таким образом, настоящее раскрытие дополнительно направлено на применение фармацевтических композиций, раскрываемых в настоящем документе, для лечения пациентов, нуждающихся в лекарственных средствах на основе глюкокортикоидов. Такие способы лечения хозяина включают введение композиций пациентам, нуждающимся в противовоспалительном лечении, иммуносупрессии, лимфоабляции, удалении зародышевых центров, повышении уровней IL-2, IL-7, IL-12 и/или IL-15, повышении содержания мезенхимальных стволовых клеток, повышении уровня G-CSF, повышении содержания нейтрофилов, уничтожении опухоли/рака или лимфодеплеции (прекондиционирования) перед клеточной терапией, повышении уровня FGF-18, образовании хрящевой ткани, повышении содержания гемопоэтических стволовых клеток и/или выработке нейтрофилов, или улучшении статуса работоспособности у пациентов с заболеваниями которые включают, например, но не ограничиваясь ими, рак и аутоиммунные заболевания.

В четвертом аспекте в настоящем изобретении предложен водный фармацевтический состав, содержащий дексаметазон и консервант, причем состав

упакован в контейнер с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,007 или меньше, и причем концентрация консерванта составляет около 0,1 мг/мл или меньше. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что использование определенного соотношения объема свободного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг) во время упаковывания состава, содержащего глюкокортикоиды, в контейнеры (например, флаконы) приводит к поддержанию стабильности состава, близкой к состоянию непосредственно после изготовления. Неожиданно этот эффект наблюдается даже в том случае, если композиция содержит сниженные количества или не содержит консервантов (например, антиоксидантов).

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон представляет собой дексаметазон натрия фосфат. В некоторых вариантах осуществления концентрация дексаметазона фосфата в составе составляет по меньшей мере 24 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) составляет 0,00588 или меньше. В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства содержит менее чем около 10% кислорода, более предпочтительно менее чем около 5% кислорода.

В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта составляет около 0,035 мг/мл или меньше. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой сульфит, парабен, бензиловый спирт, бензетония хлорид, пропиленгликоль и/или креатинин. В некоторых вариантах осуществления сульфит представляет собой натрия сульфит (безводный), натрия бисульфит и/или натрия метабисульфит. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит консерванта. Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что использование определенных соотношений объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг) по настоящему изобретению позволяет составам по настоящему изобретению оставаться стабильными до 29 месяцев (и предположительно до 48 месяцев) после изготовления, даже с низкими количествами консерванта или при его отсутствии.

В некоторых вариантах осуществления состав содержит один или несколько хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления концентрация хелатирующего агента составляет около 0,50 мг/мл или меньше. В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент представляет собой динатрия эдетат (динатрия EDTA). В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит хелатирующий агент. Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что использование определенных соотношений объема подкрышечного пространства (мл)

к содержанию глюкокортикоида (мг) по настоящему изобретению позволяет составам по настоящему изобретению оставаться стабильными без использования хелатирующего агента.

В некоторых вариантах осуществления дексаметазон выбран из группы, состоящей из основания дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата и дексаметазона ацетата. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления дексаметазон представляет собой дексаметазон натрия фосфат.

В некоторых вариантах осуществления срок годности состава составляет по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев при хранении при температуре от 2°C до 40°C. В некоторых вариантах осуществления состав остается стабильным при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления количество глюкокортикоида в составе поддерживается в пределах  $\pm 5,0\%$  по сравнению с датой изготовления, когда состав хранится при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует изменение pH на менее чем  $\pm 0,5$  при хранении от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления в составе наблюдается менее чем около 0,50% накопление примеси А при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в составе наблюдается менее чем около 0,50% накопление примеси В при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в составе наблюдается менее чем около 0,50% накопление примеси G при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в составе наблюдается менее чем около 0,20% накопление неидентифицированных примесей при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в составе наблюдается менее чем около 3,0% накопление суммарного содержания примесей при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

В пятом аспекте в настоящем изобретении предложен водный фармацевтический состав, как определено в настоящем документе, для применения в способе лечения.

В шестом аспекте в настоящем изобретении предложено использование водного фармацевтического состава, как определено в настоящем документе, для приготовления

лекарственного препарата для применения в способе лечения.

В седьмом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества водного фармацевтического состава, как определено в настоящем документе.

В восьмом аспекте в настоящем изобретении предложен способ стабилизации водного фармацевтического состава, содержащего дексаметазон и консервант, причем способ включает упаковывание водного фармацевтического состава, как определено в настоящем документе, в контейнер с соотношением подкрышечного объема (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,007 или меньше.

Настоящее раскрытие включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или ее явно избегают.

#### Краткое описание таблиц

Таблица 1 демонстрирует, что значения AVM0703 ниже обычно встречающихся в производимых составах дексаметазона натрия фосфата в промышленности в отношении соотношения объема подкрышечного пространства [мл] к суммарному содержанию API (эквивалент дексаметазона фосфата) [мг], соотношения суммарного содержания сульфита [мг] к суммарному содержанию API (эквивалент дексаметазона фосфата) [мг], а также одного из наиболее низких значений «(сульфит/API) x объем подкрышечного пространства». Кроме того, сравнение демонстрирует расчетные/измеренные объемы подкрышечного пространства, концентрации и содержание API, концентрации и содержание сульфита, а также их расчетные соотношения выбранных (коммерчески доступных) растворов дексаметазона фосфата натрия (флаконов или ампул) на рынке по сравнению с AVM0703.

Таблица 2 демонстрирует композицию состава целевой точки (центральной точки) плана эксперимента в мг/мл.

Таблица 3 демонстрирует композицию состава целевой точки плана эксперимента в мг/мл в процентах по весу.

Таблица 4 демонстрирует композицию 10 из 16 составов, которые контролировали в отношении длительного хранения (25°C/ 60% отн. вл.). Эти составы были частью первого исследования плана эксперимента.

Таблица 5 демонстрирует шесть составов с различными уровнями натрия сульфита (безводного) и кислорода в подкрышечном пространстве, которые были протестированы в отношении поддержания анализа через 18 месяцев (25°C/ 60% отн. вл.). За исключением F15 (уровень атмосферного кислорода 20,9%), все 5 других составов (F2, 4, 9, 10 и 11)

находились в пределах требуемых анализов API или пороговых значений примесей. Эти шесть составов выбирали из 16 составов, которые были изготовлены для исследования DoE для оценки этих 2 факторов: 14 составов (F1 – F13) для оценки натрия сульфита (безводного) в диапазоне от 0 до 0,07 мг/мл и кислорода в подкрышечном пространстве в диапазоне от 0 до 10%, в то время как 2 дополнительных состава (F15, F16) были изготовлены для оценки стабильности при атмосферном кислороде (20,9%) с использованием 0,035 или 0,07 мг/мл натрия сульфита (безводного) соответственно.

Таблица 6 демонстрирует девять составов с различными уровнями натрия сульфита (безводного) и кислорода в подкрышечном пространстве, которые были протестированы в отношении стабильности через 24 месяца. За исключением F15 (уровень атмосферного кислорода 20,9%), все остальные 8 составов (F2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 и 12) находились в пределах требуемых анализов API или пороговых значений примесей. Эти девять составов выбирали из 15 составов, которые были изготовлены для исследования DoE для оценки этих 2 факторов: 13 составов (F1 – F13) для оценки натрия сульфита (безводного) в диапазоне от 0 до 0,07 мг/мл и кислорода в подкрышечном пространстве в диапазоне от 0 до 10%, в то время как 2 дополнительных состава (F15, F16) были изготовлены для оценки стабильности при атмосферном кислороде (20,9%) с использованием 0,035 или 0,07 мг/мл натрия сульфита (безводного) соответственно.

Таблица 7 демонстрирует девять составов с различными уровнями натрия сульфита (безводного) и кислорода в подкрышечном пространстве, которые были протестированы в отношении стабильности через 29 месяцев. За исключением F15 (уровень атмосферного кислорода 20,9%), все остальные 8 составов (F2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 и 12) находились в пределах требуемых анализов API или пороговых значений примесей. Эти девять составов выбирали из 15 составов, которые были изготовлены для исследования DoE для оценки этих 2 факторов: 13 составов (F1 – F13) для оценки натрия сульфита (безводного) в диапазоне от 0 до 0,07 мг/мл и кислорода в подкрышечном пространстве в диапазоне от 0 до 10%, в то время как 2 дополнительных состава (F15, F16) были изготовлены для оценки стабильности при атмосферном кислороде (20,9%) с использованием 0,035 или 0,07 мг/мл натрия сульфита (безводного) соответственно.

Таблица 8 демонстрирует состав десяти составов, используемых в схеме серии экспериментов (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.) для оценки стабильности состава без присутствия натрия сульфита или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): были изготовлены десять составов с описаниями, продемонстрированными в таблице (класс GLP), и протестированы в отношении стабильности. 26,23 мг/мл DSP равно 24 мг/мл

дексаметазона фосфата.

Таблица 9 демонстрирует 10 дополнительно изготовленных составов для расширенного исследования DoE, которое проводили для оценки срока хранения состава в отсутствие натрия сульфита (безводного) и/или динатрия эдетата при различных уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (0, 5, 10, 15%). Условия хранения представляли собой 40°C /75% отн. вл. (положение перевернутой пробирки) с отбором образцов, проводимым через 0, 1, 3 и 6 месяцев.

Таблица 10 демонстрирует четыре дополнительно изготовленных состава с 2 различными уровнями DSP (10 и 30 мг/мл) для расширенного исследования DoE, которое проводили для оценки срока хранения состава с возрастающей концентрацией DSP в присутствии или в отсутствие динатрия эдетата (0,5 мг/мл). Все четыре состава содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Условия хранения представляли собой 40°C /75% отн. вл. (положение перевернутой пробирки) с отбором образцов, проводимым через 0, 1, 3 и 6 месяцев.

Таблица 11 демонстрирует два дополнительно изготовленных состава с 45 мг/мл DSP для расширенного исследования DoE, которое проводили для оценки срока хранения состава с возрастающей концентрацией DSP в присутствии или в отсутствие динатрия эдетата (0,5 мг/мл). Оба состава содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Условия хранения представляли собой 40°C /75% отн. вл. (положение перевернутой пробирки) с отбором образцов, проводимым через 0, 1, 3 и 6 месяцев.

Таблица 12 демонстрирует результаты дополнительной схемы эксперимента для возрастающих концентраций дексаметазона натрия фосфата (DSP). Шесть составов (продемонстрированы в таблицах 10 и 11) с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл, что эквивалентно 9,15, 27,45 и 41,17 дексаметсонфосфатафосфата (DP)) с 0,5 мг/мл EDTA или при его отсутствии соответственно, были изготовлены и подвергались исследованию стабильности (50 мл флакон из оранжевого стекла; 0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.). Все 6 составов содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Результаты демонстрируют, что составы с возрастающей концентрацией DSP образуют меньше суммарных примесей в динамике.

Дополнительная таблица А демонстрирует профиль вспомогательных веществ, дозу и объемы флаконов коммерчески доступных инъекционных препаратов дексаметазона натрия фосфата для применения у человека в США.

Дополнительная таблица В демонстрирует примеры составов дексаметазона натрия

фосфата, включая их профиль вспомогательных веществ (рынок США).

Дополнительная таблица С демонстрирует примеры составов дексаметазона натрия фосфата, включая их профиль вспомогательных веществ (рынок для применения в ветеринарии в США).

Дополнительная таблица D демонстрирует примеры высокодозных составов дексаметазона натрия фосфата (инъекционных препаратов), включая их профиль вспомогательных веществ (международный рынок).

Дополнительная таблица E демонстрирует примеры предыдущих патентов, раскрывающих составы дексаметазона с гораздо более высоким содержанием сульфита.

Дополнительная таблица F демонстрирует примеры составов дексаметазона, включая их срок годности, как раскрыто производителями.

#### Краткое описание графических материалов

Варианты осуществления и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, далее будут обсуждаться со ссылкой на прилагаемые фигуры.

Фиг. 1 демонстрирует шесть составов с различными уровнями натрия сульфита (безводного) и кислорода в подкрышечном пространстве, которые были протестированы в отношении поддержания анализа при 25°C/60% отн. вл. (29 месяцев). Составы 2 и 4 (F2, 4) представляют собой составы целевой точки с 0,035 мг/мл натрия сульфита (безводного) и 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота). Результат демонстрирует, что составы находятся в диапазоне 95-105% содержания DSP для тестируемых значений натрия сульфита (безводного) 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при содержании кислорода в подкрышечном пространстве 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15), не опускаясь ниже 95% для любого тестируемого состава.

Фиг. 2 демонстрирует, что все тестируемые составы находятся в диапазоне первоначально NMT (не более чем) 0,5% для свободного дексаметазона (позднее изменение на 1%; прим. А), за исключением состава 15 (атмосферный кислород в подкрышечном пространстве). Тестируемые значения натрия сульфита (безводного) составляли 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15) кислорода в подкрышечном пространстве. Свободный дексаметазон накапливается в результате кислотного гидролиза из DSP (25°C/60% отн. вл.; 29 месяцев).

Фиг. 3 демонстрирует, что все тестируемые составы находятся в диапазоне NMT (не более чем) 0,2% для еще не идентифицированных примесей. Тестируемые значения натрия сульфита (безводного) составляли 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15) кислорода в подкрышечном пространстве. Только состав F15 (при атмосферном уровне кислорода) был выше порогового значения в

течение 18 месяцев и позже (25°C/60% отн. вл.; 29 месяцев).

Фиг. 4 демонстрирует, что все тестируемые составы находятся в диапазоне NMT (не более чем) 3% для суммарного содержания примесей (в соответствии с USP). Тестируемые значения натрия сульфита (безводного) составляли 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15) кислорода в подкрышечном пространстве (25°C/60% отн. вл.; 29 месяцев).

Фиг. 5 демонстрирует, что составы целевых точек 2 и 4 (F2, F4: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будут иметь при анализе содержание дексаметазона натрия фосфата выше 95% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 6 демонстрирует, что состав 9 (F9: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будут иметь при анализе содержание дексаметазона натрия фосфата выше 95% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 7 демонстрирует, что состав 10 (F10: 0 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будут иметь при анализе содержание дексаметазона натрия фосфата выше 95% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 8 демонстрирует, что состав 11 (F11: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 10,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будут иметь при анализе содержание дексаметазона натрия фосфата выше 95% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 9 демонстрирует, что состав 15 (F15: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 20,9% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будут иметь при анализе содержание дексаметазона натрия фосфата выше 95% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 10 демонстрирует, что составы 2 и 4 (F2, F4: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будут иметь содержание примеси А ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 11 демонстрирует, что состав 9 (F9: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь содержание примеси А ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 12 демонстрирует, что состав 10 (F10: 0 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь содержание примеси А ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 13 демонстрирует, что состав 11 (F11: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 10,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь содержание примеси А ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 14 демонстрирует, что состав 15 (F15: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 20,9% кислорода в подкрышечном пространстве; атмосферного) превышал 0,5% для примеси А через 24 месяца. Прогноз демонстрирует, что содержание примеси А будет ниже 1% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измерения; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 15 демонстрирует, что состав 2 (F2: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве) достигал 0,2% неидентифицированной примеси через 29 месяцев, но ожидается, что ее содержание будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измерения; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 16 демонстрирует, что состав 4 (F4: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве) достигал 0,2% через 29 месяцев, но ожидается, что ее содержание будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измерения; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 17 демонстрирует, что состав 9 (F9: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, превысит 0,2% через около 32 месяца, но будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измерения; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 18 демонстрирует, что состав 10 (F10: 0 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, превысит 0,2% через около 32 месяца, но будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измерения; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 19 демонстрирует, что состав 11 (F11: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 10,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, превысит 0,2% через около 31 месяца, но будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измерения; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 20 демонстрирует, что состав 15 (F15: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 20,9% кислорода в подкрышечном пространстве; атмосферного) превышал

0,2% через 10 месяцев, и ожидается, что превысит 0,5% в течение 30 месяцев (6 измеряемых точек данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 21 демонстрирует, что состав 2 (F2: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь суммарное содержание примесей ниже 3% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 22 демонстрирует, что состав 4 (F4: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь суммарное содержание примесей ниже 3% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 23 демонстрирует, что состав 9 (F9: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь суммарное содержание примесей ниже 3% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 24 демонстрирует, что состав 10 (F10: 0 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь суммарное содержание примесей ниже 3% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 25 демонстрирует, что состав 11 (F11: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 10,4% кислорода подкрышечного пространства), как ожидается, будет иметь суммарное содержание примесей ниже 3% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 26 демонстрирует, что состав 15 (F15: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 20,9% кислорода подкрышечного пространства; атмосферного), как ожидается, будет иметь суммарное содержание примесей ниже 3% в течение 48 месяцев (прогноз с 6 точками измеряемых данных; до 29 месяцев, 25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 27 демонстрирует идентичность и структуру известных примесей (примесь А, В, С, D, Е, F, G), полученных из растворов дексаметазона натрия фосфата (дексаметазона натрия фосфат (DSP; 9-фтор-11 $\beta$ ,17,21-тригидрокси-16 $\alpha$ -метилпрегна-1,4-диен-3,20-диона 21-(дигидрофосфат) динатриевой соли) во время хранения. Примесь А: (9-фтор-11 $\beta$ ,17,21-тригидрокси-16 $\alpha$ -метилпрегна-3,20-дион (дексаметазон); примесь В: (9-фтор-11 $\beta$ ,17-дигидрокси-16 $\beta$ -метил-3,20 -диоксопрегна-1,4-диен-21-ил дигидрофосфат (бетаметазона фосфат); примесь С, D, Е, F: для каждой примеси один или несколько диастереоизомеров (9-фтор-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -дигидрокси -16-метил-3,17-диоксо-*D*-гомо-андроста-1,4-диен-17 $\alpha$ -ил)метил дигидрофосфат (неопределенная стереохимическая структура в С-

16 и С-17а) или (9-фтор-11 $\beta$ , 17-дигидрокси-16 $\alpha$ -метил-3,17 $\alpha$ -диоксо-*D*-гомо-андроста-1,4-диен-17-ил)метил дигидрофосфат (неопределенная стереохимическая структура в С-17); примесь G: 9-фтор-11 $\beta$ ,17-дигидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карбоновая кислота. Обозначены названия эквивалентных примесей согласно USP.

Фиг. 28 демонстрирует, что десять составов были протестированы для анализа DSP (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для оценки стабильности состава без присутствия сульфита натрия или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): все десять составов содержали 26,23 мг/мл DSP, что эквивалентно 24 мг/мл дексаметазона фосфата (DP). В то время как все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ партии – № состава) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Результат указывает на то, что состав 2-1 демонстрирует наименьшее разложение из всех составов во временной точке 6 месяцев, при этом все еще удовлетворяя описанию (осаждение отсутствует).

Фиг. 29 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для примеси А (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для составов без присутствия натрия сульфита и/или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Результат указывает на то, что состав 2-1 демонстрировал наиболее низкое накопление примеси А (дексаметазон) из всех составов во временной точке 6 месяцев.

Фиг. 30 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для примеси В (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для составов без присутствия натрия сульфита и/или EDTA при возрастающих уровнях

кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Содержание примеси В не возрастало ни в одном из составов.

Фиг. 31 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для примеси С (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для составов без присутствия натрия сульфита и/или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Результат указывает на то, что составы с наиболее высоким значением кислорода в подкрышечном пространстве демонстрировали наиболее низкое накопление примеси С из всех составов во временной точке 6 месяцев.

Фиг. 32 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для примеси D (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для составов без присутствия натрия сульфита и/или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Содержание примеси D возрастало больше всего от временной точки 3 месяца до временной точки 6 месяцев для всех составов. Состав 3-1 с сульфитом и EDTA,

присутствующими при 0% содержании кислорода подкрышечного пространства (НО), имел наиболее низкое значение через 6 месяцев из тех 3 составов, которые удовлетворяли описанию без осадка.

Фиг. 33 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для примеси F (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для составов без присутствия натрия сульфита и/или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Результат демонстрирует, что ни один из составов не повышает содержание примеси F выше порогового значения 0,2%.

Фиг. 34 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для примеси G (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для составов без присутствия натрия сульфита и/или EDTA при возрастающих уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Результат указывает на то, что для примеси G состав 2-1 продемонстрировал наиболее низкое накопление из всех составов во временной точке 6 месяцев.

Фиг. 35 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для неидентифицированной примеси (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном

пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Результат указывает на то, что две композиции сульфита (из всех трех без осаждения через 6 месяцев), не содержащие EDTA (2-1, 2-2), демонстрируют наиболее низкие значения неидентифицированной примеси с наиболее высоким содержанием.

Фиг. 36 демонстрирует дополнительную схему результатов эксперимента для суммарного содержания примесей (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP): хотя все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в качестве прозрачного раствора во временной точке определения стабильности 6 месяцев: (№ номер – № композиции) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Суммарное содержание примесей представляет собой сумму всех предыдущих примесей (A, B, C, D, F, G, неидентифицированной примеси с наиболее высоким содержанием), а также всех других неидентифицированных примесей (с разным временем удерживания), которые имеют более низкую значимость. Результат указывает на то, что две композиции сульфита (из всех трех без осаждения через 6 месяцев), не содержащие EDTA (2-1, 2-2), демонстрируют наиболее низкие значения суммарного содержания примесей с наиболее низким содержанием. Таким образом, для этого состава не требуется EDTA в условиях хранения 40°C/75% отн. вл. при 0 или 5% кислорода в подкрышечном пространстве.

Фиг. 37 демонстрирует результат DSP и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 точками измеряемых данных (до 6 месяцев) демонстрирует для составов, что содержание дексаметазона натрия фосфата ожидается на уровне 95% в течение 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для состава 2-1, в то время как для 2-2 и 3-1 ожидается на уровне около 93% и 93,5% соответственно. Результат демонстрирует, что EDTA не требуется для достижения более высокой стабильности состава.

Фиг. 38 демонстрирует результат примеси А и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 точками измеряемых данных (до 6 месяцев) демонстрирует для составов, что ожидается, что уровень примеси А будет ниже 1% в течение 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для составов 2-1 и 2-2, в то время как для состава 3-1 ожидается, что он достигнет 1% через около 9 месяцев. Результат демонстрирует, что EDTA не требуется для достижения более высокой стабильности состава.

Фиг. 39 демонстрирует результат примеси С и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 точками измеряемых данных (до 6 месяцев) демонстрирует для составов, что ожидается, что уровень примеси С будет находиться на уровне 0,5% в течение 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для состава 2-1, в то время как немного ниже 0,5% для составов 2-2 и 3-1 в этой временной точке.

Фиг. 40 демонстрирует результат примеси D и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень примеси D будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов.

Фиг. 41 демонстрирует результат примеси F и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень примеси F будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов.

Фиг. 42 демонстрирует результат примеси G и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень примеси G будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов.

Фиг. 43 демонстрирует результат неидентифицированной примеси и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень неидентифицированной примеси будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов. Более того, два состава, не содержащих EDTA (2-1 и 2-2), демонстрируют ожидаемый уровень даже ниже 0,2% через 12 месяцев.

Фиг. 44 демонстрирует результат суммарного содержания примесей и прогноз дополнительных составов схемы эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми (до 6 месяцев) точками данных демонстрирует, что уровень суммарного содержания примесей ожидается ниже 3% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для двух составов, не содержащих EDTA (2-1, 2-2), достигая 3% для состава 3-1 с присутствием сульфита и EDTA. Результат демонстрирует, что EDTA не является необходимым для повышения стабильности состава.

Фиг. 45 демонстрирует результаты для примесей A и C дополнительной схемы эксперимента для возрастающих концентраций дексаметазона натрия фосфата (DSP). Шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл) с 0,5 мг/мл EDTA или при его отсутствии соответственно, были изготовлены и подвергались исследованию стабильности (50 мл флакон из оранжевого стекла; 0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.). Все 6 составов содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и

не содержали сульфита. Несмотря на то, что наблюдается явное снижение содержания примеси С для всех составов в течение 6 месяцев, по-видимому, четкая тенденция для примеси А в составах, содержащих EDTA, отсутствует. Для примеси А в составе, не содержащем EDTA, наблюдается начальное повышение, которое в конечном итоге прекращается.

Фиг. 46 демонстрирует результаты для примесей D и G дополнительной схемы эксперимента для возрастающих концентраций дексаметазона натрия фосфата (DSP). Шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл) с 0,5 мг/мл EDTA или при его отсутствии соответственно, были изготовлены и подвергались исследованию стабильности (50 мл флакон из оранжевого стекла; 0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.). Все 6 составов содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Несмотря на то, что наблюдается явное снижение содержания примеси G для всех составов в течение 6 месяцев, по-видимому, четкая тенденция для примеси D в составах, не содержащих EDTA, отсутствует. Для примеси D в составах, содержащих EDTA, наблюдается видимое повышение в динамике до ~ 0,2%.

Фиг. 47 демонстрирует результаты для суммарного содержания примесей дополнительной схемы эксперимента для возрастающих концентраций дексаметазона натрия фосфата (DSP). Шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл) с 0,5 мг/мл EDTA или при его отсутствии соответственно, были изготовлены и подвергались исследованию стабильности (50 мл флакон из оранжевого стекла; 0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.). Все 6 составов содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Составы с наиболее высоким содержанием DSP 45 мг/мл все еще удовлетворяли описанию через 3 месяца, в то время как все другие не удовлетворяли и демонстрировали осадок. Результат демонстрирует, что составы с возрастающей концентрацией DSP образуют меньше суммарных примесей в динамике, независимо от присутствия или отсутствия EDTA.

#### Подробное описание сущности изобретения

Настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям, содержащим глюкокортикоиды с высокой концентрацией и содержащим сниженные уровни консервантов, выступающих в качестве антиоксидантов. Настоящее раскрытие основано на обнаружении того факта, что использование определенного соотношения объема подкрышечного пространства к содержанию API во время распределения композиции в упаковочную тару приводит к повышенной стабильности композиций в присутствии сниженных уровней антиоксидантных консервантов. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению имеют несколько преимуществ по сравнению с существующими

композициями. Учитывая, что антиоксидантные консерванты, как было обнаружено, ассоциированы с чувствительностью и токсичностью пациента, очень желательны фармацевтические композиции, содержащие более низкие уровни таких консервантов, при сохранении стабильности композиции при 2°C – 40°C.

Иными словами, настоящее раскрытие относится к водным фармацевтическим составам, содержащим глюкокортикоид. Водные фармацевтические композиции содержат сниженные уровни консерванта, который может представлять собой консерванты, выступающие в качестве антиоксидантов. Водные фармацевтические составы по настоящему изобретению имеют несколько преимуществ по сравнению с существующими композициями. Учитывая, что консерванты, как было обнаружено, ассоциированы с чувствительностью и токсичностью пациента, очень желательны фармацевтические составы, содержащие более низкие уровни таких консервантов, при сохранении стабильности состава.

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того факта, что использование определенного соотношения объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг) во время упаковывания состава в контейнеры приводит к повышению стабильности состава даже при сниженном количестве консерванта или при его отсутствии. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, состав упаковывают в контейнер с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,007 или меньше. В некоторых вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) может составлять 0,0065 или меньше, 0,0060 или меньше, 0,00588 или меньше, 0,0055 или меньше, 0,0050 или меньше, 0,0045 или меньше, 0,0040 или меньше, 0,0035 или меньше, 0,0030 или меньше, 0,0025 или меньше, 0,0020 или меньше, 0,0015 или меньше, или 0,0010 или меньше. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) может составлять 0,00588 или меньше.

В некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, состав упаковывают в контейнер с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) от около 0,0046 до около 0,0099. В некоторых вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) может составлять от около 0,003 до 0,007 или от около 0,004 до 0,006. В некоторых вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему

содержанию глюкокортикоида (мг) может составлять от около 0,001 до 0,00588.

Специалисты в данной области техники могут легко рассчитать эквивалентные концентрации дексаметазона для определенного глюкокортикоида, как подробно описано ниже. Соответственно, в некоторых случаях соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) может быть выражено в виде соотношения объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг), при этом содержание глюкокортикоида выражается в виде эквивалентного содержания дексаметазона (мг). Иными словами, в некоторых вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) может представлять собой соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) или может быть выражено в виде его.

Средства для определения объема подкрышечного пространства в контейнере хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, во время упаковывания объем подкрышечного пространства можно измерить с помощью следующего расчета: (объем до краев флакона – объем пробки – объем заполнения жидкостью); или путем добавления жидкости и измерения объема после замещения всего газа.

В некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, состав может быть упакован в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,0040 или меньше, 0,0035 или меньше, 0,0030 или меньше, 0,0025 или меньше, 0,0020 или меньше, 0,0015 или меньше, 0,00146 или меньше, или 0,0010 или меньше. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав может быть упакован в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,00150 или меньше. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления состав может быть упакован в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,00146 или меньше.

В некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, состав может быть упакован в контейнер с соотношением содержание сульфита (мг): содержание глюкокортикоида (мг): объем подкрышечного пространства (мл) 0,000203 или меньше.

В некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, состав может быть упакован в контейнер со значением

((содержание сульфита (мг): содержание глюкокортикоида (мг)) x объем подкрышечного пространства (мл)) 0,01050 или меньше.

В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может составлять около 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мл. В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может составлять менее чем около 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может составлять около 8 мл или меньше. В других предпочтительных вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может составлять около 7,2 мл или меньше.

В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может составлять около 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% от общего объема контейнера. В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может составлять менее чем около 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% от общего объема контейнера.

В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может содержать около 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% кислорода. В некоторых вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может содержать менее чем около 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% кислорода. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может содержать около 5% кислорода или может содержать менее чем около 5% кислорода. В других предпочтительных вариантах осуществления объем подкрышечного пространства может содержать около 0% кислорода.

Средства для определения уровней кислорода в подкрышечном пространстве в определенном объеме подкрышечного пространства хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, уровни кислорода в подкрышечном пространстве могут быть измерены с помощью обычных разрушающих методик, таких как электрохимические способы или газовая хроматография, или с помощью неразрушающих методик, таких как лазерная спектроскопия с частотной модуляцией (Pharmaceutical Technology, July 2002; Lighthouse Instruments Application Note 102).

Водные фармацевтические составы по настоящему изобретению преимущественно содержат более низкие количества консерванта (такого как антиоксидант или противомикробное средство), чем известные составы глюкокортикоидов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления состав может содержать (или может не содержать) фармацевтически приемлемый консервант. В некоторых вариантах осуществления состав

может содержать консервант на основе сульфита, присутствующий в концентрации менее чем около 1 мг/мл; консервант на основе парабена, присутствующий в концентрации менее чем около 0,2 мг/мл; креатинин, присутствующий в концентрации менее чем около 8 мг/мл; и/или бензетония хлорид, присутствующий в концентрации менее чем около 0,1 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления суммарная концентрация консерванта в составе может составлять менее чем около 0,1 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта может составлять около 0,09 мг/мл, около 0,08 мг/мл, около 0,07 мг/мл, около 0,06 мг/мл, около 0,05 мг/мл, около 0,04 мг/мл, около 0,035 мг/мл, около 0,03 мг/мл, около 0,02 мг/мл или около 0,01 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта может составлять менее чем около 0,09 мг/мл, менее чем около 0,08 мг/мл, менее чем около 0,07 мг/мл, менее чем около 0,06 мг/мл, менее чем около 0,05 мг/мл, менее чем около 0,04 мг/мл, менее чем около 0,035 мг/мл, менее чем около 0,03 мг/мл, менее чем около 0,02 мг/мл или менее чем около 0,01 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация консерванта может составлять около 0,07 мг/мл или может составлять менее чем около 0,07 мг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрация консерванта может составлять около 0,035 мг/мл или может составлять менее чем около 0,035 мг/мл.

В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления концентрация консерванта может составлять 0 мг/мл. Иными словами, в некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит консерванта.

Как указано выше, фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать (или могут не содержать) фармацевтически приемлемый консервант (такой как антиоксидант или противомикробное средство) для поддержания стабильности состава. Антиоксиданты добавляют в количествах, которые снижены по сравнению с уровнями, обычно используемыми в известных составах, содержащих глюкокортикоиды, тем самым снижая токсичность и неблагоприятные побочные эффекты, ассоциированные с использованием таких антиоксидантных консервантов.

В контексте настоящего описания антиоксиданты (антиоксидантные консерванты) представляют собой такие вспомогательные вещества, которые, как известно специалистам в данной области техники, задерживают или ингибируют процесс окисления молекул, тем самым повышая стабильность композиции. Такие антиоксиданты включают, но без ограничения ими, аскорбиновую кислоту, ацетилцистеин, бутилгидроксианизол, цистеина гидрохлорид, натрия дитионит, гентизиновую кислоту, моносодия глутамат, глутатион, натрия формальдегидсульфоксилат, метионин,

монотиоглицерин, пропилгаллат, сульфиты, натрия тиогликолат,  $\alpha$ -тиоглицерин, токоферол альфа, альфа-токоферол гидросукцинат, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, ликопин, лютеин, селен, марганец, зеаксантин, флавоноиды, флавоны, полифенолы, катехины, фитоэстрогены и натрия тиогликолят. В некоторых случаях антиоксидант (антиоксидантный консервант) представляет собой сульфит. Такие сульфиты относятся, но без ограничения ими, к натрия сульфиту (безводному) ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ), натрия бисульфиту ( $\text{NaHSO}_3$ ), калия бисульфиту ( $\text{KHSO}_3$ ), калия метабиосульфиту ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) и натрия метабиосульфиту ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтических составов по настоящему изобретению консервант может представлять собой сульфит, парабен, бензиловый спирт, бензетония хлорид, пропиленгликоль и/или креатинин. В некоторых вариантах осуществления сульфит может представлять собой натрия сульфит (безводный), натрия бисульфит, натрия метабиосульфит, калия бисульфит и/или калия метабиосульфит. В некоторых вариантах осуществления парабен может представлять собой метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изопропилпарабен и/или изобутилпарабен. В некоторых вариантах осуществления парабен может представлять собой метилпарабен и/или пропилпарабен.

В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе сульфита может составлять около 1 мг/мл или менее чем около 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе сульфита может составлять около 0,9 мг/мл, около 0,8 мг/мл, около 0,7 мг/мл, около 0,6 мг/мл, около 0,5 мг/мл, около 0,4 мг/мл, около 0,3 мг/мл, около 0,2 мг/мл или около 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе сульфита может составлять менее чем около 0,9 мг/мл, менее чем около 0,8 мг/мл, менее чем около 0,7 мг/мл, менее чем около 0,6 мг/мл, менее чем около 0,5 мг/мл, менее чем около 0,4 мг/мл, менее чем около 0,3 мг/мл, менее чем около 0,2 мг/мл или менее чем около 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе сульфита может составлять около 0,09 мг/мл, около 0,08 мг/мл, около 0,07 мг/мл, около 0,06 мг/мл, около 0,05 мг/мл, около 0,04 мг/мл, около 0,03 мг/мл, около 0,02 мг/мл или около 0,01 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе сульфита может составлять менее чем около 0,09 мг/мл, менее чем около 0,08 мг/мл, менее чем около 0,07 мг/мл, менее чем около 0,06 мг/мл, менее чем около 0,05 мг/мл, менее чем около 0,04 мг/мл, менее чем около 0,03 мг/мл, менее чем около 0,02 мг/мл или менее чем около 0,01 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация консерванта на основе сульфита может составлять 0 мг/мл. Иными словами,

в некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит консерванта на основе сульфита.

В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе парабена может составлять около 0,2 мг/мл или менее чем около 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе парабена может составлять около 0,1 мг/мл или менее чем около 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе парабена может составлять около 0,09 мг/мл, около 0,08 мг/мл, около 0,07 мг/мл, около 0,06 мг/мл, около 0,05 мг/мл, около 0,04 мг/мл, около 0,03 мг/мл, около 0,02 мг/мл или около 0,01 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация консерванта на основе парабена может составлять менее чем около 0,09 мг/мл, менее чем около 0,08 мг/мл, менее чем около 0,07 мг/мл, менее чем около 0,06 мг/мл, менее чем около 0,05 мг/мл, менее чем около 0,04 мг/мл, менее чем около 0,03 мг/мл, менее чем около 0,02 мг/мл или менее чем около 0,01 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация консерванта на основе парабена может составлять 0 мг/мл. Иными словами, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит консерванта на основе парабена.

В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять около 8 мг/мл или может составлять менее чем около 8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять около 7 мг/мл, около 6 мг/мл, около 5 мг/мл, около 4 мг/мл, около 3 мг/мл, около 2 мг/мл или около 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять менее чем около 7 мг/мл, менее чем около 6 мг/мл, менее чем около 5 мг/мл, менее чем около 4 мг/мл, менее чем около 3 мг/мл, менее чем около 2 мг/мл или менее чем около 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять около 0,9 мг/мл, около 0,8 мг/мл, около 0,7 мг/мл, около 0,6 мг/мл, около 0,5 мг/мл, около 0,4 мг/мл, около 0,3 мг/мл, около 0,2 мг/мл или около 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять менее чем около 0,9 мг/мл, менее чем около 0,8 мг/мл, менее чем около 0,7 мг/мл, менее чем около 0,6 мг/мл, менее чем около 0,5 мг/мл, менее чем около 0,4 мг/мл, менее чем около 0,3 мг/мл, менее чем около 0,2 мг/мл или менее чем около 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять около 0,09 мг/мл, около 0,08 мг/мл, около 0,07 мг/мл, около 0,06 мг/мл, около 0,05 мг/мл, около 0,04 мг/мл, около 0,03 мг/мл, около 0,02 мг/мл или около 0,01 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять менее чем около 0,09 мг/мл, менее чем около 0,08 мг/мл,

менее чем около 0,07 мг/мл, менее чем около 0,06 мг/мл, менее чем около 0,05 мг/мл, менее чем около 0,04 мг/мл, менее чем около 0,03 мг/мл, менее чем около 0,02 мг/мл или менее чем около 0,01 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация креатинина может составлять 0 мг/мл. Иными словами, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит креатинина.

В некоторых вариантах осуществления концентрация бензетония хлорида может составлять около 0,1 мг/мл или менее чем около 0,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация бензетония хлорида может составлять около 0,09 мг/мл, около 0,08 мг/мл, около 0,07 мг/мл, около 0,06 мг/мл, около 0,05 мг/мл, около 0,04 мг/мл, около 0,03 мг/мл, около 0,02 мг/мл или около 0,01 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация бензетония хлорида может составлять менее чем около 0,09 мг/мл, менее чем около 0,08 мг/мл, менее чем около 0,07 мг/мл, менее чем около 0,06 мг/мл, менее чем около 0,05 мг/мл, менее чем около 0,04 мг/мл, менее чем около 0,03 мг/мл, менее чем около 0,02 мг/мл или менее чем около 0,01 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация бензетония хлорида может составлять 0 мг/мл. Иными словами, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит бензетония хлорида.

Водные фармацевтические составы по настоящему изобретению могут преимущественно содержать более низкие количества хелатирующего агента, чем известные составы глюкокортикоидов. Хелатирующие агенты обычно включают в фармацевтические составы для связывания и снижения реакционной способности ионов металлов, которые могут присутствовать в составе.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления составы по настоящему изобретению могут содержать (или могут не содержать) хелатирующий агент. В некоторых вариантах осуществления состав может содержать хелатирующий агент, причем концентрация хелатирующего агента составляет около 0,50 мг/мл или меньше. В некоторых вариантах осуществления концентрация хелатирующего агента может составлять около 0,45 мг/мл, около 0,40 мг/мл, около 0,35 мг/мл, около 0,30 мг/мл, около 0,25 мг/мл, около 0,20 мг/мл, около 0,15 мг/мл, около 0,10 мг/мл или около 0,05 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация хелатирующего агента может составлять менее чем около 0,45 мг/мл, менее чем около 0,40 мг/мл, менее чем около 0,35 мг/мл, менее чем около 0,30 мг/мл, менее чем около 0,25 мг/мл, менее чем около 0,20 мг/мл, менее чем около 0,15 мг/мл, менее чем около 0,10 мг/мл или менее чем около 0,05 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация хелатирующего агента может составлять 0 мг/мл. Иными словами, в некоторых

предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит хелатирующий агент. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав не содержит динатрия эдетат (динатрия EDTA).

Возможные хелатирующие агенты включают, но не ограничиваясь ими, кальций динатрия EDTA 0,01-0,1% (EDTA = этилендиаминтетрауксусная кислота или эдетат), динатрия EDTA 0,01-0,11%, натрия EDTA 0,20%, кальций версетамид натрия 2,84%, кальтеридол 0,023%, ДТРА 0,04-1,2% (диэтилентриаминпентауксусную кислоту). Другие хелатирующие агенты включают, но не ограничиваясь ими, уксусную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, молочную кислоту, эдетиновую кислоту, нитрилоуксусную кислоту, дипиколиновую кислоту, гадотеровую кислоту, пентетиновую кислоту, глюконовую кислоту, L-винную кислоту, тиосерную кислоту, эмерамид, полиглусам, актеозид, теноилтрифторацетон, тагатозу, тетрадиолибдат, аланозин, димеркапрол, триэтилтетрамин, деферипрон, кальция ацетат, сукцимер, севеламер, дефероксамин, пеницилламин, толевамер, деферазирокс, 1,10-фенантролин и дитиокарб. В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент может представлять собой один или несколько из них. В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент может представлять собой этилендиамин, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), натрия эдетат, динатрия эдетат, тетранатрия эдетат, кальций динатрия эдетат, кальций версетамид натрия, кальтеридол и/или диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления хелатирующий агент может представлять собой динатрия эдетат (динатрия EDTA).

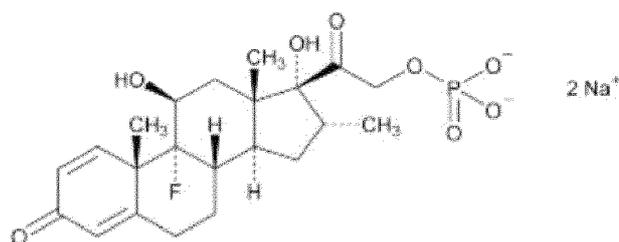
В контексте настоящего документа термин «глюкокортикоид» включает агонисты глюкокортикоидных рецепторов и любое соединение, которое связывается с глюкокортикоидным рецептором. Такие соединения относятся, но не ограничиваясь ими, к дексаметазону, средствам, содержащим дексаметазон, гидрокортизону, метилпреднизолону, преднизону, преднизолону, преднилидену, кортизону, будесониду, бетаметазону и беклометазону. Другие глюкокортикоиды включают мометазона фуруат, триамцинолона ацетонид и метилпреднизон. Глюкокортикоиды дополнительно включают агонисты, модулирующие глюкокортикоидные рецепторы. Кроме того, селективные агонисты или модуляторы глюкокортикоидных рецепторов можно применять в фармацевтических составах, раскрываемых в настоящем документе. Такие агонисты или модуляторы включают, например селективные модуляторы глюкокортикоидных рецепторов (SEGRM) и селективные агонисты глюкокортикоидных рецепторов (SEGRA). Глюкокортикоиды, модуляторы глюкокортикоидных рецепторов и селективные агонисты глюкокортикоидных рецепторов (SEGRA), которые можно применять в раскрываемых в

настоящем документе составах и способах, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Термин «средства, модулирующие глюкокортикоидные рецепторы», в контексте настоящего документа, не исключительно относится к агонистам глюкокортикоидных рецепторов или модуляторам глюкокортикоидных рецепторов, включая, но не ограничиваясь ими: соединение А [CpdA; (2-((4-ацетофенил)-2-хлор-N-метил)этиламмонийхлорид)] и N-(4-метил-1-оксо-1H-2,3-бензоксазин-6-ил)-4-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-гидрокси-2-(трифторметил)-4-метилпентанамид (ZK216348), AL-438, мапракорат, LGD-5552, RU 24858, фосдагрокорат, PF-802, соединение 10, MK5932, C108297, LGD5552 и ORG 214007-0.

Глюкокортикоиды и средства, модулирующие глюкокортикоидные рецепторы (GR), оказывают свое действие посредством мембранных глюкокортикоидных рецепторов и цитоплазматических GR, которые активируют или подавляют экспрессию генов. Некоторые из необходимых эффектов лимфодеплеции глюкокортикоидов и средств, модулирующих GR, по-видимому, опосредуются мембранными GR или другими негеномными эффектами в дополнение к их геномным эффектам. Интересно, что совместное лечение с дексаметазоном, как было продемонстрировано, снижает резистентность к глюкокортикоидам (Serafin *et al.*, 2017).

В некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, глюкокортикоид выбирают из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолона, преднизона, преднизолона, преднилидена, кортизона, будесонида, бетаметазона и беклометазона. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления глюкокортикоид включает дексаметазон, который может быть выбран из группы, состоящей из дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата, дексаметазона гемисукцината, дексаметазона натрия сукцината, дексаметазона сукцината и дексаметазона ацетата. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон, имеющий следующую формулу (дексаметазона фосфат (в виде натрия фосфата)):



Дексаметазона фосфат (в виде натрия фосфата) представляет собой белый или слегка желтый, высокогигроскопичный кристаллический порошок. Он не имеет запаха или имеет легкий запах спирта. Дексаметазона фосфат (в виде натрия фосфата) растворим в воде 1 к 2, слабо растворим в спирте, практически не растворим в хлороформе и эфире и очень слабо растворим в диоксане.

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того, что глюкокортикоид дексаметазон натрия фосфат (DSP) при присутствии в высоких концентрациях в водном составе, становится все более самозащищенным от процессов разложения, таких как гидролиз и окисление. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, концентрация глюкокортикоида может составлять около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 26,23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 или 45 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять по меньшей мере около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 или 45 мг/мл. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять около 24 мг/мл или может составлять по меньшей мере около 24 мг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять около 26,23 мг/мл или может составлять по меньшей мере около 26,23 мг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять около 30 мг/мл или может составлять по меньшей мере около 30 мг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять около 45 мг/мл или может составлять по меньшей мере около 45 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, концентрация глюкокортикоида может составлять менее чем около 500, 457, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150 или 100 мг/мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять менее чем около 457 мг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять менее чем около 250 мг/мл.

Специалисты в данной области техники могут легко рассчитать эквивалентные концентрации глюкокортикоидов или агентов, модулирующих глюкокортикоидные рецепторы, например, с использованием общедоступных алгоритмов преобразования кортикоидов. Специалистам в данной области техники известно, например, что 10, 26,23,

30 и 45 мг/мл дексаметазона натрия фосфата (DSP) эквивалентны 9,15, 24, 27,45 и 41,17 мг/мл соответственно дексаметазона фосфата (DP). Аналогично 26,23 и 45 мг/мл дексаметазона натрия фосфата (DSP) эквивалентны 19,94 и 34,2 мг/мл дексаметазона соответственно. Таким образом, в некоторых случаях концентрация глюкокортикоида может быть выражена в виде концентрации, эквивалентной заданной концентрации другого глюкокортикоида – например, «концентрации, эквивалентной заданной концентрации дексаметазона». Например, 9,15 мг/мл дексаметазона фосфата может быть альтернативно выражено в виде «концентрации дексаметазона фосфата, эквивалентной 10 мг/мл дексаметазона фосфата натрия», и наоборот. В качестве другого примера, 34,2 мг/мл дексаметазона может быть альтернативно выражено в виде «концентрации дексаметазона, эквивалентной 45 мг/мл дексаметазона натрия фосфата».

В некоторых вариантах осуществления концентрация глюкокортикоида может составлять от около 4,4 мг/мл до около 1000 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазона фосфат в концентрации от около 4,4 мг/мл до около 457 мг/мл DP (дексаметазона фосфат), более предпочтительно от около 24 мг/мл до около 457 мг/мл DP). В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазона фосфат в концентрации от около 24 мг/мл до около 450 мг/мл DP, от около 24 мг/мл до около 400 мг/мл DP, от около 24 мг/мл до около 350 мг/мл DP, от около 24 мг/мл до около 300 мг/мл DP, более предпочтительно от около 24 мг/мл до около 250 мг/мл DP.

В некоторых вариантах осуществления pH состава может составлять от около 7,0 до около 8,2, от около 7,2 до около 8,0, от около 7,3 до около 7,9 или от около 7,4 до около 7,8. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления pH состава может составлять от около 7,4 до около 7,8. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления pH состава может составлять около 7,6.

Помимо глюкокортикоида, консерванта (который может представлять собой антиоксидантный консервант) и хелатирующего агента, описанных выше, в фармацевтические составы по настоящему изобретению могут быть включены дополнительные компоненты, хорошо известные специалистам в данной области техники. Фармацевтические составы могут быть приготовлены с использованием фармацевтически приемлемого «носителя», состоящего из материалов, которые считаются безопасными и эффективными. Термин «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, которые «обычно считаются безопасными», например, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергической или подобной нежелательной реакции, такой как расстройство желудка и т.п., при введении

человеку. В некоторых вариантах осуществления этот термин относится к молекулярным объектам и композициям, одобренным регулирующим органом федерального правительства США или правительства штата, в виде перечня GRAS в соответствии с разделами 204(s) и 409 Федерального закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, т.е. при условии предварительного рассмотрения и утверждения FDA или аналогичных перечней, Фармакопеи США или другой общепризнанной фармакопеи для применения у животных, и, в частности, у человека.

Термин «носитель» относится, но без ограничения ими, к разбавителям, связывающим веществам, смазывающим веществам и разрыхлителям. Специалисты в данной области техники знакомы с такими фармацевтическими носителями и способами составления фармацевтических композиций и составов с использованием таких носителей.

Фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать (или могут не содержать) одно или несколько вспомогательных веществ, *например* растворители, усилители растворимости, суспендирующие агенты, буферные агенты, изотонические агенты, стабилизаторы и антиоксиданты или противомикробные консерванты. В IID указано максимальное количество вспомогательного вещества на единицу дозы в каждой лекарственной форме, в которой он используется. Количество, указанные для максимальной эффективности, не отражают максимальную суточную дозу (MDI) вспомогательного вещества, если максимальная суточная доза продукта, которая является основой для включения в перечень, не является только одной единицей. При применении вспомогательные вещества композиций не будут отрицательно влиять на стабильность, биодоступность, безопасность и/или эффективность активных ингредиентов, т.е. глюкокортикоидов, применяемых в составе. Таким образом, предложены составы, в которых отсутствует несовместимость между какими-либо компонентами лекарственной формы. Вспомогательные вещества можно выбрать из группы, состоящей из буферных агентов, солюбилизующих агентов, агентов, регулирующих тоничность, хелатирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных средств и консервантов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы могут содержать буфер (буферный агент). В некоторых вариантах осуществления буфер может представлять собой натрия цитрат. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления концентрация буфера может составлять около 10 мг/мл.

Настоящее раскрытие частично основано на обнаружении того, что использование определенного отношения объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг) во время упаковывания состава в контейнер приводит к

поддержанию стабильности состава, близкой к его состоянию непосредственно после изготовления. В некоторых вариантах осуществления контейнер может представлять собой флакон, ампулу, резервуар для растворителя, бутылку для хранения, медицинскую бутылку, шприц или бутылку.

Специалисты в данной области техники поймут, что составы, упакованные в меньших объемах, легче стабилизировать и, следовательно, они требуют меньшего количества консерванта. Например, составы, упакованные в меньших объемах, легче стабилизировать против кислорода (окислительное разложение). Неожиданно использование определенного соотношения объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию глюкокортикоида (мг) по настоящему изобретению приводит к повышенной стабильности водных составов со сниженным содержанием консерванта или при его отсутствии даже в контейнерах большого объема. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления объем контейнера может составлять около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл. В некоторых вариантах осуществления объем контейнера может составлять по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем контейнера может составлять около 59 мл или может составлять по меньшей мере около 59 мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем контейнера может составлять около 51 мл или может составлять по меньшей мере около 51 мл. В других предпочтительных вариантах осуществления объем контейнера может составлять около 50 мл или может составлять по меньшей мере около 50 мл. В некоторых вариантах осуществления объем фармацевтического состава, упакованного в контейнер, может составлять по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем фармацевтического состава, упакованного в контейнер, может составлять около 43 мл или может составлять по меньшей мере около 43 мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем фармацевтического состава, упакованного в контейнер, может составлять около 50 мл или может составлять по меньшей мере около 50 мл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления объем фармацевтического состава, упакованного в контейнер, может составлять около 51 мл или может составлять по меньшей мере около 51 мл.

Водные фармацевтические составы по настоящему изобретению преимущественно содержат низкие количества консерванта и/или хелатирующего агента или не содержат их, сохраняя при этом стабильность, сопоставимую с известными составами

глюкокортикоидов, содержащими консерванты.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления водные фармацевтические составы по настоящему изобретению остаются стабильными в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев после изготовления. В некоторых вариантах осуществления водные фармацевтические составы остаются стабильными в течение по меньшей мере около 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 месяцев после изготовления. Соответственно, стабильность состава можно оценить через 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 месяцев после изготовления. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность состава можно оценить через 18, 24, 36 или 48 месяцев после изготовления.

В некоторых вариантах осуществления водные фармацевтические составы имеют срок годности по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев после изготовления. В некоторых вариантах осуществления водные фармацевтические составы имеют срок годности по меньшей мере около 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 месяцев после изготовления.

Способы определения стабильности и срока хранения водных фармацевтических составов, содержащих глюкокортикоид, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, стабильность и срок годности состава можно определить путем анализа количественных химических свойств состава, таких как уровни АРІ на основе глюкокортикоида или продуктов его разложения.

В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при температуре от 2°C до 40°C. В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при температуре от 15°C до 40°C. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при температуре от 20°C до 40°C. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при температуре от 15°C до 20°C. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при комнатной температуре. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при температуре 25°C. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при температуре 40°C.

В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при относительной влажности от 40 до 80% (отн. вл.). В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при от 50 до 70% отн.

вл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при 60% отн. вл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при 75% отн. вл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при 25°C, 60% отн. вл. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стабильность определяют после хранения состава при 40°C, 75% отн. вл.

В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют путем определения степени разложения API на основе глюкокортикоида в составе. Способы определения количества API на основе глюкокортикоида в составе хорошо известны специалистам в данной области техники – например, высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с методами УФ-спектрометрии (HPLC-UV) или методы ультраэффективной жидкостной хроматографии (UPLC). В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8, 5,0% разложение API на основе глюкокортикоида. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 5,0% разложение API на основе глюкокортикоида.

В некоторых вариантах осуществления содержание глюкокортикоида в составе поддерживается на уровне выше около 95,0, 95,2, 95,4, 95,6, 96,0, 96,2, 96,4, 96,6, 96,8, 97,0, 97,2, 97,4, 97,6, 98,0, 98,2, 98,4, 98,6, 98,8, 99,0, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% по сравнению с датой изготовления. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления содержание глюкокортикоида в составе поддерживается на уровне выше около 95,0% по сравнению с датой изготовления.

В некоторых вариантах осуществления содержание глюкокортикоида в составе поддерживается в пределах около  $\pm 1,0$ , 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0% по сравнению с датой изготовления. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления содержание глюкокортикоида в составе поддерживается на уровне в пределах около  $\pm 5,0\%$  по сравнению с датой изготовления.

В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют путем определения степени изменения pH состава. Способы определения pH состава хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует изменение pH на менее чем около  $\pm 0,1$ , 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 или 2,0. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует изменение pH на менее чем около  $\pm 0,5$ . В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует изменение pH на

менее чем около  $\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси А (9-фтор-11 $\beta$ ,17,21-тригидрокси-16 $\alpha$ -метилпрегна-1,4-3,20-диона (дексаметазона)) в составе. Способы определения содержания примеси А в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси А. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси А. В других предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 1,0% накопление примеси А.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси В (9-фтор-11 $\beta$ ,17-дигидрокси-16 $\beta$ -метил-3,20-диоксопрегна-1,4-диен-21-ил дигидрофосфат (бетаметазона фосфата)) в составе. Способы определения содержания примеси В в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси В. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси В.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси С в составе. Способы определения содержания примеси С в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси С. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси С.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси D в составе. Способы определения содержания примеси D в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление

примеси D. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси D.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси E в составе. Способы определения содержания примеси E в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси E. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси E.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси F в составе. Способы определения содержания примеси F в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси F. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси F.

В некоторых вариантах осуществления глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и стабильность определяют путем определения степени накопления примеси G в составе. Способы определения содержания примеси G (9-фтор-11 $\beta$ ,17-дигидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карбоновой кислоты) в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси G. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси G.

В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют путем определения степени накопления неидентифицированных примесей в составе. Способы определения содержания неидентифицированных примесей в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29 или 0,30% накопление неидентифицированных примесей. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около

0,20% накопление неидентифицированных примесей.

В некоторых вариантах осуществления стабильность определяют путем определения степени накопления суммарного содержания примесей в составе. Способы определения содержания суммарного содержания примесей в составе хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0% накопление суммарного содержания примесей. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав демонстрирует менее чем около 3,0% накопление суммарного содержания примесей.

Некоторые конкретные варианты осуществления водных фармацевтических составов по настоящему изобретению представлены далее.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что анализ DSP поддерживается на уровне 94% или выше, предпочтительно 97% или выше, после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или в течение 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что анализ DSP поддерживается на уровне 94% или выше, предпочтительно 96% или выше, более предпочтительно 97% или выше, после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси А сохраняется на уровне не более чем 0,35%, предпочтительно ниже 0,25%, более предпочтительно ниже 0,20% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или в течение 29 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси А (примеси А (дексаметазона)) сохраняется на уровне не более чем 2,0% и ниже 1,5%, предпочтительно ниже 0,9%, более предпочтительно ниже 0,8% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси В (бетаметазона натрия фосфат) сохраняется на уровне не более чем 0,3%, предпочтительно ниже 0,2%, более предпочтительно ниже 0,1% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или в течение 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси В сохраняется на уровне не более чем 0,3%, предпочтительно ниже 0,2%, более предпочтительно ниже 0,07% после

хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси С сохраняется на уровне не более чем 0,3%, предпочтительно ниже 0,2%, более предпочтительно ниже 0,11% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси С сохраняется на уровне не более чем 0,3%, предпочтительно ниже 0,26%, более предпочтительно ниже 0,25% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси D сохраняется на уровне не более чем 0,2%, предпочтительно ниже 0,1%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси D сохраняется на уровне ниже 0,3%, предпочтительно ниже 0,2%, более предпочтительно ниже 0,18% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси F сохраняется на уровне менее чем 0,3%, предпочтительно ниже 0,11%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси F сохраняется на уровне ниже 0,3%, предпочтительно ниже 0,11%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси G сохраняется на уровне менее чем 0,3%, предпочтительно ниже 0,11%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень примеси G сохраняется на уровне ниже 0,3%, предпочтительно ниже 0,11%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень аддукта сульфита сохраняется на уровне менее чем 0,21%,

предпочтительно ниже 0,1%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень аддукта сульфита сохраняется на уровне ниже 0,21%, предпочтительно ниже 0,1%, более предпочтительно ниже 0,05% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень неидентифицированной примеси сохраняется на уровне менее чем 0,21%, предпочтительно ниже 0,17%, более предпочтительно ниже 0,14% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень неидентифицированной примеси сохраняется на уровне ниже 0,21%, предпочтительно ниже 0,16%, более предпочтительно ниже 0,11% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень суммарного содержания примесей сохраняется на уровне менее чем 2,9%, предпочтительно ниже 1%, более предпочтительно ниже 0,6% после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень суммарного содержания примесей сохраняется на уровне ниже 2,9%, предпочтительно ниже 2%, более предпочтительно ниже 1,7% после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень pH сохраняется в диапазоне 7,4 – 7,8, предпочтительно в диапазоне 7,5 – 7,7 после хранения при 25 градусах Цельсия и 60% отн. вл. в течение 24 месяцев или 29 месяцев. В некоторых вариантах осуществления стабильность, достигаемая композицией, может быть такой, что уровень pH сохраняется в диапазоне 7,4 – 7,8, предпочтительно в диапазоне 7,5 – 7,7 после хранения при 40 градусах Цельсия и 75% отн. вл. в течение 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления, в которых натрия сульфит представляет собой антиоксидантный консервант, концентрация составляет 0 – 70 ppm натрия сульфита (безводного). В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения состав, называемый составом 10 (F10), содержащий 0 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода подкрышечного пространства и около 6-9 мл подкрышечного пространства, продемонстрировал стабильный профиль анализа (в течение 29 месяцев с прогнозом до 48

месяцев) с точки зрения эквивалентного содержания дексаметазона фосфата от около 906 до 1306 мг и приемлемый профиль примесей даже в отсутствие какого-либо количества натрия сульфита.

Настоящее раскрытие относится к фармацевтическим составам, содержащим глюкокортикоиды, имеющим сниженные уровни антиоксидантов. Способность снижать уровни антиоксидантов, что приводит к уменьшению токсических побочных эффектов, ассоциированных с использованием таких антиоксидантов, является результатом снижения соотношения объема подкрышечного пространства к общему содержанию API сверх того, что обычно используется в промышленности (таблица 1). Соответственно, в конкретном аспекте настоящего изобретения соотношение объема подкрышечного пространства [мл] к общему содержанию API (эквивалент дексаметазона фосфата) [мг] составляет от 0 до около 0,00588. В предпочтительном варианте осуществления значение «(сульфит:API) x объем подкрышечного пространства» составляет от 0 до около 0,05. В наиболее предпочтительном варианте осуществления значение «(сульфит:API) x объем подкрышечного пространства» составляет от 0 до около 0,02.

В условиях ускоренного хранения при 40°C (75% относительная влажность – отн. вл.) удаление динатрия эдетата при двух различных уровнях кислорода в подкрышечном пространстве (0%, 5%), с объемом подкрышечного пространства около 6-9 мл, все еще способствует сохранению стабильности до около 12 месяцев (измерено в течение 6 месяцев с прогнозом до 12 месяцев), при этом сниженное соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API составляет от около 0,0046 до около 0,0099. Последнее представляет собой состав, состоящий исключительно из вспомогательных веществ GRAS. Удаление как натрия сульфита (безводного), так и динатрия эдетата также возможно при поддержании стабильности до 3 месяцев при соотношении объема подкрышечного пространства к содержанию API от около 0,0046 до около 0,0099 в условиях ускоренного хранения (40°C/75% отн. вл.). Результат F10 (при 25°C/60% отн. вл.) демонстрирует, что срок годности по меньшей мере 29 месяцев или дольше может быть достигнут без присутствия каких-либо антиоксидантов. Более того, в определенных ICH условиях ускоренного хранения при 40°C/75% отн. вл. (испытано до 6 месяцев), при отсутствии динатрия эдетата, возрастающие концентрации дексаметазона натрия фосфата (10-40 мг/мл или 10-200 мг/мл) приводят к снижению суммарного содержания примесей. Способность использовать сниженные уровни антиоксидантов, как подробно раскрыто в настоящем документе, является результатом снижения соотношения объема подкрышечного пространства к содержанию API, когда композиции распределяют в упаковочную тару, а также обнаружения того, что дексаметазона натрия фосфат

становится все более самозащищенным (против разложения) при более высокой концентрации в растворе.

Настоящее раскрытие также направлено на применение фармацевтических композиций, раскрываемых в настоящем документе, для лечения пациентов, нуждающихся в лекарственных средствах на основе глюкокортикоидов. Такое лечение включает введение композиций пациентам, нуждающимся, например, в противовоспалительном лечении, иммуносупрессии, лимфоабляции, удалении зародышевых центров, повышении уровней IL-2, IL-7, IL-12 и/или IL-15, повышении содержания мезенхимальных стволовых клеток, повышении уровня G-CSF, повышении содержания нейтрофилов, уничтожении опухоли/рака или лимфодеплеции (прекондиционирования) перед клеточной терапией.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к водным фармацевтическим составам, раскрываемым в настоящем документе, для применения в способе лечения.

В настоящем изобретении также предложено применение водных фармацевтических составов, раскрываемых в настоящем документе, для приготовления лекарственного препарата для применения в способе лечения.

В настоящем изобретении также представлен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества водных фармацевтических составов, как раскрыто в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ снижения накопления стволовых клеток в селезенке у субъекта, при этом способ включает введение композиции субъекту до лечения стволовыми клетками. Такие способы раскрыты, например, в WO 2012/024519. В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ усиления адаптивной клеточной терапии (АСТ) у субъекта, при этом способ включает введение композиции субъекту до адаптивной клеточной терапии. Такие способы раскрыты, например, в WO 2018/183927. В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ лечения заболевания, опосредованного лимфоцитами, у субъекта, при этом способ включает введение субъекту композиции. Такие способы раскрыты, например, в PCT/US2019/054395.

В контексте настоящего документе термины «пациент, нуждающийся в этом» и «субъект, нуждающийся в этом» могут включать индивидуумов, например млекопитающих, таких как люди, собаки, кошки, свиньи и т.д., у которых были диагностированы воспалительные, иммунодепрессорные или онкологические нарушения. Термины «осуществление лечения», «лечение» или «лечить» могут относиться к

следующему: облегчение или задержка появления клинических симптомов заболевания или состояния у пациента, который может быть поражен или предрасположен к заболеванию или состоянию, но еще не испытывать или проявлять клинические или субклинические симптомы заболевания или состояния.

В определенных вариантах осуществления термины «осуществление лечения», «лечение» или «лечить» могут относиться к предупреждению появления клинических симптомов заболевания или состояния у пациента, который может быть поражен или предрасположен к заболеванию или состоянию, но еще не испытывать или проявлять клинические или субклинические симптомы заболевания или состояния. Термины «осуществление лечения», «лечить» или «лечение» также относятся к ингибированию заболевания или состояния, например, остановке или ослаблению его развития или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома. Термины «осуществление лечения», «лечить» или «лечение» дополнительно относятся к облегчению заболевания или состояния, например, способствованию регрессу заболевания или состояния или по меньшей мере одного их клинического или субклинических симптомов. Польза для пациента, подлежащего лечению, может быть статистически значимой, математически значимой или по меньшей мере ощутимой для пациента и/или врача. Тем не менее, профилактическое (превентивное) лечение и терапевтическое (направленное на излечение) лечение представляют собой два отдельных варианта осуществления настоящего раскрытия в настоящем документе.

Другие пути применения композиций включают применение препарата стволовых клеток и терапевтического средства, которое ингибирует связывание стволовых клеток с зародышевыми центрами в лимфоидной ткани, при изготовлении лекарственного препарата для регенерации поврежденной ткани или органа у субъекта, которому не требуется гематологическое восстановление в результате лечения рака, немиелоаблативной терапии или миелоаблативной терапии, включая химиотерапию, лучевую терапию и комбинированные виды лечения, при которых терапевтическое средство не блокирует связывание стволовых клеток с поврежденным органом или тканью, тем самым увеличивая количество циркулирующих стволовых клеток, которые могут быть привлечены к целевой ткани или органу для регенерации поврежденного органа или ткани.

Термин «введение» относится к физическому введению средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Примеры путей введения составов, раскрываемых в настоящем документе, включают внутривенный, внутримышечный,

подкожный, внутрибрюшинный, спинномозговой или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. В контексте настоящего документа фраза «парентеральное введение» означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, но не ограничиваясь ими, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления состав вводят непарентеральным путем, например перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный путь или путь введения через слизистые оболочки, например интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно.

В контексте настоящего документа термин «место инъекции» не исключительно относится к введению внутри опухоли или внутри органа, такого как почка, печень или поджелудочная железа, или сердце, или легкое, или головной мозг, или селезенка, или глаз, внутримышечному, внутриглазному, внутристриальному, внутридермальному введению, введению с помощью дермального с помощью кожного пластыря, с помощью пластыря, введения в спинномозговую жидкость, в головной мозг и др.

Настоящее раскрытие также относится к способам получения фармацевтических композиций, содержащих глюкокортикоиды с высокой концентрацией и содержащих сниженные уровни антиоксидантных консервантов. Такие способы включают стадию смешивания компонентов композиции и упаковывания указанной композиции в среде, в которой соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API снижено.

В конкретном аспекте настоящего изобретения соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API составляет 0-0,00588. В таких случаях использование такого соотношения во время упаковывания позволяет использовать сниженные концентрации консервантов, такие как, например, сниженные уровни сульфитов. В одном аспекте концентрация сульфита составляет 0 – 70 ppm. Для упаковывания объем подкрышечного пространства можно измерить с помощью расчета (объем до краев флакона – объем пробки – объем заполнения жидкостью) или путем добавления жидкости и измерения объема после замещения всего газа.

Также раскрыт способ стабилизации водного фармацевтического состава, содержащего глюкокортикоид, причем способ включает упаковывание водного фармацевтического состава, как раскрыто в настоящем документе, в контейнер с

соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,007 или меньше. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) составляет 0,00588 или меньше.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения настоящего описания и практики настоящего изобретения, раскрытого в настоящем документе. Предполагается, что настоящее описание и примеры следует рассматривать только как иллюстративные, с фактическим объемом и сущностью настоящего изобретения, указанными в следующей далее формуле изобретения и ее эквивалентах.

#### Определения

В контексте настоящего документа термин «поддержание анализа» означает поддержание количественных химических свойств состава в приемлемых пределах по сравнению со значениями во время изготовления. Это можно определить, например, путем анализа количественных химических свойств состава и сравнения их с такими же характеристиками, измеренными во время изготовления. В конкретных случаях это относится к анализу уровней/количеств активного фармацевтического ингредиента (API) в составе и их сравнению с уровнем/количеством во время изготовления. В других случаях это может также относиться к анализу уровней/количеств продуктов разложения активного фармацевтического ингредиента (API) или уровней/количеств неизвестных примесей в составе. В других случаях это может также относиться к анализу уровней/количеств общих суммарного содержания примесей в составе.

В контексте настоящего документа термин «и/или» следует рассматривать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В», предназначен для включения «А и В», «А или В»; «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как означающее один из вариантов, оба варианта или любую их комбинацию альтернатив. В контексте настоящего документа употребление формы единственного числа следует понимать как относящееся к «одному или нескольким» из любого из упомянутых или перечисленных компонентов.

В контексте настоящего документа любой диапазон концентраций, процентный

диапазон, диапазон соотношений или целочисленный диапазон следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, части целого числа (например, одной десятой и одной сотой части целого числа), если не указано иное.

Термин «около», относящийся к измеряемой величине, такой как количество или временная продолжительность и т.п., относится к вариациям +/- 20% или +/- 10% или +/- 5%. Иными словами, термин «около» относится к значению или составу, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибки для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряется или определяется, т.е. ограничений системы измерения. Например, термин «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы термин «около» может означать диапазон до 20% (т.е.  $\pm 20\%$ ). Например, около 3 мг может включать любое количество от 2,3 мг до 3,6 мг (в качестве 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать в пределах порядка величины или в пределах 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение «около» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или состава, такого как одна десятая.

В настоящем раскрытии концентрации могут быть выражены, например, в виде граммов на литр (г/л) или миллиграммов на миллилитр (мг/мл). Концентрации также могут быть выражены в частях на миллион (ppm). Один грамм на 1000 мл (1 г/л) эквивалентен 1000 ppm. Таким образом, один миллиграмм на 1000 мл (1 мг/л) равен одной ppm, а один миллиграмм на 1 мл (1 мг/мл) равен 1000 ppm. Аналогично 0,1 мг/мл составляет 100 ppm, 0,07 мг/мл составляет 70 ppm и 0,01 мг/мл составляет 10 ppm. Специалисты в данной области техники могут легко преобразовать концентрации, выраженные в мг/мл, в ppm.

Следующие ниже примеры представлены для дополнительной иллюстрации выбранных вариантов осуществления настоящего изобретения.

#### Примеры

##### Метод примеров

Анализ и родственные вещества (UPLC) для инъекционного препарата дексаметазона фосфата. Подробная информация о методе UPLC для определения дексаметазона фосфата и родственных веществ в фармацевтическом составе.

Требования к методу	Описание
Методики	Ультразффективная жидкостная хроматография (UPLC)
Реагенты	WFI (вода для инъекций) Аммония ацетат, реактив ACS или эквивалент Уксусная кислота, реактив ACS Метанол, для HPLC или эквивалентный
Система UPLC	Колонка: C8 Детектор: УФ Общее время работы: 10 минут Метод элюирования: элюирование в градиенте.
Подвижная фаза	Подвижная фаза А (иллюстративное приготовление) Растворите 3,5 г аммония ацетата в 1000 мл WFI. Доведите рН аммоний-ацетатного буфера до 3,8 с помощью ледяной уксусной кислоты. <u>Подвижная фаза В</u> 100% метанол
Разбавитель	Иллюстративное приготовление Метанол и подвижная фаза А, тщательно перемешанные.
Стандарт	1 мг/мл в дексаметазоне фосфате в разбавителе
Приготовление образцов для анализа и родственных веществ	1 мг/мл в дексаметазоне фосфате в разбавителе

#### Пример 1

В таблице 1 представлено сравнение выбранных растворов дексаметазона натрия фосфата (флаконов или ампул), имеющих на рынке, с AVM0703 с точки зрения расчетного/измеряемого объема подкрышечного пространства, концентрации и содержания API, концентрации и содержания сульфита, а также выбранных расчетных соотношений: AVM0703 ниже значений, обычно встречающихся в промышленных составах дексаметазона натрия фосфата, касающиеся соотношения объема подкрышечного пространства [мл] к суммарному содержанию API (эквивалент дексаметазона фосфата) [мг], соотношения суммарного содержания сульфита [мг] к суммарному содержанию API (эквивалент дексаметазона фосфата) [мг], а также одного из наиболее низких значений «(сульфит/API) x объем подкрышечного пространства».

Таблица 1

Название компании	Название продукта	NDC (или иностранный код лекарственного средства)	Предполагаемое подкрышечное пространство (мл)	API, конц. (в виде DP в мг/мл)	Объем флакона (или ампулы) (мл)	Суммарное содержание API (в виде DP в мг)	Концентрация сульфита (мг/мл)	Суммарное содержание сульфита (мг)	Фактическое подкрышечное пространство (вводимая жидкость, измеряемый объем) (мл)
AVM Biotechnology	AVM0703		8,00	24	51	1224	0,035	1,785	7,2
Hamel pharmaceuticals	Дексаметазон	01502/0079	0,75	10	10	100			
Merck	Decadron, снят с производства	0006-7646-03	0,90	24	5	120	1	5	
Hospira	DBL™ (дексаметазон натрия фосфат)	н.о.	0,90	24	5	120			
Fuji Pharma (Japan)	Solcort	22000AMX00346000	0,90	24	5	120			
Physicians Total Care, Inc.	Дексаметазон натрия фосфат	54868-6099-0	1,92	10	10	100	1	10	
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Дексаметазон натрия фосфат	0641-0367-25	0,20	10	1	10	1,5	1,5	
Mylan	Дексаметазон натрия фосфат	67457-420-00	1,92	10	10	100			2
Fresenius (без консерв.)	Дексаметазон натрия фосфат	63323-506-01	0,20	10	1	10			
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Дексаметазон натрия фосфат	0641-6146-01	0,75	4	5	20	1	5	
Fresenius (с консервантами)	Дексаметазон натрия фосфат	63323-516-10	3,64	10	10	100			4,04
Henry Schein Animal Health	Dexaject SP*	11695-4013-1	18,00	3,66	100	366	2	200	
Hospira	Дексаметазон	04515/0019	0,40	4	2	8	0,07	0,14	

\* Все продукты для применения у человека, за исключением Dexaject SP (лошадь)

Таблица 1 (продолжение)

Название компании	Название продукта	Соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к суммарному содержанию API (в виде DP в мг)	Соотношение сульфита (мг) к суммарному содержанию API (в виде DP в мг)	Соотношение сульфит : API : подкрышечное пространство	(Сульфит : API) x значение объема подкрышечного пространства
AVM Biotechnology	AVM0703	0,00588	0,00146	0,000203	0,01050
Hameln pharmaceuticals	Дексаметазон	0,00750			
Merck	Decadron, снят с производства	0,00750	0,04167	0,046296	0,03750
Hospira	DBL™ (дексаметазон натрия фосфат)	0,00750			
Fuji Pharma (Japan)	Solcort	0,00750			
Physicians Total Care, Inc.	Дексаметазон натрия фосфат	0,01920	0,10000	0,052083	0,19200
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Дексаметазон натрия фосфат	0,02000	0,15000	0,750000	0,03000
Mylan	Дексаметазон натрия фосфат	0,0200			
Fresenius (без консерв.)	Дексаметазон натрия фосфат	0,0200			
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Дексаметазон натрия фосфат	0,03750	0,25000	0,333333	0,18750
Fresenius (с консервантами)	Дексаметазон натрия фосфат	0,04040			
Henry Schein Animal Health	Dexaject SP*	0,04918	0,54645	0,030358	9,83607
Hospira	Дексаметазон	0,05000	0,01750	0,043750	0,00700

\* Все продукты для применения у человека, за исключением Dexaject SP (лошадь)

## Пример 2

Композиция состава целевой точки эксперимента DoE в мг/мл

Таблица 2. Состав целевой точки AVM0703, план эксперимента

Компонент	Содержание / значение	
Дексаметазона фосфат	24 мг	Эквивалент дексаметазона натрия фосфата: 26,23 мг; эквивалент дексаметазона: 19,94 мг
Натрия цитрат	10 мг	Вспомогательное вещество GRAS
Динатрия EDTA	0,5 мг	
Натрия сульфит безводный	0,035 мг	Вспомогательное вещество GRAS
Вода для инъекций	По мере необходимости до 1,00 мл	
pH (NaOH/HCl 0,1/1 н.)	7,6	
Кислород подкрышечного пространства	5%	

Композиция состава целевой точки (центральная точка) эксперимента DoE в процентах по весу (концентрация)

Таблица 3

Компонент	Концентрация (%)	Тип
Дексаметазон натрия фосфат	2,53	Активный ингредиент
Натрия цитрат	0,96	Буфер
Динатрия эдетат	0,048	Хелатор
Натрия сульфит (безводный)	0,0034	Антиоксидант
Вода для инъекций	96,45	Растворитель

Составы схемы эксперимента: 10 из 16 составов, которые контролировали в отношении длительного хранения (25°C/ 60% отн. вл.). В рамках части исследования плана эксперимента, которое контролировали в течение 29 месяцев при 25°C/60% отн. вл., готовили 16 составов. В таблице 4 представлены характеристики/композиция 10 из 16 составов. Состав 14 случайно подвергали атмосферному воздействию и не использовали для исследования. Все составы описывали в виде прозрачных желтоватых растворов. Все составы содержали 26,23 мг/мл DSP, что эквивалентно 24 мг/мл дексаметазона фосфата (DP), а также 0,05 мг/мл динатрия EDTA и 10 мг/мл натрия цитрата. Все составы упаковывали с использованием соотношения объема подкрышечного пространства AVM0703 (мл) к содержанию дексаметазона (мг), указанного в таблице 1 (24 мг/мл дексаметазона фосфата; флакон на 51 мл; объем подкрышечного пространства 7,2 мл; соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) около 0,00588).

Таблица 4

№ состава	DSP (мг/мл)	Натрия цитрат (мг/мл)	Динатрия эдетат (мг/мл)	Натрия сульфит (мг/мл)	Кислород подкрышечного пространства (%), заданное значение	Кислород подкрышечного пространства (%), фактический
2	26,23	10	0,5	0,035	5,00	5,4
4				0,035	5,00	5,4
6				0,035	5,00	5,2
8				0,035	5,00	5,1
9				0,070	5,00	5,1
10				0,000	5,00	5,1
11				0,035	10,00	10,4
12				0,035	5,00	5,1
15				0,035	20,90	н.о.
16				0,070	20,90	н.о.

AVM0703 – План эксперимента – шесть составов контролировали в течение более 18 месяцев (25°C/60% отн. вл.). Шесть составов с различными уровнями натрия сульфита (безводного) и кислорода в подкрышечном пространстве тестировали в отношении стабильности через 18 месяцев. За исключением F15 (уровень атмосферного кислорода 20,9%), все 5 других составов (F2, 4, 9, 10 и 11) находились в пределах требуемых анализов API или пороговых значений примесей. Эти шесть составов выбирали из 15 составов, которые были изготовлены для исследования DoE для оценки этих 2 факторов: 13 составов (F1 – F13) для оценки натрия сульфита (безводного) в диапазоне от 0 до 0,07 мг/мл и кислорода в подкрышечном пространстве в диапазоне от 0 до 10%, в то время как 2 дополнительных состава (F15, F16) были изготовлены для оценки стабильности при атмосферном кислороде (20,9%) с использованием 0,035 или 0,07 мг/мл соответственно. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Стабильность в течение 18 месяцев

№ состава	Целевая точка			Сульфит отсутствует	11	15
	2	4	9			
% анализа (95,0 – 105,0%)	98,5	98,4	98,3	98,6	98,1	97,9
Примесь А (%) (NMT 0,5%)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,40
Примесь В (%) (NMT 0,5%)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Примесь С (%) (NMT 0,5%)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Примесь D (%) (NMT 0,5%)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь F (%) (NMT 0,5%)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь G (%) (NMT 0,5%)	<0,05	<0,05	<0,05	0,10	0,10	0,10





Примесь С (%) (NMT 0,5%)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Примесь D (%) (NMT 0,5%)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Примесь F (%) (NMT 0,5%)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь G (%) (NMT 0,5%)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,10	<0,05	<0,05	0,10
Аддукт сульфита (NMT 0,2%)	*н.о.								
Любая неидентифици- рованная примесь (%) (NMT 0,2%)	0,20	0,20	0,19	0,20	0,19	0,19	0,19	0,20	0,48
Общее содержание примесей (%) (NMT 3,0%)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,4
pH (7,4-7,8)	7,6	7,7	7,6	7,6	7,7	7,6	7,6	7,6	7,5
Натрия сульфит (мг/мл)	0,035	0,035	0,035	0,035	0,070	0,000	0,035	0,035	0,035
Кислород подкрышечного пространства (%), заданное значение	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	10,00	5,00	20,90
Кислород подкрышечного пространства (%), фактический	5,4	5,4	5,2	5,1	5,1	5,1	10,4	5,1	н.о.

NMT = не более чем (пороговое значение)

Результат схемы эксперимента в течение 29 месяцев для активного фармацевтического ингредиента API в составе AVM0703 (фиг. 1). Дексаметазон натрия фосфат (DSP). Шесть составов с различными уровнями натрия сульфита (безводного) и кислорода в подкрышечном пространстве тестировали в отношении стабильности. Составы 2 и 4 (F2, 4) представляют собой составы целевой точки с 0,035 мг/мл натрия сульфита (безводного) и 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота). Результат демонстрирует, что составы находятся в диапазоне 95-105% содержания DSP для тестируемых значений натрия сульфита (безводного) 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при содержании кислорода в подкрышечном пространстве 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15), не опускаясь ниже 95% для любого тестируемого состава (25°C/60 отн. вл.).

Результат схемы эксперимента в течение 29 месяцев для «примеси А» (свободного дексаметазона) в составе AVM0703 (фиг. 2). Результат демонстрирует, что все тестируемые составы находятся в диапазоне NMT (не более чем) 1% (первоначально 0,5%, затем возрастание до 1%) для свободного дексаметазона (прим. А). Тестируемые значения натрия сульфита (безводного) составляли 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15) кислорода в подкрышечном пространстве. Свободный дексаметазон накапливается в результате кислотного гидролиза из DSP

(25°C/60% отн. вл.).

Результат схемы эксперимента в течение 29 месяцев для «любой неидентифицированной примеси» в составе AVM0703 (фиг. 3). Результат демонстрирует, что все тестируемые составы находятся в диапазоне NMT (не более чем) 0,2% для еще не идентифицированных примесей. Тестируемые значения натрия сульфита (безводного) составляли 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15) кислорода в подкрышечном пространстве. Только состав F15 (при атмосферном уровне кислорода) был выше порогового значения в течение последней временной точки (25°C/60% отн. вл.).

Результат схемы эксперимента в течение 29 месяцев для «суммарного содержания примесей» в составе AVM0703 (фиг. 4). Результат демонстрирует, что все тестируемые составы находятся в диапазоне NMT (не более чем) 3%. Тестируемые значения натрия сульфита (безводного) составляли 0 (F10), 0,035 (F2, 4, 11, 15) и 0,07 мг/мл (F9) при 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) и 20,90% (F15) кислорода в подкрышечном пространстве (25°C C/60% отн. вл.).

Фиг. 5. Составы 2 и 4 целевой точки (F2, F4) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для обоих составов, что ожидается, что содержание дексаметазона натрия фосфата будет выше 95% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 6. Состав 9 (F9) схемы эксперимента: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание дексаметазона натрия фосфата будет выше 95% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 7. Состав 10 (F10) схемы эксперимента: 0 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание дексаметазона натрия фосфата будет выше 95% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 8. Состав 11 (F11) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 10,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание дексаметазона натрия фосфата будет выше 95% в течение 36 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 9. Состав 15 (F15) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 20,9% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми

точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание дексаметазона натрия фосфата будет выше 95% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 10. Составы 2 и 4 целевой точки (F2, F4) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для обоих составов, что ожидается, что содержание примеси А будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 11. Состав 9 (F9) схемы эксперимента: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание примеси А будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 12. Состав 10 (F10) схемы эксперимента: 0 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание примеси А будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 13. Состав 11 (F11) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 10,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание примеси А будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 14. Состав 15 (F15) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 20,9% кислорода (атмосферного) в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что ожидается, что содержание примеси А превышало 0,5% через 24 месяца, в то время как прогноз демонстрирует, что эта примесь, как ожидается, будет менее 1% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 15. Состав 2 (F2) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных (до 29 месяцев) демонстрирует для состава, что содержание неидентифицированных примесей достигало 0,2% через 29 месяцев, но ожидается, что будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 16. Состав 4 (F4) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что неидентифицированная примесь достигала 0,2% через 29 месяцев, но ожидается, что она будет ниже 0,5% в течение 48

месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг.17. Состав схемы эксперимента 9 (F9): 0,070 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что неидентифицированная примесь, как ожидается, превышала 0,2% через около 32 месяца, но будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 18. Состав 10 (F10) схемы эксперимента: 0 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что неидентифицированная примесь, как ожидается, будет превышать 0,2% через 32 месяца, но будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 19. Состав 11 (F11) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 10,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что неидентифицированная примесь, как ожидается, превышала 0,2% через 31 месяцев, но будет ниже 0,5% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 20. Состав 15 (F15) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 20,9% кислорода (атмосферного) в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что неидентифицированная примесь превышала 0,2% через около 10 месяцев, и ожидается, что она будет ниже 0,5% через около 30 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 21. Состав 2 (F2) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что ожидается, что суммарное содержание примесей будет ниже 3% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 22. Состав 4 (F4) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что ожидается, что суммарное содержание примесей будет ниже 3% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 23. Состав 9 (F9) схемы эксперимента: 0,07 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что ожидается, что суммарное содержание примесей будет ниже 3% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 24. Состав 10 (F10) схемы эксперимента: 0 мг/мл безводного натрия сульфата, 5,1% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками

данных демонстрирует для состава, что ожидается, что суммарное содержание примесей будет ниже 3% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 25. Состав 11 (F11) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 10,4% кислорода в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что ожидается, что суммарное содержание примесей будет ниже 3% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

Фиг. 26. Состав 15 (F15) схемы эксперимента: 0,035 мг/мл безводного натрия сульфата, 20,9% кислорода (атмосферного) в подкрышечном пространстве. Прогноз с 6 измеряемыми точками данных демонстрирует для состава, что ожидается, что суммарное содержание примесей будет ниже 3% в течение 48 месяцев (25°C/60% отн. вл.).

### Пример 3

Расширенная DoE – Стабильность составов без натрия сульфата/динатрия эдетата. Схема серии экспериментов (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.) для оценки стабильности состава без присутствия сульфата натрия или EDTA при возрастающих уровнях кислорода подкрышечного пространства (0%, 5%, 10% и 15%): изготавливали десять составов с описаниями, представленными в таблице 8 (класс GLP), и тестировали в отношении стабильности. 26,23 мг/мл DSP равно 24 мг/мл дексаметазона фосфата. Все составы упаковывали с использованием соотношения объема подкрышечного пространства AVM0703 (мл) к содержанию дексаметазона (мг), указанного в таблице 1 (24 мг/мл дексаметазона фосфата; флакон на 51 мл; объем подкрышечного пространства 7,2 мл; соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) около 0,00588).

Таблица 8

Условия хранения	Партия	Состав	Материал				Кислород подкрышечного пространства (%)
			DSP (мг/мл)	Натрия цитрат (мг/мл)	Динатрия эдетат (мг/мл)	Натрия мульфит (безводный) (мг/мл)	Целевое значение
40°C - перевернутое положение	1	1	26,23*	10	0,50	0	0
40°C - перевернутое положение	1	2					5
40°C - перевернутое положение	1	3					10
40°C - перевернутое положение	1	4					15
40°C -	2	1			0	0,035	0

перевернуто е положение								
40°C - перевернуто е положение	2	2						5
40°C - перевернуто е положение	2	3						10
40°C - перевернуто е положение	2	4						15
40°C - перевернуто е положение	3	1			0,50	0,035		0
40°C - перевернуто е положение	4	1			0	0		5

\* Эквивалентно 19,94 мг дексаметазона и 24 мг дексаметазона фосфата

Таблица 9. Данные о стабильности через 1 месяц (40°C/75% отн. вл. - перевернутый флакон); все: дексаметазона фосфат 24 мг/мл, натрия цитрат 10 мг/мл

№ состава	1-1	1-2	1-3	1-4	2-1	2-2	2-3	2-4	3-1	4-1
Динатрия EDTA (мг/мл)	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0,5	0
Натрия сульфит (мг/мл)	0	0	0	0	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035	0
Кислород подкрышечного пространства (%)	0	5	10	15	0	5	10	15	0	5
Описание	Удов- летво- ритель но									
pH	7,7	7,7	7,6	7,6	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7	7,7
Анализ (%)	98,6	98,3	98,2	97,8	97,5	97,3	97,8	97,4	97,6	96,5
Примесь А (%) (NMT 1%)	0,15	0,13	0,11	0,11	0,13	0,13	0,13	0,13	0,17	0,12
Примесь В (%) (NMT 0,5%)	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Примесь С (%) (NMT 0,5%)	0,1	0,1	0,09	0,09	0,11	0,11	0,1	0,1	0,1	0,1
Примесь D (%) (NMT 0,5%)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь F (%) (NMT 0,5%)	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Примесь G (%) (NMT 0,5%)	0,16	0,18	0,19	0,19	0,15	0,19	0,2	0,21	0,15	0,18
Любая неидентифицированная примесь (%) (NMT 0,2%)	0,1	0,09	0,1	0,1	0,1	0,1	0,09	0,09	0,1	0,1
Общее содержание примесей (%) (NMT 3,0%)	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7

Результат схемы эксперимента (расширенной DoE) в течение 1 месяца при отсутствии натрия сульфита или динатрия эдетата либо того и другого (таблица 9). Десять (все: 24 мг/мл в виде эквивалента дексаметазона фосфата, что соответствует 26,23 мг/мл

DSP; 10 мг/мл натрия цитрата) составов с двумя разными уровнями (0 или 0,035 мг/мл) натрия сульфита (безводного), два различных уровня динатрия эдетата (0 или 0,5 мг/мл) и четыре различных уровня кислорода подкрышечного пространства (0, 5, 10, 15%) тестировали в отношении стабильности (40°C/75% отн. вл.). В составах 1-1, 1-2, 1-3 и 1-4 отсутствует натрия сульфит (безводный), они содержат 0,5 мг/мл динатрия эдетата и возрастающие количества кислорода подкрышечного пространства (1-1: 0%, 1-2: 5%, 1-3: 10%, 1-4: 15%). Составы 2-1, 2-2, 2-3 и 2-4 не содержат динатрия эдетат, они содержат 0,035 мг/мл натрия сульфита (безводного) и возрастающие количества кислорода подкрышечного пространства (2-1: 0%, 2-2: 5%, 2-3: 10%, 2-4: 15%). Состав 3-1 содержит 0,035 мг/мл натрия сульфит (безводного) и 0,5 мг/мл динатрия эдетат, но не содержит кислорода подкрышечного пространства. Состав 4-1 не содержит натрия сульфит (безводного) и динатрия эдетат и содержит 5% кислорода в подкрышечном пространстве. Результат демонстрирует, что все десять составов находятся в диапазоне 95-105% в отношении содержания DSP, а также в пределах установленных пороговых значений для известных (А: не более чем 1%; В, С, D, F и G: не более чем 0,5%) и неизвестных примесей (не более чем 0,2%), при этом значения «Суммарное содержание примесей» намного ниже порогового значения 3% (условия хранения: 40°C/75% отн. вл., перевернутое положение).

Результат схемы эксперимента (расширенной DoE) в течение 1, 3 и 6 месяцев при отсутствии натрия сульфита или динатрия эдетата или обоих (фиг. 28-44). Несмотря на то, что все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной точке стабильности 6 месяцев: (№ партии – состав №) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Все эти три состава (2-1, 2-2 и 3-1) соответствовали критериям приемлемости анализа DSP (95-105%).

Фиг. 28. Результат схемы эксперимента для анализа DSP (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP) для оценки стабильности состава без присутствия любого из них натрия сульфита или EDTA при возрастающих уровнях кислорода подкрышечного пространства (= НО: 0%, 5%, 10% и 15%): все десять составов содержали 26,23 мг/мл DSP, что эквивалентно 24 мг/мл дексаметазона фосфата (DP). Несмотря на то, что все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной

точке стабильности 6 месяцев: (№ партии – состав №) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Верхняя диаграмма изображает результат анализа DSP с абсолютными значениями в процентах, в то время как нижняя диаграмма изображает разницу в процентах через 1, 3 и 6 месяцев, за вычетом значения 0 месяцев (изготовление). Результат указывает на то, что состав 2-1 демонстрирует наименьшее разложение из всех составов во временной точке 6 месяцев, при этом все еще удовлетворяя описанию (осаждение отсутствует).

Фиг. 29 и 30. Результат схемы эксперимента для примесей А и В (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP): несмотря на то, что все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной точке стабильности 6 месяцев: (№ партии – состав №) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Фиг. 29 изображает результат для примеси А, в то время как фиг. 30 представляет примесь В. Результат указывает на то, что состав 2-1 демонстрировал самое низкое накопление примеси А (дексаметазона) из всех составов во временной точке 6 месяцев. Содержание примеси В не возрастало ни в одном из составов.

Фиг. 31 и 32. Результат схемы эксперимента для примесей С и D (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP): несмотря на то, что все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной точке стабильности 6 месяцев: (№ партии – состав №) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Фиг. 31 изображает результат для примеси С, в то время как фиг. 32 представляет примесь D. Результат указывает на то, что составы с наиболее высоким значением кислорода подкрышечного пространства демонстрировали самое низкое накопление примеси С из всех составов во временной точке 6 месяцев.

Содержание примеси D возросло больше всего от временной точки 3 месяца до временной точки 6 месяцев для всех составов. Состав 3-1 с сульфитом и EDTA, присутствующими при 0% содержании кислорода подкрышечного пространства (НО), имел наиболее низкое значение через 6 месяцев из тех 3 составов, которые удовлетворяли описанию без осадка.

Фиг. 33 и 34. Результат схемы эксперимента для примесей F и G (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP): несмотря на то, что все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной точке стабильности 6 месяцев: (№ партии – состав №) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Фиг. 33 изображает результат для примеси F, в то время как фиг. 34 представляет примесь G. Результат демонстрирует, что ни один из составов не повышает содержание примеси F выше порогового значения 0,2%. Касательно примеси G, состав 2-1 продемонстрировал наиболее низкое накопление среди всех составов во временной точке 6 месяцев.

Фиг. 35 и 36. Результат схемы эксперимента для неидентифицированной примеси с наиболее высоким значением и суммарного содержания примесей (до 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.; 26,23 мг/мл DSP = 24 мг/мл DP): несмотря на то, что все десять составов удовлетворяли описанию через 3 месяца, только следующие составы удовлетворяли описанию в виде прозрачного раствора во временной точке стабильности 6 месяцев: (№ партии – состав №) 2-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Все остальные составы продемонстрировали осадки через 6 месяцев. Фиг. 35 изображает результат для неидентифицированной примеси с наивысшим значением, в то время как фиг. 36 представляет общие примеси, которые представляют собой сумму всех предыдущих примесей (A, B, C, D, F, G, неидентифицированная примесь с наиболее высоким содержанием), а также, кроме того, все другие неидентифицированные примеси (с различным временем удерживания), которые имеют меньшую значимость. Результат указывает на то, что две композиции сульфита (из всех трех без осаждения через 6 месяцев), не содержащие EDTA (2-1, 2-2), демонстрируют наиболее низкие значения

неидентифицированной примеси с наиболее высоким содержанием. Аналогично эти же два состава (2-1 и 2-2) характеризуются наиболее низким содержанием суммарного содержания примесей. Следовательно, для этого состава не требуется EDTA при условиях хранения 40°C/75% отн. вл. при 0 или 5% содержании кислорода подкрышечного пространства.

Фиг. 37. Результат DSP и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 точками измеряемых данных (до 6 месяцев) демонстрирует для составов, что содержание дексаметазона натрия фосфата ожидается на уровне 95% в течение 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для состава 2-1, в то время как для 2-2 и 3-1 ожидается на уровне около 93% и 93,5% соответственно. Результат демонстрирует, что EDTA не требуется для достижения более высокой стабильности состава.

Фиг. 38. Результат примеси А и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 точками измеряемых данных (до 6 месяцев) демонстрирует для составов, что ожидается, что уровень примеси А будет ниже 1% в течение 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для составов 2-1 и 2-2, в то время как для состава 3-1 ожидается, что он достигнет 1% через около 9 месяцев. Результат демонстрирует, что EDTA не требуется для достижения более высокой стабильности состава.

Фиг. 39. Результат примеси С и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 точками измеряемых данных (до 6 месяцев) демонстрирует для составов, что ожидается, что уровень примеси С будет находиться на уровне 0,5% в течение 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для состава 2-1, в то время как немного ниже 0,5% для составов 2-2 и 3-1 в этой временной точке.

Фиг. 40. Результат примеси D и прогноз дополнительных составов плана

эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень примеси D будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов.

Фиг. 41. Результат примеси F и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень примеси F будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов.

Фиг. 42. Результат примеси G и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень примеси G будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов.

Фиг. 43. Результат неидентифицированной примеси и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми точками данных (до 6 месяцев) демонстрирует, что ожидается, что уровень неидентифицированной примеси будет ниже 0,5% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для всех 3 составов. Более того, два состава, не содержащих EDTA (2-1 и 2-2), демонстрируют ожидаемый уровень даже ниже 0,2% через 12 месяцев.

Фиг. 44. Результат суммарного содержания примесей и прогноз дополнительных составов плана эксперимента 2-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве), 2-2 (0,035 мг/мл безводного натрия

сульфита, 0 мг/мл EDTA и 5% кислорода в подкрышечном пространстве) и 3-1 (0,035 мг/мл безводного натрия сульфита, 0,5 мг/мл EDTA и 0% кислорода в подкрышечном пространстве). Прогноз с 4 измеряемыми (до 6 месяцев) точками данных демонстрирует, что уровень суммарного содержания примесей ожидается ниже 3% через 12 месяцев (40°C/75% отн. вл.) для двух составов, не содержащих EDTA (2-1, 2-2), достигая 3% для состава 3-1 с присутствием сульфита и EDTA. Результат демонстрирует, что EDTA не является необходимым для повышения стабильности состава.

#### Пример 4

Готовили шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл, эквивалент 9,15, 27,45 и 41,17 дексаметазона фосфата (DP)) с 0,5 мг/мл EDTA или без нее соответственно. Композиции этих шести составов представлены в таблице 10 и 11. Составы в партии 1 и 2 (таблица 10) упаковывали с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,01543 (10 мг/мл дексаметазона натрия фосфата, что эквивалентно 9,15 мг/мл дексаметазона фосфата; флакон на 51 мл; объем подкрышечного пространства 7,2 мл; соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) около 0,01543). Составы в партии 3 и 4 (таблица 10) упаковывали с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,0514 (30 мг/мл дексаметазона натрия фосфата, что эквивалентно 27,45 мг/мл фосфата дексаметазона; флакон на 51 мл; объем подкрышечного пространства 7,2 мл; соотношение объема (мл) к содержанию дексаметазона (мг) около 0,00514). Составы в партии 1 и 2 (таблица 11) упаковывали с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,00343 (45 мг/мл дексаметазона натрия фосфата, что эквивалентно 41,17 мг/мл дексаметазона фосфата; флакон на 51 мл; объем подкрышечного пространства 7,2 мл; соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) около 0,00343).

Таблица 10

Условия хранения	Партия	Материал				Кислород подкрышечного пространства (%)
		DSP (мг/мл)	Натрия цитрат (мг/мл)	Динатрия эдетат (мг/мл)	Натрия сульфит (безводный) (мг/мл)	Целевое значение
40°C перевернутое положение	-	10	10	0,50	0	5
40°C перевернутое положение	-			0		
40°C перевернутое	-			0,50		
		30				

положение					
40°C перевернутое положение	-	4		0	

Таблица 11

Условия хранения	Партия	Материал				Кислород подкрышечного пространства (%)
		DSP (мг/мл)	Натрия цитрат (мг/мл)	Динатрия эдетат (мг/мл)	Натрия сульфит (безводный) (мг/мл)	Целевое значение
40°C перевернутое положение	-	45*	10	0,50	0	5
40°C перевернутое положение	-			2		

\* Эквивалентно 34,20 мг дексаметазона и 41,17 мг дексаметазона фосфата

Результаты дополнительной схемы эксперимента для возрастающих концентраций дексаметазона натрия фосфата (DSP). Готовили шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл, эквивалент 9,15, 27,45 и 41,17 дексаметазона фосфата (DP)) с 0,5 мг/мл EDTA или без нее соответственно, и подвергали исследованию стабильности (50 мл флакон из оранжевого стекла; 0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.). Все 6 составов содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Результаты демонстрируют, что составы с возрастающей концентрацией DSP образуют меньше суммарных примесей в динамике. Обзор этих результатов представлен в таблице 12.

Таблица 12

				40°C - перевернутое положение											
				Описание				pH				Анализ (DSP) (95,0-105,0%)			
№ партии	DSP мг/мл	EDTA мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		Удовлетворительно	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	Неудовлетворительно	7,6	7,6	7,6	7,6	99,7	98,2	97,9	96,5
2	10	-		Удовлетворительно	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	Неудовлетворительно	7,6	7,7	7,7	7,7	98,5	97,6	97,3	95,4
3	30	+		Удовлетворительно	Неудовлетворительно	Неудовлетворительно	Неудовлетворительно	7,6	7,6	7,6	7,7	95,9	94,7	94,8	93,3
4	30	-		Удовлетворительно	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	Неудовлетворительно	7,7	7,6	7,6	7,7	94,6	93,5	94,2	92,3
				40°C - перевернутое положение											
				Описание				pH				Анализ (DSP) (95,0-105,0%)			
№ партии	DSP мг/мл	EDTA мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		Удовлетворительно	Удовлетворительно	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	7,7	7,7	7,7	7,7	97,3	96,8	96,6	95,4
2	45	-		Удовлетворительно	Удовлетворительно	Удовлетворительно	Неудовлетворительно	7,7	7,7	7,6	7,7	97,7	96,9	96,7	96,4

				40°C - перевернутое положение											
	DSP	EDTA		Примесь А (%)				Примесь В (%)				Примесь С (%)			
№ партии	мг/мл	мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		< 0,05	0,16	0,27	0,58	0,08	0,07	0,06	0,06	0,05	0,11	0,22	0,31
2	10	-		< 0,05	0,17	0,31	0,47	0,09	0,07	0,07	0,06	0,05	0,11	0,19	0,24
3	30	+		< 0,05	0,16	0,41	0,75	0,08	0,07	0,07	0,07	0,05	0,1	0,18	0,24
4	30	-		< 0,05	0,13	0,32	0,64	0,09	0,07	0,07	0,07	0,05	0,1	0,16	0,22
				40°C - перевернутое положение											
	DSP	EDTA		Примесь А (%)				Примесь В (%)				Примесь С (%)			
№ партии	мг/мл	мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		< 0,05	0,15	0,34	0,62	0,08	0,08	0,08	0,07	0,05	0,1	0,16	0,21
2	45	-		< 0,05	0,14	0,37	0,64	0,08	0,08	0,08	0,07	0,05	0,09	0,15	0,19

Таблица 12 (продолжение)

				40°C - перевернутое положение											
	DSP	EDTA		Примесь D (%)				Примесь E (%)				Примесь F (%)			
№ партии	мг/мл	мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		< 0,05	< 0,05	0,05	0,14	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,1	0,13
2	10	-		< 0,05	< 0,05	0,09	0,23	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,1	0,14
3	30	+		< 0,05	< 0,05	0,07	0,18	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,09	0,12
4	30	-		< 0,05	< 0,05	0,07	0,2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,09	0,13
				40°C - перевернутое положение											
	DSP	EDTA		Примесь D (%)				Примесь E (%)				Примесь F (%)			
№ партии	мг/мл	мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		< 0,05	< 0,05	0,08	0,2	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,09	0,12
2	45	-		< 0,05	< 0,05	0,09	0,21	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,09	0,13

				40°C - перевернутое положение											
				Примесь G (%)				Неидентифицированная примесь (%)				Суммарное содержание примесей (%)			
№ партии	DSP мг/мл	EDTA мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		0,16	0,16	0,22	0,23	0,11	0,11	0,11	0,11	0,4	0,7	1,3	2,1
2	10	-		0,15	0,16	0,22	0,29	0,11	0,11	0,1	0,1	0,4	0,7	1,2	1,9
3	30	+		0,16	0,17	0,18	0,2	0,11	0,11	0,11	0,11	0,4	0,7	1,2	1,9
4	30	-		0,16	0,18	0,18	0,2	0,11	0,11	0,11	0,1	0,4	0,7	1,1	1,7
				40°C - перевернутое положение											
				Примесь G (%)				Неидентифицированная примесь (%)				Суммарное содержание примесей (%)			
№ партии	DSP мг/мл	EDTA мг/мл	месяцы	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		0,16	0,17	0,17	0,18	0,11	0,11	0,11	0,1	0,4	0,7	1,1	1,7
2	45	-		0,16	0,17	0,18	0,2	0,11	0,1	0,11	0,1	0,4	0,7	1,1	1,6

Фиг. 45 и фиг. 46. Результаты дополнительной схемы эксперимента для возрастающих концентраций активного фармацевтического ингредиента (API) в составе AVM0703: дексаметазон натрия фосфат (DSP). Шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл) с 0,5 мг/мл EDTA или при его отсутствии соответственно, были изготовлены и подвергались исследованию стабильности (50 мл флакон из оранжевого стекла; 0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.). Все 6 составов содержали 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота) и не содержали сульфита. Несмотря на то, что наблюдается явное снижение содержания примесей C и G для всех составов в течение 6 месяцев, по-видимому, четкая тенденция для примеси A в составах, содержащих EDTA, или примеси D в составах, не содержащих EDTA, отсутствует. Для примеси A в составе, не содержащем EDTA, наблюдается начальное видимое повышение, которое в конечном итоге приостанавливается, в то время как для примеси D в составах, содержащих EDTA, наблюдается видимое повышение в динамике до ~ 0,2%.

Фиг. 47. Результат схемы эксперимента (0, 1, 3, 6 месяцев при 40°C/75% отн. вл.) для возрастающих концентраций активного фармацевтического ингредиента (API) в составе AVM0703: дексаметазон натрия фосфат (DSP). Шесть составов с 3 различными уровнями DSP (10, 30 и 45 мг/мл, что эквивалентно 9,15, 27,45 и 41,17 дексаметазона фосфата), с 0,5 мг/мл EDTA или без нее, каждый из которых содержал 5% кислорода в подкрышечном пространстве (95% азота), тестировали в отношении стабильности. Все шесть составов не содержали сульфит. Верхняя диаграмма включает все составы, в то время как каждая из средней и нижней изображают 3 состава либо с EDTA (в центре), либо без нее (внизу). Составы с наиболее высоким содержанием DSP 45 мг/мл все еще удовлетворяли описанию через 3 месяца, в то время как все другие не удовлетворяли и демонстрировали осадок. Результат демонстрирует, что составы с возрастающей концентрацией DSP образуют меньше суммарных примесей в динамике, независимо от присутствия или отсутствия EDTA.

Дополнительные таблицы

Таблица А: Примеры инъекционных препаратов дексаметазона натрия фосфата, включая профиль вспомогательных веществ/флакона (США) – для применения у человека (США)

NDC продукта	Патентованное название	Название лекарственной формы	Название производителя	Дозировка	Единица измерения	Вспомогательные вещества	Флакон
0641-0367	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
0641-0367-25	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
52584-420	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	General Injectables and Vaccines, Inc.	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)	10 мл
54868-6099-0	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Physicians Total Care, Inc.	10	мг/мл	Безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); натрия метабисульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: 4VON5FNS3C); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	10 мл

55154-5118	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Cardinal Health	10	мг/мл	Безводный тринатрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: 36KCS0R750); безводный тринатрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
55154-9371	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Cardinal Health	10	мг/мл	Натрия цитрат, не уточненная форма (24,75 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)	1 мл
63323-506-01	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Fresenius Kabi USA, LLC	10	мг/мл	Натрия цитрат (24,75 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
63323-516-10	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Fresenius Kabi USA, LLC	10	мг/мл	Натрия цитрат (13,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)	10 мл
67457-420-00	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Mylan Institutional LLC	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7H19T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)	10 мл
70069-021	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Somerset Therapeutics, LLC	10	мг/мл	Тринатрия цитрат дигидрат (24,75 мг в 1 мл) (UNII: B22547B95K), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), вода (UNII: 059QF0K00R)	1 мл
70518-0532	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	REMEDYREPACK INC.	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8 49 4WBH), вода (UNII: 059QF0K00R), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл

71872-7090	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A218C7H19T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321); вода (UNII: 059QF0K00R)	10 мл
71872-7091	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 296PHW8QP)	1 мл
76420-270	DMT SUIK	Инъекция, раствор	Asclemed USA, Inc.	10	мг/мл	Натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)	1 мл
69677-071	MAS CARE-PAK DEXAMETHASONE	Набор	MAS Management Group Inc.	10	мг/мл	Натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), натрия цитрат (24,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
53225-3660	ReadySharp Dexamethasone	Инъекция	Terrain Pharmaceuticals	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8 49 4WBH), вода (UNII: 059QF0K00R), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
76420-810	Mardex 25 Kit	Набор; 1 мл флакон как часть набора; размер 50060163323-506-0110 мг/мл, по 1 мл, упаковка по двадцать пять единиц	Asclemed USA, Inc.	10	мг/мл	Натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)	1 мл флакон;
70112-555	TopiDex	Набор	Topicare Management, LLC	10	мг/мл	Натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), натрия цитрат (24,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл

71872-7090	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A218C7H19T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321); вода (UNII: 059QF0K00R)	10 мл
71872-7091	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 296PHW8QP)	1 мл
76420-270	DMT SUIK	Инъекция, раствор	Asclemed USA, Inc.	10	мг/мл	Натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)	1 мл
69677-071	MAS CARE-PAK DEXAMETHASONE	Набор	MAS Management Group Inc.	10	мг/мл	Натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), натрия цитрат (24,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
53225-3660	ReadySharp Dexamethasone	Инъекция	Terrain Pharmaceuticals	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8 49 4WBH), вода (UNII: 059QF0K00R), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл
76420-810	Mardex 25 Kit	Набор; 1 мл флакон как часть набора; размер 50060163323-506-0110 мг/мл, по 1 мл, упаковка по двадцать пять единиц	Asclemed USA, Inc.	10	мг/мл	Натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)	1 мл флакон;
70112-555	TopiDex	Набор	Topicare Management, LLC	10	мг/мл	Натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321), натрия цитрат (24,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)	1 мл

0641-6146-01	Дексаметазон натрия фосфат		West-Ward Pharmaceuticals Corp.	4	мг/мл	Безводный натрия сульфит (1 мг/мл), безводный натрия цитрат (19,4 мг/мл) и (0,01 мл), бензиловый спирт 10,42 мг/мл (консервант) в воде для инъекций.	5 мл
0006-7646-03 (снят с производства)	DECADRON Phosphate injection	Инъекция, раствор	Merck	24	мг/мл	8 мг/мл креатинина, 10 мг/мл натрия цитрата, 0,5 мг/мл динатрия эдетата, натрия гидроксид для доведения pH и вода для инъекций, по необходимости, с 1 мг/мл натрия бисульфита, 1,5 мг/мл метилпарабена и 0,2 мг/мл пропилпарабена, добавленных в качестве консервантов.	5 мл
0641-6146-01	Дексаметазон натрия фосфат		West-Ward Pharmaceuticals Corp.	4	мг/мл	Безводный натрия сульфит (1 мг/мл), безводный натрия цитрат (19,4 мг/мл) и (0,01 мл), бензиловый спирт 10,42 мг/мл (консервант) в воде для инъекций.	5 мл
0006-7646-03 (снят с производства)	DECADRON Phosphate injection	Инъекция, раствор	Merck	24	мг/мл	8 мг/мл креатинина, 10 мг/мл натрия цитрата, 0,5 мг/мл динатрия эдетата, натрия гидроксид для доведения pH и вода для инъекций, по необходимости, с 1 мг/мл натрия бисульфита, 1,5 мг/мл метилпарабена и 0,2 мг/мл пропилпарабена, добавленных в качестве консервантов.	5 мл

Таблица В. Примеры составов дексаметазона натрия фосфата, включая профиль вспомогательных веществ (США)

NDC продукта (США)	Патентованное название	Название лекарственной формы	Название пути введения	Номер заявки	Название производителя	Дозировка	Единица	Вспомогательные вещества
64679-810	Baycadron	Эликсир	Пероральный	ANDA088254	Wockhardt USA, LLC	0,5	мг/5 мл	Бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (5,1%), сахар-сырец (UNII: 8M707QY5GH), пропиленгликоль (UNII: 6DC9Q167V3), бензойная кислота (UNII: 8SKN0B0MIM), спирт (UNII: 3K9958V90M), безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3 & PSCL), FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA), вода (UNII: 059QF0K00R), натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
58463-010	Decadron	Эликсир	Пероральный	ANDA090891	Pragma Pharmaceuticals, LLC	0,5	мг/5 мл	Бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (% об./об.) (5,1%), спирт (UNII: 3K9958V90M), бензойная кислота (UNII: 8SKN0B0MIM), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA), пропиленгликоль (UNII: 6DC9Q167V3), «малина» (UNII: 4N14V5R27W), сахароза (UNII: C151H8M554), тринатрия цитрат дигидрат (UNII: B22547B95K), вода (UNII: 059QF0K00R)
58463-014	Decadron	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Pragma Pharmaceuticals, LLC	0,5	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP); D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 5 (UNII: 1753WB2F1M)

58463-015	Decadron	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8481	Pragma Pharmaceuti cals, LLC	0,75	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP); желтый № 10 D&C (UNII: 35SW5USQ3G); синий № 1 FD&C (UNII: H3R473TBD)
58463-016	Decadron	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8481	Pragma Pharmaceuti cals, LLC	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
58463-017	Decadron	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8481	Pragma Pharmaceuti cals, LLC	6	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
0054-4179	Дексаметазо н	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4611	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-4180	Дексаметазо н	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4613	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

0054-4181	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8306	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1	мг/1	железа оксид желтый (1 мг) (UNII: EX438O2MRT); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4182	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4610	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1,5	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C красный № 3 (1,5 мг) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C красный № 40 (1,5 мг) (UNII: WZB9127XOA); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4183	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 7916	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4184	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4186	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8316	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	6	мг/1	FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)

0054-4181	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8306	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1	мг/1	железа оксид желтый (1 мг) (UNII: EX438O2MRT); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4182	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4610	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1,5	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C красный № 3 (1,5 мг) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C красный № 40 (1,5 мг) (UNII: WZB9127XOA); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4183	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 7916	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4184	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-4186	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8316	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	6	мг/1	FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)

0054-4181	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8306	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1	мг/1	железа оксид желтый (1 мг) (UNII: EX438O2MRT); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-4182	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4610	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1,5	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C красный № 3 (1,5 мг) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C красный № 40 (1,5 мг) (UNII: WZB9127XOA); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-4183	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 7916	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-4184	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-4186	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8316	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	6	мг/1	FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

0054-8174	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8306	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	1	мг/1	железа оксид желтый (1 мг) (UNII: EX438O2MRT); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-8175	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-8176	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 7916	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-8179	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4611	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
0054-8180	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4613	West-Ward Pharmaceuti cals Corp.	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

0054-8181	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084610	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	1,5	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C красный № 3 (1,5 мг) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C красный № 40 (1,5 мг) (UNII: WZB9127XOA); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0054-8183	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088316	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	6	мг/1	FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
0095-0087	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA040700	ECR Pharmaceuticals	1,5	мг/1	микrokристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); FD&C красный № 40, алюминиевый лак
0095-0088	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA040700	ECR Pharmaceuticals	1,5	мг/1	микrokристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); FD&C красный № 40, алюминиевый лак
0095-0089	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA040700	ECR Pharmaceuticals	1,5	мг/1	микrokристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); FD&C красный № 40, алюминиевый лак

10544-211	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8237	Blenheim Pharmaceutical, Inc.	1,5	мг/1	FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
10544-212	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	Blenheim Pharmaceutical, Inc.	4	мг/1	магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
21695-290	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4613	Rebel Distributors Corp	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75, 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
21695-382	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	Rebel Distributors Corp	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
21695-728	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8306	Rebel Distributors Corp	1	мг/1	железа оксид желтый (1 мг) (UNII: EX438O2MRT); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

21695-745	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA087916	Rebel Distributors Corp	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
24236-550	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	REMEDYR EPACK INC.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
33261-625	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088238	Aidarex Pharmaceuticals LLC	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
42195-015	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088237	Xspire Pharma, LLC	1,5	мг/1	FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
43063-266	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA087916	PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

48102-045	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 5 (UNII: 1753WB2F1M); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-046	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	0,75	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C синий № 1 (UNII: H3R47K3TBD); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-047	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-048	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	6	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-084	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088148	Par Pharmaceutical Inc.	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 5 (UNII: 1753WB2F1M); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

48102-045	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 5 (UNII: 1753WB2F1M); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-046	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	0,75	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C синий № 1 (UNII: H3R47K3TBD); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-047	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-048	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	6	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-084	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088148	Par Pharmaceutical Inc.	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 5 (UNII: 1753WB2F1M); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

49884-085	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8160	Par Pharmaceuti cal Inc.	0,75	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C синий № 1 (UNII: H3R47K3TBD); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-086	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8237	Par Pharmaceuti cal Inc.	1,5	мг/1	FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-087	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	Par Pharmaceuti cal Inc.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-373	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8481	Par Pharmaceuti cal Inc.	6	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C синий № 1 (UNII: H3R47K3TBD); FD&C желтый № 6 (UNII: H77VE193A8); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

49999-059	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	Lake Erie Medical DBA Quality Care Products LLC	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
50090-0088	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	A-S Medication Solutions	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
50090-0089	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	A-S Medication Solutions	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
52959-547	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	H.J. Harkins Company, Inc.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

53217-231	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084613	Aidarex Pharmaceuticals LLC	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
53217-310	Дексаметазон	Эликсир	Пероральный	ANDA084754	Aidarex Pharmaceuticals LLC	0,5	мг/5 мл	бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (5%)
54868-0218	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	Physicians Total Care, Inc	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
54868-0916	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084613	Physicians Total Care, Inc	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75, 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
54868-0927	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084611	Physicians Total Care, Inc	0,5	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C желтый № 6 (0,5, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
54868-1744	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084610	Physicians Total Care, Inc	1,5	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75, 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C красный № 3 (1,5 мг) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C красный № 40 (1,5 мг) (UNII: WZB9127XOA); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

54868-3157	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA087916	Physicians Total Care, Inc	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
54868-5334	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA040700	Physicians Total Care, Inc.	1,5	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); FD&C красный № 40
54868-5903	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088316	Physicians Total Care, Inc	6	мг/1	FD&C зеленый № 3 (4, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
54879-003	Дексаметазон	Эликсир	Пероральный	ANDA084754	STI Pharma LLC	0,5	мг/5 мл	бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (5%)
55154-4901	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	Cardinal Health	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
55154-4914	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA087916	Cardinal Health	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)

55289-582	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
55289-903	Дексаметазон-	Таблетка	Пероральный	ANDA084613	PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
60432-466	Дексаметазон	Эликсир	Пероральный	ANDA088254	Morton Grove Pharmaceuticals, Inc.	0,5	мг/5 мл	бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (5,1%)
61919-269	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088237	Direct Rx	1,5	мг/1	FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
63187-383	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA087916	Proficient Rx LP	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

55289-582	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
55289-903	Дексаметазон-	Таблетка	Пероральный	ANDA084613	PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
60432-466	Дексаметазон	Эликсир	Пероральный	ANDA088254	Morton Grove Pharmaceuticals, Inc.	0,5	мг/5 мл	бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (5,1%)
61919-269	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088237	Direct Rx	1,5	мг/1	FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
63187-383	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA087916	Proficient Rx LP	2	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)

63187-561	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	Proficient Rx LP	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
63629-3742	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	Bryant Ranch Prepack	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
63629-4129	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084613	Bryant Ranch Prepack	0,75	мг/1	FD&C синий № 1 (0,75 мг и 1,5 мг) (UNII: H3R47K3TBD); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
64980-509	Дексаметазон	Эликсир	Пероральный	ANDA090891	Rising Pharmaceuticals, Inc.	0,5	мг/5 мл	бензойная кислота, USP (в качестве консерванта) (0,1%); спирт (% об./об.) (5%)
66267-067	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA088238	NuCare Pharmaceuticals, Inc.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

66336-479	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	Dispensing Solutions, Inc.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5, 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4, 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5, 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
67296-0326	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	RedPharm Drug	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
67296-1090	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	RedPharm Drug, Inc.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
68047-702	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA20 1270	Larken Laboratories, Inc.	1,5	мг/1	моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); мальтодекстрин (UNII: 7CVR7L4A2D); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахароза (UNII: C151H8M554)
68071-4127	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	NuCare Pharmaceuti cals, Inc.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

68788-7142	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 4612	Preferred Pharmaceuticals Inc.	4	мг/1	D&C желтый № 10 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C зеленый № 3 (4 мг и 6 мг) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C желтый № 6 (0,5 мг и 4 мг) (UNII: H77VE193A8); моногидрат лактозы (UNII: EWQ57Q815X); магния стеарат (UNII: 70097M6130); крахмал кукурузный (UNII: 0823NY3SJ); сахараза (UNII: C151H8M554)
68788-9938	Дексаметазон-	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	Preferred Pharmaceuticals, Inc.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
68788-9939	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8160	Preferred Pharmaceuticals, Inc.	0,75	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C синий № 1 (UNII: H3R47K3TBD); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
69189-4186	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8316	Avera McKennan Hospital	6	мг/1	
70518-0843	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	REMEDYR EPACK INC.	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)

71335-0077	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8160	Bryant Ranch Prepack	0,75	мг/1	D&C желтый № 10 (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C синий № 1 (UNII: H3R47K3TBD); безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
71335-0177	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA08 8238	Bryant Ranch Prepack	4	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6130); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP)
0054-3176	Dexamethasone Intensol	Раствор, концентрат	Пероральный	ANDA08 8252	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	1	мг/мл	спирт (UNII: 3K9 9 58V9 0M), бензойная кислота (UNII: 8 SKN0B0MIM), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 29 6 8 PHW8QP), динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K), пропиленгликоль (UNII: 6DC9Q16 7V3), вода (UNII: 0 59QF0KO0R)
68151-5026	Dexamethasone Intensol	Раствор, концентрат	Пероральный	ANDA08 8252	Carilion Materials Management	1	мг/мл	спирт (UNII: 3K9 9 58V9 0M), бензойная кислота (UNII: 8 SKN0B0MIM); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 29 6 8 PHW8QP); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); пропиленгликоль (UNII: 6DC9Q16 7V3); вода (UNII: 0 59QF0KO0R)
0641-0367	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA08 7702	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)

0641-6145	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA084282	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	4	мг/мл	Натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (19,4 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
0641-6146	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA084282	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	4	мг/мл	Натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (19,4 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
0904-3006	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор/капли	Офтальмический	ANDA040069	Major Pharmaceuticals	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,02%) (UNII: F5UM2KM3W7); креатинин (UNII: 7FLD91C86K); динатрия эдетат (UNII: 7FLD91C86K); хлористоводородная кислота (UNII: ML9LGA7468); фенэтиловый спирт (0,25%) (UNII: ML9LGA7468); полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия бисульфит (0,1%) (UNII: TZX5469Z6I); натрия борат (UNII: 91MBZ8H3QO); натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR)
11695-1411	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор/капли	Офтальмический	ANDA040069	Butler Animal Health Supply	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,02%) (UNII: F5UM2KM3W7); креатинин (UNII: 7FLD91C86K); динатрия эдетат (UNII: 7FLD91C86K); хлористоводородная кислота (UNII: ML9LGA7468); фенэтиловый спирт (0,25%) (UNII: ML9LGA7468); полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия бисульфит (0,1%) (UNII: TZX5469Z6I); натрия борат (UNII: 91MBZ8H3QO); натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR)

21695-847	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор	Офтальмический	ANDA088771	Rebel Distributors Corp	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,01%) (UNII: F5UM2KM3W7); натрия фосфат, одноосновный (UNII: 3980JIH2SW); натрия хлорид (UNII: 451W47IQ8X); двухосновный натрия фосфат (UNII: GR686LBA74); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); натрия фосфат, одноосновный (UNII: 3980JIH2SW); двухосновный натрия фосфат (UNII: GR686LBA74); вода (UNII: 059QF0KO0R)
24208-720	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор/капли	Офтальмический	ANDA040069	Bausch & Lomb Incorporated	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,02%) (UNII: F5UM2KM3W7); креатинин (UNII: 7FLD91C86K); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); хлористоводородная кислота (UNII: ML9LGA7468); фенэтиловый спирт (0,25%) (UNII: ML9LGA7468); полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия бисульфит (0,1%) (UNII: TZX5469Z6I); натрия борат (UNII: 91MBZ8H3QO); натрия цитрат, не уточненная форма (UNII: 1Q73Q2JULR)
42254-088	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор/капли	Офтальмический	ANDA040069	Rebel Distributors Corp	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,02%) (UNII: F5UM2KM3W7); креатинин (UNII: 7FLD91C86K); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); хлористоводородная кислота (UNII: ML9LGA7468); фенэтиловый спирт (0,25%) (UNII: ML9LGA7468); полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия бисульфит (0,1%) (UNII: TZX5469Z6I); натрия борат (UNII: 91MBZ8H3QO); натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR)

52584-420	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040802	General Injectables and Vaccines, Inc.	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
52584-421	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA040803	General Injectables and Vaccines, Inc	4	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
52584-422	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA040803	General Injectables and Vaccines, Inc	4	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
54868-3129	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор	Офтальмический	ANDA088771	Physicians Total Care, Inc.	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,01%) (UNII: F5UM2KM3W7); натрия фосфат, одноосновный (UNII: 3980JH2SW); натрия хлорид (UNII: 451W47IQ8X); двухосновный натрия фосфат (UNII: GR686LBA74); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); вода (UNII: 059QF0KO0R)

54868-6099	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA081126	Physicians Total Care, Inc.	10	мг/мл	Безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); натрия метабисульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: 4VON5FNS3C); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
55045-1755	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор	Офтальмический	ANDA088771	Dispensing Solutions, Inc.	1	мг/мл	бензалкония хлорид (0,01%) (UNII: F5UM2KM3W7); натрия фосфат, одноосновный (UNII: 3980JH2SW); натрия хлорид (UNII: 451W471Q8X); двухосновный натрия фосфат (UNII: GR686LBA74); динатрия эдетат (UNII: 7FLD91C86K); вода (UNII: 059QF0KO0R)
55150-237	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	AuroMedics Pharma LLC	4	мг/мл	безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSL); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)
55150-238	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	AuroMedics Pharma LLC	4	мг/мл	безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSL); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)
55150-239	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	AuroMedics Pharma LLC	4	мг/мл	безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSL); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)

55154-5118	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA08 7702	Cardinal Health	10	мг/мл	Натрия сульфат безводный (1,5 мг в 1 мл) (UNII: 36KCS0R750); безводный тринатрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
55154-7075	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA04 0803	Cardinal Health	4	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
55154-9364	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA08 4916	Cardinal Health	4	мг/мл	Натрия цитрат, не уточненная форма (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)
55154-9371	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA04 0491	Cardinal Health	10	мг/мл	Натрия цитрат, не уточненная форма (24,75 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)

57319-065	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор/капли	Офтальмический	ANDA040069	Phoenix Pharmaceutical, Inc.	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,02%) (UNII: F5UM2KM3W7); креатинин (UNII: 7FLD91C86K); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); хлористоводородная кислота (UNII: ML9LGA7468); фенэтиловый спирт (0,25%) (UNII: ML9LGA7468); полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия бисульфит (0,1%) (UNII: TZX5469Z6I); натрия борат (UNII: 91MBZ8H3QO); натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR)
61314-294	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор	Офтальмический	ANDA088771	Sandoz Inc	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (0,01%) (UNII: F5UM2KM3W7); натрия фосфат, одноосновный (UNII: 3980JH2SW); натрия хлорид (UNII: 451W47IQ8X); двухосновный натрия фосфат (UNII: GR686LBA74); динатрия эдетат (UNII: 7FLD9 1C8 6K); вода (UNII: 059QF0K00R)
61786-979	Дексаметазон натрия фосфат	Иньекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA084916	REMEDYR EPACK INC.	4	мг/мл	Натрия цитрат (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
63323-165	Дексаметазон натрия фосфат	Иньекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA084916	Fresenius Kabi USA, LLC	4	мг/мл	Натрия цитрат (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)

63323-165	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA084916	Fresenius Kabi USA, LLC	4	мг/мл	Натрия цитрат (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
63323-506	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040491	Fresenius Kabi USA, LLC	10	мг/мл	Натрия цитрат (24,75 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
63323-506	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040491	Fresenius Kabi USA, LLC	10	мг/мл	Натрия цитрат (24,75 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
63323-516	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040572	Fresenius Kabi USA, LLC	10	мг/мл	Натрия цитрат (13,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
67457-420	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040802	Mylan Institutional LLC	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0KO0R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)

67457-421	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA040803	Mylan Institutional LLC	4	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
67457-422	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA040803	Mylan Institutional LLC	4	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
67457-423	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA040803	Mylan Institutional LLC	4	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A2I8C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321) лимонная кислота моногидрат (UNII: 2968PHW8QP)
68071-1866	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	NuCare Pharmaceuticals, Inc.	4	мг/мл	безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0K00R); безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSL); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC321)

70069-021	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA20 7442	Somerset Therapeutics, LLC	10	мг/мл	Тринатрия цитрат дигидрат (24,75 мг в 1 мл) (UNII: B22547B95K), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), вода (UNII: 059QF0K00R)
70518-0410	Дексаметазон натрия фосфат	Раствор/капли	Офтальмический	ANDA04 0069	REMEDYR EPACK INC.	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (UNII: F5UM2KM3W7); креатинин (UNII: AYI8EX34EU), динатрия эдетат (UNII: 7FLD91C86K); хлористоводородная кислота (UNII: QTT17582CB), феноэтиловый спирт (UNII: ML9LGA7468); полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия бисульфит (UNII: TZX5469Z6I); натрия борат (UNII: 91MBZ8H3QO), натрия цитрат, не уточненная форма (UNII: 1Q73Q2JULR)
70518-0532	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA08 7702	REMEDYR EPACK INC.	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8 49 4WBH), вода (UNII: 059QF0K00R), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
70518-0621	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA08 4916	REMEDYR EPACK INC.	4	мг/мл	Натрия цитрат (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)

70518-0872	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA084916	REMEDYR EPACK INC.	4	мг/мл	Натрия цитрат (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
71872-7021	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	Medical Purchasing Solutions, LLC	4	мг/мл	Бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH), натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA), безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSroxide), натрия гидроксид (55X04QC32I), Вода (059QF0K00R)
71872-7090	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040802	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	мг/мл	Метилпарабен (1,5 мг в 1 мл) (UNII: A218C7HI9T); пропилпарабен (0,2 мг в 1 мл) (UNII: Z8IX2SC1OH); динатрия эдетат (0,11 мг в 1 мл) (UNII: 7FLD91C8 6K); безводный тринатрия цитрат (10 мг в 1 мл) (UNII: RS7A450LGA); моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I); вода (UNII: 059QF0K00R)
71872-7091	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA087702	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G); натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH); вода (UNII: 059QF0K00R); натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 296PHW8QP)

71872-7092	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	Medical Purchasing Solutions, LLC	4	мг/мл	Бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH), натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA), безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSroxiide), натрия гидроксид (55X04QC32I), Вода (059QF0KO0R)
71872-7128	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA206781	Medical Purchasing Solutions, LLC	4	мг/мл	Бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8494WBH), натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), безводный тринатрия цитрат (UNII: RS7A450LGA), безводная лимонная кислота (UNII: XF417D3PSroxiide), натрия гидроксид (55X04QC32I), Вода (059QF0KO0R)
76045-106	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA203129	Fresenius Kabi USA, LLC	4	мг/мл	Моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), тринатрия цитрат дигидрат (UNII: B22547B95K), вода (UNII: 059QF0KO0R), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I)
51655-012	Дексаметазон	Таблетка	Пероральный	ANDA084612	Northwind Pharmaceuticals, LLC	4	мг/1	
71879-001	Dexucu	Инъекция, суспензия	Внутриглазной	NDA208912	EyePoint Pharmaceuticals US, Inc	517	мкг/0,005 мл	Ацетилтриэтилцитрат (5233 мкг в 0,005 мл) (UNII: 5WBR36T90E); азот (UNII: N762921K75)
76420-270	DMT SUIK	Инъекция, раствор	Внутримышечный; внутривенный		Asclemed USA, Inc.	10	мг/мл	Натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I)

0998-0615	Maxidex	Суспензия	Офтальмический	NDA013422	Alcon Laboratories, Inc.	1	мг/мл	Бензалкония хлорид (UNII: F5UM2KM3W7), гипромеллоза (UNII: 3NXW29V3WO), натрия хлорид (UNII: 451W47IQ8X), натрия фосфат, двухосновный (UNII: GR686LBA74), полисорбат 80 (UNII: 6OZP39ZG8H), динатрия эдетат (UNII: 7FLD91C86K), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), вода (UNII: 059QF0K00R)
71205-013	TaperDex 12-day	Таблетка	Пероральный	ANDA088237	Proficient Rx LP	1,5	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6I30); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP), FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA)
71205-012	TaperDex 6-day	Таблетка	Пероральный	ANDA088237	Proficient Rx LP	1,5	мг/1	безводная лактоза (UNII: 3SY5LH9PMK); натрия кроскармеллоза (UNII: M28OL1HH48); магния стеарат (UNII: 70097M6I30); микрокристаллическая целлюлоза (UNII: OP1R32D61U); стеариновая кислота (UNII: 4ELV7Z65AP), FD&C красный № 40 (UNII: WZB9127XOA)
69677-071	MAS CARE-PAK DEXAMET HASONE	Набор	Внутримышечный; внутривенный; местный	ANDA040491	MAS Management Group Inc.	10	мг/мл	Натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), натрия цитрат (24,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
70529-112	Neuromaquel Neuroma/Anti-Inflammatory System	Набор	Внутрисуставный; внутриочаговый; внутримышечный; внутривенный; мягкие ткани	ANDA084916	IT3 Medical LLC	4	мг/мл	Натрия цитрат, не уточненная форма (11 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR); натрия сульфит (1 мг в 1 мл) (UNII: VTK0 1UQK3G); бензиловый спирт (10 мг в 1 мл) (UNII: LKG8 49 4WBH), натрия гидроксид (UNII: 55X0 4QC32I) моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)

53225-3660	ReadySharp Dexamethasone	Инъекция	Внутримышечный; внутривенный	ANDA087702	Terrain Pharmaceuticals	10	мг/мл	Натрия сульфит (1,5 мг в 1 мл) (UNII: VTK01UQK3G), натрия цитрат (16,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), бензиловый спирт (10,42 мг в 1 мл) (UNII: LKG8 49 4WBH), вода (UNII: 059QF0K00R), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
76420-810	Mardex 25 Kit	Набор	Эпидуральный; инфильтрация; внутримышечный; внутривенный; местный		Asclemed USA, Inc.	10	мг/мл	Натрия цитрат (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP), натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I)
70112-555	TopiDex	Набор	Внутримышечный; внутривенный	ANDA040491	Topicare Management, LLC	10	мг/мл	Натрия гидроксид (UNII: 55X04QC32I), натрия цитрат (24,5 мг в 1 мл) (UNII: 1Q73Q2JULR), моногидрат лимонной кислоты (UNII: 2968PHW8QP)
снят с производства 0006-7646-03	DECADRON Phosphate injection	Инъекция, раствор	Внутривенный		Merck	24	мг/мл	8 мг/мл креатинина, 10 мг/мл натрия цитрата, 0,5 мг/мл динатрия эдетата, натрия гидроксид для доведения pH и вода для инъекций, по необходимости, с 1 мг/мл натрия бисульфита, 1,5 мг/мл метилпарабена и 0,2 мг/мл пропилпарабена, добавленных в качестве консервантов.

Таблица С. Примеры составов дексаметазона натрия фосфата (ветеринарный рынок США) – продукты для ветеринарного рынка

NDC или код лекарственного средства	Активный ингредиент	Торговое название	Вспомогательные вещества	Концентрация	Флакон	Суммарное содержание
0061-0884-01	Дексаметазон	Azium	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 4,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9 и вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл дексаметазона	100 мл	200 мг дексаметазона
2314118	Дексаметазон натрия фосфат	Dexacort 5	1 мг/мл метилпарагидроксибензоата, 0,1 мг/мл пропилпарагидроксибензоата	5 мг/мл	100 мл	500 мг
ACVM A001421	Дексаметазон натрия фосфат	Dexadreson	15,6 мг/мл бензилового спирта	2 мг/мл	50 мл	100 мг
11695-4017	Дексаметазон	Dexaject	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 4,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг
11695-4013	Дексаметазон натрия фосфат	Dexaject SP	На мл: натрия цитрат 10 мг, натрия бисульфит 2 мг, бензиловый спирт 1,5% в качестве консерванта, вода для инъекций, по необходимости, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота для доведения pH до 7,0-8,5.	4 мг/мл DSP	100 мл	400 мг
50989-074-12	Дексаметазон	Дексаметазон (Vedco, Inc)	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 4,75% спирта, HCl и/или NaOH для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг

57561-953	Дексаметазон	Dexamethasone (Agri Laboratories, Ltd.)	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 1,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг
57319-560-05	Дексаметазон	Дексаметазон (Phoenix Pharmaceuticals)	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 4,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг
57561-953-04	Дексаметазон	Дексаметазон для инъекций (Agrilabs)	Полиэтиленгликоль 400, бензиловый спирт, метилпарабен и пропилпарабен.	2 мг/мл	100 мл	200 мг
49884-084-01	Дексаметазон	Дексаметазон для инъекций (Vettek)	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400; 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов; 4,75% спирта; HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости.	2 мг/мл	100 мл	200 мг
54925-067-10	Дексаметазон	Дексаметазон раствор	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 4,75% спирта, HCl и/или натрия гидроксида для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг
13985-043-29	Дексаметазон натрия фосфат	Дексаметазон SP	На мл: натрия цитрат 10 мг, натрия бисульфит 2 мг, бензиловый спирт 1,5% в качестве консерванта, вода для инъекций, по необходимости, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота для доведения pH до 7,0-8,5.	4 мг/мл DSP	100 мл	400 мг
61133-0899-9	Дексаметазон	Dexium	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена в качестве консервантов, 4,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл дексаметазона	100 мл	200 мг

	Дексаметазон	Dexa-ject	15 мг/мл бензилового спирта	2 мг/мл	50 или 100 мл	100 или 200 мг
11695-4013-1	Дексаметазон натрия фосфат	DEXAJECT SP	На мл: натрия цитрат 10 мг, натрия бисульфит 2 мг, бензиловый спирт 1,5% в качестве консерванта, вода для инъекций, по необходимости, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота для доведения pH до 7,0-8,5.	4 мг/мл	100 мл	400 мг
2/5/412/2006	Дексаметазон натрия фосфат	Dexafort Ject	Не раскрыто	5 мг/мл	100 мл	500 мг
13985-533-25, 13985-533-03	Дексаметазон	Дексаметазон (Vet One)	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена, 4,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг
50989-437-12	Дексаметазон	Дексаметазон (Vedco, Inc)	На мл: 500 мг полиэтиленгликоля 400, 9 мг бензилового спирта, 1,8 мг метилпарабена и 0,2 мг пропилпарабена, 4,75% спирта, HCl для доведения pH до примерно 4,9, вода для инъекций, по необходимости	2 мг/мл	100 мл	200 мг
17033-207-76	В мл: 40 мг тиабендазола, 1 мг дексаметазона, 3,2 мг неомицина (из неомицина сульфата)	ThiDexaVet	глицерин, пропиленгликоль, очищенная вода, гипофосфористая кислота, гипофосфит кальция; около 8,5% этилового спирта и около 0,5% бензилового спирта.	1 мг/мл	7,5 мл	7,5 мг

Таблица D. Примеры высокодозных составов дексаметазона фосфата натрия (международный рынок)

Одобрённые продукты с высокой концентрацией дексаметазона фосфата натрия

Соединение	Фирма	Дозировка (мг/мл)	Размер флакона	Активные вещества на мл	Неактивные вещества на мл	Консерванты на мл	Примечания	Одобрённые и зарегистрированные рынки
Дексаметазон натрия фосфат NDC 0006-7646-03	Decadron (Merck)	24	5 мл (120 мг)	20 мг дексаметазона (100 мг)	10 мг натрия цитрата 0,5 мг динатрия эдетата натрия гидроксид для регуляции pH вода для инъекций, по необходимости	1 мг натрия бисульфита 1,5 мг метилпарабена 0,2 мг пропилпарабена 8 мг креатинина	<b>Не доступно.</b> Только для внутривенного введения. DECADRON фосфат для инъекций можно вводить непосредственно из флакона или добавлять в раствор натрия хлорида или раствор декстрозы и вводить внутривенно. Растворы, используемые для внутривенного введения или дальнейшего разведения этого продукта, не должны содержать консервантов при использовании у новорожденного, особенно недоношенного ребенка. При смешивании с инфузионным раствором следует соблюдать меры предосторожности в отношении стерильности. Поскольку инфузионные растворы обычно не содержат консервантов, смеси следует использовать в течение 24 часов. Лекарственные препараты для парентерального введения следует проверять визуально в отношении наличия твердых частиц и обесцвечивания перед введением, если позволяют раствор и контейнер.	1. США 2. Великобритания 3. Ирландия

Дексамета- зон натрия фосфат NDC н.о.	DBL™ Dexametha- sone (Hospira)	24	5 мл (120 мг)	20 мг дексамета- зона (100 мг)	10 мг натрия цитрата 0,5 мг динатрия эдетата натрия гидроксид для регуляции pH вода для инъекций, по необходимости	8 мг креатинина	<b>Не доступно.</b> Внутривенный и внутримышечный пути введения дексаметазона натрия фосфата DBL™ для инъекций следует использовать только при наличии острого заболевания или опасных для жизни ситуаций. Следует как можно скорее заменить пероральной терапией.	1. Австралия 2. Новая Зеландия (активно) 3. Ирландия 4. Великобритани- я
Дексамета- зон натрия фосфат NDC 63323-516- 10	Fresenius Kabi APP Pharma	10	10 мл (100 мг)	8,30 мг дексамета- зона (82,5 мг)	13,5 мг натрия цитрат, дигидрат; и вода для инъекций, по необходимости. При необходимости pH регулируют лимонной кислотой или натрия гидроксидом. pH: от 7,0 до 8,5.	10 мг бензилового спирта	<b>Доступно</b>	
Дексамета- зон натрия фосфат NDC 0069- 4541-02	Pfizer	10	10 мл (100 мг)	Дексамета- зон натрия фосфат 11 мг (эквивале- нтно 10 мг дексамета- зона фосфата).	Динатрия эдетат 0,11 мг; безводный натрия цитрат 10 мг; лимонная кислота и/или натрия гидроксид, по необходимости, для доведения pH 7,0 до 8,5 и вода для инъекций, по необходимости, до 1 мл	Метилпарабен 1,5 мг; пропилпарабен 0,2 мг	<b>Доступно</b>	
Дексамета- зон натрия фосфат NDC 22000AMX 00346000	Solcor™ инъекция 100 мг Fuji Pharm  (Срок годности: 3 года)	24	5 мл (120 мг)	20 мг дексамета- зона (100 мг)	На 5 мл: моногидрат лимонной кислоты 100 мг, средство для доведения pH (соответствующее количество)	Бензетония хлорид 0,5 мг/5 мл	<b>Доступно</b>	1. Япония Ограничено лечением шока: геморрагический шок, неотложные травматические виды шока, а также периперационный и послеоперационны- й шок.

Таблица Е. Примеры патентов, раскрывающих составы дексаметазона с гораздо более высоким содержанием сульфита или вспомогательных веществ

Патент	Название	Композиция					Стабильность	Сравнение с AVM0703
WO 2017/09 7432 A1	Фармацевтическая композиция, содержащая дексаметазон, для офтальмологического введения, не содержащая консервантов	Дексаметазон а фосфат	1,000	1,000	1,000	1,000	Конечный продукт хранили в течение 0, 1, 3, 6 и 9 месяцев при длительных (25°C/60% отн. вл.) и ускоренных условиях хранения (40°C/75% отн. вл.), которые не оказывали существенного влияния на профиль соответствующих веществ, соответствующий пределам описания.	1/24 концентрации DSP; 2x концентрация динатрия EDTA
		Дексаметазон натрия фосфат	1,093	1,093	1,093	1,093		
		Динатрия EDTA	1,000	1,000	1,000	1,000		
		Натрия хлорид	7,500	6,920	7,600	6,600		
		Динатрия фосфата додекагидрат	4,500	6,000	6,000	7,450		
		NaOH/HCl 0,1/1 н.	по необходимости до 7,6					
		Суммарный объем раствора (мл)	1,00					
CN 107375 200 A	Дексаметазон натрия фосфат для инъекций и способ его приготовления	Натрия гидросульфит (г)	0,4				Хранили более 2 лет, за все время срока хранения (при 50°C) осадки не выпадали.	Вместе: присутствует 2000 ppm сульфита (AVM0703 только 35 ppm) = в 57 раз больше, чем AVM0703; 30 минут (стерилизация паром); AVM0703: асептическое производство
		Безводный сульфит (г)	1,6					
		Дексаметазон натрия фосфат (г)	1					
		Пропиленгликоль (мл)	250					
		NaOH 1 н.	pH 7,5-8,0					
		Вода для инъекций (мл)	1000					

CN 101623 291 A	Дексаметазон натрия фосфат для инъекций	Дексаметазон натрия фосфат	от 0,1 до 1%	Стабильность только в течение 3 (при 60 °C/75% отн. вл.)	В качестве антиоксиданта используют натрия бисульфит, натрия сульфит, А-токоферол, натрия метабисульфит и натрия тиосульфат в количестве 0,05–0,2% (в 14,7 раз больше, чем у АVM0703; содержание натрия сульфита всего 0,0034%).
		Фармацевтически приемлемый гликоль (медицинский пропиленгликоль)	от 0 до 2%		
		Натрия дигидрофосфат: динатрия гидрофосфат	От 0,01 до 0,1 процента смешанного фосфатного буфера в соответствии с соотношением 0-1:10		
		Вода для инъекций			
		Пример 5			
		Дексаметазон натрия фосфат (г)	5		
		Динатрия гидрофосфат (г)	0,5		
		Медицинский пропиленгликоль (г)	10		
		Вода для инъекций (мл)	1000		

EP 2735305 A1	Стабилизированные жидкие фармацевтические препараты	Ингредиенты: состав А (в соответствии с настоящим изобретением); капли для перорального применения		Количество на 1 мл:	36 месяцев при хранении при комнатной температуре (25 °С – 62 °С /65% от. вл. 65%)	Использование циклодекстринов ограничено стоимостью и токсичностью в высоких дозах. Аналогично применимо к пропиленгликолю: ограничение дозы, особенно для использования в педиатрии!
		Дексаметазон натрия фосфат		2,00 мг		
		Натрия бензоат		1,50 мг		
		Пропиленгликоль		700,00 мг		
		Натрия дигидрат дигидрофосфат		5,50 мг		
		Сахарин натрия		2,00 мг		
		Гидроксипропилбетадекс		6,50 мг		
		Династрия эдетат		1,00 мг		
		Натрия гидроксид		0,6667 мг		
		Очищенная вода		По необходимости до 1,00 мл (328 мг)		
		ПРИМЕР 4				
		[0068]				
		Приготовление водного раствора для инъекционных жидких средств				
		Компоненты	Единица	На 100 мл		
		Дексаметазон натрия фосфат	мг	200		
Пропиленгликоль	г	10				
Гидроксипропил бета-циклодекстрин	г	0,65				
Натрия дигидрат дигидрофосфат		По необходимости для pH 7,0-8,0				
Натрия гидроксид		По необходимости для pH 7,0-8,0				
Очищенная вода		По необходимости до 100 мл				

Таблица F. Примеры составов дексаметазона, включая их срок годности, как указано производителями, по сравнению с составом AVM0703 F10

Название	Код лекарственного средства	Активный фармацевтический ингредиент	Форма и введение	Компания	Дозировка	Применение	Композиция	Объем	Срок годности	Сравнение
AVM0703 (F10)		Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор, пероральное введение	AVM Biotechnology	24 мг/мл	Для применения у человека	Натрия цитрат (10 мг в 1 мл); динатрия эдетат (0,5 мг в 1 мл); натрия гидроксид (доведение pH до 7,6)	50 мл (Целевое наполнение: 51,0 мл; номинальное наполнение 50,0 мл)	29 - 48 месяцев	максимальная дозировка, объем и наиболее длительный срок годности, без консервантов
Дексаметазон натрия фосфат	63323-506-01	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция, раствор	Fresenius Kabi USA, LLC	10 мг/мл	Для применения у человека	Натрия цитрат (24,75 мг в 1 мл); натрия гидроксид, моногидрат лимонной кислоты	1 мл	24 месяца	низкая дозировка, очень низкий объем
Дексаметазон	PL 04515/0020	Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Hospira	4 мг/мл	Для применения у человека	10 мг/мл натрия цитрата, 0,5 мг/мл динатрия эдетата, 0,07 мг/мл натрия сульфита безводного (E221), вода для инъекций, гидроксид натрия и хлористоводородная кислота.	2 мл	18 месяца	Присутствует 70 ppm сульфита
Dexa-ject		Дексаметазон натрия фосфат	Инъекция	Dopharma	2 мг/мл	Для применения у животных	15 мг/мл бензилового спирта	100 мл	18 месяца	Присутствует бензиловый спирт

## Список литературных источников

Выше цитируется ряд публикаций для более полного описания и раскрытия настоящего изобретения и уровня техники, к которому настоящее изобретение относится. Полные ссылки на эти литературные источники приведены ниже:

American Hospital Formulary Service. Volumes I and II. Washington, DC: American Society of Hospital Pharmacists, to 1984., p. 40:08

Thabet et al. 2018; J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58 Suppl 10:S26-S35

Oishi et al 2002; Food Chem Toxicol. 2002 Dec;40(12):1807-13.

Savage et al. 2012; J Allergy Clin Immunol. 2012 Aug;130(2):453-60.e7.

Spanier et al. 2014; Allergy Asthma Proc. 2014 Nov-Dec;35(6):475-81.

Gershanik et al., 1982; N Engl J Med. 1982 Nov 25;307(22):1384-8.

Hiller et al., 1986; Pediatrics. 1986 Apr;77(4):500-6.

Benda et al., 1986; Pediatrics. 1986 Apr;77(4):507-12.

Jardine and Rogers, 1989; Pediatrics. 1989 Feb;83(2):153-60.

Benjamin et al. 2011; Skin Res Technol. 2012 Aug;18(3):272-7

Dao et al. 2012; Dermatitis. 2012 Jul-Aug;23(4):162-6

Sanidad et al. 2018; Toxicol Sci. 2018 Jun 1;163(2):490-499

Lim et al. 2014; J Pediatr Pharmacol Ther. 2014 Oct-Dec; 19(4): 277–282.

Darby et al. 2012; Ann Clin Biochem. 2012 May;49(Pt 3):292-4

EFSA Journal 2016;14(4):4438

Nellis et al. 2015; Arch Dis Child. 2015 Jul;100(7):694-9

Turner et al. 2014; Adv Drug Deliv Rev. 2014 Jun;73:89-101

Serafin et al., 2017; Blood. 2017 Dec 21;130(25):2750-2761

WO 2012/024519

WO 2018/183927

PCT/US2019/054395

WO 2017/097432 A1

CN 107375200 A

CN 101623291 A

EP 2735305 A

## Утверждения настоящего изобретения

101. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) глюкокортикоид, упакованный с соотношением подкрышечного пространства (объем; [мл]) к содержанию глюкокортикоида (масса [мг]) 0-0,00588, и (ii) консервант в концентрации менее чем 70 ppm.

102. Фармацевтическая композиция по утверждению 101, в которой глюкокортикоид представляет собой дексаметазон.

103. Фармацевтическая композиция по утверждению 101, в которой консервант представляет собой сульфит.

104. Фармацевтическая композиция по утверждению 103, в которой сульфит представляет собой натрия сульфит.

105. Фармацевтическая композиция по утверждению 101, в которой концентрация консерванта составляет 0 ppm.

106. Фармацевтическая композиция по утверждению 101, дополнительно содержащая хелатирующий агент.

107. Фармацевтическая композиция по утверждению 106, в которой хелатирующий агент представляет собой динатрия эдетат.

108. Фармацевтическая композиция по утверждению 101, в которой концентрация хелатирующего агента динатрия эдетата составляет 0 ppm.

109. Способ получения фармацевтической композиции, имеющей низкую концентрацию консерванта, на основе упаковывания указанной фармацевтической композиции с соотношением подкрышечного пространства (объем, [мл]) к содержанию глюкокортикоида (масса [мг]) 0 – 0,00588.

110. Способ по утверждению 109, в котором консервант представляет собой сульфит.

111. Способ по утверждению 109, в котором сульфит представляет собой натрия сульфит.

112. Способ по утверждению 109, в котором концентрация консерванта составляет 0 ppm.

113. Способ по утверждению 109, дополнительно включающий применение хелатирующего агента.

114. Способ по утверждению 109, дополнительно включающий применение динатрия эдетата в качестве хелатирующего агента.

115. Способ по утверждению 109, в котором концентрация хелатирующего агента динатрия эдетата составляет 0 ppm.

116. Способ лечения хозяина, нуждающегося в лечении глюкокортикоидами, включающий введение фармацевтической композиции по утверждению 101.

117. Способ по утверждению 116, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон.

118. Способ по утверждению 116, в котором соотношение подкрышечного

пространства к содержанию глюкокортикоида составляет 0 – 0,00588.

119. Способ по утверждению 116, в котором консервант представляет собой сульфит.

120. Способ по утверждению 116, в котором сульфит представляет собой натрия сульфит.

121. Способ по утверждению 116, в котором концентрация консерванта составляет 0 ppm.

122. Способ по утверждению 116, дополнительно включающий применение хелатирующего агента.

123. Способ по утверждению 116, дополнительно включающий применение динатрия эдетата в качестве хелатирующего агента.

124. Способ по утверждению 116, в котором концентрация хелатирующего агента динатрия эдетата составляет 0 ppm.

-----

201. Водный фармацевтический состав, содержащий глюкокортикоид, причем состав упаковывают в контейнер с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,007 или меньше.

Соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API

202. Водный фармацевтический состав по утверждению 201, в котором соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) составляет 0,0065 или меньше, 0,0060 или меньше, 0,00588 или меньше, 0,0055 или меньше, 0,0050 или меньше, 0,0045 или меньше, 0,0040 или меньше, 0,0035 или меньше, 0,0030 или меньше, 0,0025 или меньше, 0,0020 или меньше, 0,0015 или меньше, или 0,0010 или меньше.

203. Водный фармацевтический состав по утверждению 202, в котором соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) составляет 0,00588 или меньше.

Соотношение содержания сульфита к содержанию API

204. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-203, причем состав упаковывают в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,0040 или меньше, 0,0035 или меньше, 0,0030 или меньше, 0,0025 или меньше, 0,0020 или меньше, 0,0015 или меньше, 0,00146 или меньше, или 0,0010 или меньше.

205. Водный фармацевтический состав по утверждению 204, причем состав упаковывают в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему

содержанию глюкокортикоида (мг) 0,00150 или меньше, предпочтительно 0,00146 или меньше.

Объем подкрышечного пространства

206. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–205, в котором объем подкрышечного пространства составляет около 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 мл или меньше.

207. Водный фармацевтический состав по утверждению 206, в котором объем подкрышечного пространства составляет около 8 мл или меньше.

Кислород подкрышечного пространства

208. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–207, в котором объем подкрышечного пространства содержит менее чем около 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% кислорода.

209. Водный фармацевтический состав по утверждению 208, в котором объем подкрышечного пространства содержит менее чем около 5% кислорода.

210. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–207, в котором объем подкрышечного пространства содержит 0% кислорода.

Концентрация консерванта

211. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–210, причем состав содержит один или несколько консервантов, при этом концентрация консервантов составляет около 0,1 мг/мл или меньше.

212. Водный фармацевтический состав по утверждению 211, в котором концентрация консервантов составляет или составляет не менее чем около 0,09 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,08 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,07 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,06 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,05 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,04 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,035 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,03 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,02 мг/мл или составляет или составляет не менее чем около 0,01 мг/мл.

213. Водный фармацевтический состав по утверждению 212, в котором концентрация консервантов составляет или составляет не менее чем около 0,07 мг/мл, предпочтительно в котором концентрация консервантов составляет или составляет не менее чем около 0,035 мг/мл.

214. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–210, в котором концентрация консерванта составляет 0 мг/мл.

215. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–210, причем

состав не содержит консервант.

#### Идентификация консерванта

216. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 211-215, в котором консервант представляет собой сульфит, парабен, бензиловый спирт, бензетония хлорид, пропиленгликоль и/или креатинин.

217. Водный фармацевтический состав по утверждению 216, в котором сульфит представляет собой натрия сульфит (безводный), натрия бисульфит и/или натрия метабисульфит.

218. Водный фармацевтический состав по утверждению 216, в котором парабен представляет собой метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изопропилпарабен и/или изобутилпарабен, предпочтительно в котором парабен представляет собой метилпарабен и/или пропилпарабен.

#### Концентрация хелатирующего агента

219. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-219, причем состав содержит один или несколько хелатирующих агентов, при этом концентрация хелатирующего агента составляет около 0,50 мг/мл или меньше.

220. Водный фармацевтический состав по утверждению 219, в котором концентрация хелатирующего агента составляет или составляет не менее чем около 0,45 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,40 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,35 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,30 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,25 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,20 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,15 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,10 мг/мл или составляет или составляет не менее чем около 0,05 мг/мл.

221. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-219, в котором концентрация хелатирующего агента составляет 0 мг/мл.

222. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-219, причем состав не содержит хелатирующий агент.

#### Идентификация хелатирующего агента

223. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-222, в котором хелатирующий агент представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), натрия эдетат, динатрия эдетат, тетранатрия эдетат, кальций динатрия эдетат, кальций версетамид натрия, кальтеридол и/или диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DPTA).

224. Водный фармацевтический состав по утверждению 223, в котором

хелатирующий агент представляет собой динатрия эдетат (динатрия EDTA).

#### Идентификация глюкокортикоида

225. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-224, в котором глюкокортикоид выбирают из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолона, преднизона, преднизолона, преднилидена, кортизона, будесонида, бетаметазона и беклометазона.

226. Водный фармацевтический состав по утверждению 225, в котором глюкокортикоид включает дексаметазон, при этом необязательно дексаметазон выбран из группы, состоящей из дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата, дексаметазона гемисукцината, дексаметазона натрия сукцината, дексаметазона сукцината и дексаметазона ацетата.

227. Водный фармацевтический состав по утверждению 226, в котором дексаметазон представляет собой дексаметазон натрия фосфат.

#### Концентрация глюкокортикоида

228. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201–227, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 или 45 мг/мл.

229. Водный фармацевтический состав по утверждению 228, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 24 мг/мл.

230. Водный фармацевтический состав по утверждению 228, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 30 мг/мл.

231. Водный фармацевтический состав по утверждению 228, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 45 мг/мл.

#### pH составов

232. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-231, в котором pH состава составляет от около 7,0 до около 8,2, от около 7,2 до около 8,0, от около 7,3 до около 7,9 или от около 7,4 до около 7,8.

233. Водный фармацевтический состав по утверждению 232, в котором pH состава составляет от около 7,4 до около 7,8, предпочтительно в котором pH состава составляет около 7,6.

#### Другие компоненты состава

234. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-233, причем состав содержит буфер.

235. Водный фармацевтический состав по утверждению 234, в котором буфер представляет собой натрия цитрат.

236. Водный фармацевтический состав по утверждению 234 или 235, в котором концентрация буфера составляет около 10 мг/мл.

#### Тип и объем контейнера

237. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-236, в котором контейнер представляет собой флакон, ампулу, резервуар для растворителя, бутылку для хранения, медицинскую бутылку, шприц или бутылку, предпочтительно в котором контейнер представляет собой флакон, ампулу или бутылку.

238. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-237, в котором объем контейнера составляет или составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл.

239. Водный фармацевтический состав по утверждению 238, в котором объем контейнера составляет или составляет по меньшей мере около 51 мл.

240. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-239, в котором объем глюкокортикоида, упакованного в контейнер составляет или составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл.

#### Функциональные свойства

241. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-240, причем срок годности состава составляет по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C.

242. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-240, причем состав остается стабильным при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

243. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-242, причем состав демонстрирует менее чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8, 5,0% разложение глюкокортикоида при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

244. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-242, причем содержание глюкокортикоида в составе поддерживается выше около 95,0, 95,2, 95,4, 95,6,

96,0, 96,2, 96,4, 96,6, 96,8, 97,0, 97,2, 97,4, 97,6, 98,0, 98,2, 98,4, 98,6, 98,8, 99,0, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% по сравнению с датой изготовления при хранении состава при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

245. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-242, причем содержание глюкокортикоида в составе поддерживается в пределах  $\pm 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8$  или 5,0% по сравнению с датой изготовления при хранении состава при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

246. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-245, причем состав демонстрирует изменение pH на менее чем  $\pm 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8$  или 2,0 при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

247. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-246, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси А при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

248. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-247, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси В при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

249. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-248, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси С при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

250. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-249, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0%

накопление примеси D при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

251. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-250, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси E при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

252. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-251, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси F при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

253. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-252, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси G при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

254. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-253, причем состав демонстрирует менее чем около 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29 или 0,30% накопление неидентифицированных примесей при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

255. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-254, причем состав демонстрирует менее чем около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0% накопление суммарного содержания примесей при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

#### Медицинское применение

256. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 201-255 для применения в способе лечения.

257. Применение водного фармацевтического состава по любому из утверждений

201-255 для приготовления лекарственного препарата для применения в способе лечения.

258. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества водного фармацевтического состава по любому из утверждений 201-255.

259. Состав для применения, применение или способ по любому из утверждений 256-258, причем способ представляет собой способ снижения накопления стволовых клеток в селезенке у субъекта, при этом способ включает введение состава субъекту до лечения стволовыми клетками.

260. Состав для применения, применение или способ по любому из утверждений 256-258, причем способ представляет собой способ усиления адаптивной клеточной терапии (АСТ) у субъекта, при этом способ включает введение состава субъекту до адаптивной клеточной терапии.

261. Состав для применения, применение или способ по любому из утверждений 256-258, причем способ представляет собой способ лечения у субъекта заболевания, опосредованного лимфоцитами, при этом способ включает введение состава субъекту.

#### Способ изготовления

262. Способ стабилизации водного фармацевтического состава, содержащего глюкокортикоид, причем способ включает упаковывание водного фармацевтического состава по любому из утверждений 201-255 в контейнер с соотношением объема (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,007 или меньше.

-----

301. Водный фармацевтический состав, содержащий глюкокортикоид и консервант, в котором концентрация глюкокортикоида составляет по меньшей мере около 24 мг/мл, а концентрация консерванта составляет менее чем около 0,1 мг/мл.

302. Водный фармацевтический состав, содержащий глюкокортикоид и консервант, в котором концентрация глюкокортикоида составляет по меньшей мере около 24 мг/мл, и в котором консервант представляет собой:

сульфит, присутствующий в концентрации менее чем около 1 мг/мл;

парабен, присутствующий в концентрации менее чем около 0,2 мг/мл;

креатинин, присутствующий в концентрации менее чем около 8 мг/мл; и/или

бензетония хлорид, присутствующий в концентрации менее чем около 0,1 мг/мл.

303. Водный фармацевтический состав по утверждению 302, в котором концентрация консерванта составляет менее чем около 0,1 мг/мл.

Соотношение объема подкрышечного пространства к содержанию API

304. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-303, причем

состав упакован в контейнер с соотношением объема (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,007 или меньше.

305. Водный фармацевтический состав по утверждению 304, в котором соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) составляет 0,0065 или меньше, 0,0060 или меньше, 0,00588 или меньше, 0,0055 или меньше, 0,0050 или меньше, 0,0045 или меньше, 0,0040 или меньше, 0,0035 или меньше, 0,0030 или меньше, 0,0025 или меньше, 0,0020 или меньше, 0,0015 или меньше, или 0,0010 или меньше.

306. Водный фармацевтический состав по утверждению 305, в котором соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) составляет 0,00588 или меньше.

Соотношение содержания сульфита к содержанию API

307. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-306, причем состав упаковывают в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,0040 или меньше, 0,0035 или меньше, 0,0030 или меньше, 0,0025 или меньше, 0,0020 или меньше, 0,0015 или меньше, 0,00146 или меньше, или 0,0010 или меньше.

308. Водный фармацевтический состав по утверждению 307, причем состав упаковывают в контейнер с соотношением общего содержания сульфита (мг) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,00150 или меньше, предпочтительно 0,00146 или меньше.

Объем подкрышечного пространства

309. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301–308, в котором объем подкрышечного пространства составляет около 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 мл или меньше.

310. Водный фармацевтический состав по утверждению 309, в котором объем подкрышечного пространства составляет около 8 мл или меньше.

Кислород подкрышечного пространства

311. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301–310, в котором объем подкрышечного пространства содержит менее чем около 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1% кислорода.

312. Водный фармацевтический состав по утверждению 311, в котором объем подкрышечного пространства содержит менее чем около 5% кислорода.

313. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-312, в котором объем подкрышечного пространства содержит 0% кислорода.

#### Концентрация консерванта

314. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-313, в котором концентрация консерванта составляет или составляет менее чем около 0,09 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,08 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,07 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,06 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,05 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,04 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,035 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,03 мг/мл, составляет или составляет менее чем около 0,02 мг/мл или составляет или составляет менее чем около 0,01 мг/мл.

315. Водный фармацевтический состав по утверждению 314, в котором концентрация консерванта составляет или составляет менее чем около 0,07 мг/мл, предпочтительно в котором концентрация консерванта составляет или составляет менее чем около 0,035 мг/мл.

316. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-313, в котором концентрация консерванта составляет 0 мг/мл.

317. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-313, причем состав не содержит консервант.

#### Идентификация консерванта

318. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-317, в котором консервант представляет собой сульфит, парабен, бензиловый спирт, бензетония хлорид, пропиленгликоль и/или креатинин.

319. Водный фармацевтический состав по утверждению 318, в котором сульфит представляет собой натрия сульфит (безводный), натрия бисульфит и/или натрия метабисульфит.

320. Водный фармацевтический состав по утверждению 318, в котором парабен представляет собой метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изопропилпарабен и/или изобутилпарабен, предпочтительно в котором парабен представляет собой метилпарабен и/или пропилпарабен.

#### Концентрация хелатирующего агента

321. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-321, причем состав содержит один или несколько хелатирующих агентов, при этом концентрация хелатирующего агента составляет около 0,50 мг/мл или меньше.

322. Водный фармацевтический состав по утверждению 321, в котором концентрация хелатирующего агента составляет или составляет не менее чем около 0,45 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,40 мг/мл, составляет или

составляет не менее чем около 0,35 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,30 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,25 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,20 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,15 мг/мл, составляет или составляет не менее чем около 0,10 мг/мл или составляет или составляет не менее чем около 0,05 мг/мл.

323. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-321, в котором концентрация хелатирующего агента составляет 0 мг/мл.

324. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-321, причем состав не содержит хелатирующий агент.

Идентификация хелатирующего агента

325. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-324, в котором хелатирующий агент представляет собой этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), натрия эдетат, динатрия эдетат, тетранатрия эдетат, кальций динатрия эдетат, кальций версетамид натрия, кальтеридол и/или диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DPTA).

326. Водный фармацевтический состав по утверждению 325, в котором хелатирующий агент представляет собой динатрия эдетат (динатрия EDTA).

Идентификация глюкокортикоида

327. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-326, в котором глюкокортикоид выбирают из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолон, преднизона, преднизолон, преднилиден, кортизон, будесонида, бетаметазона и беклометазона.

328. Водный фармацевтический состав по утверждению 327, в котором глюкокортикоид включает дексаметазон, при этом обязательно дексаметазон выбран из группы, состоящей из дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата, дексаметазона гемисукцината, дексаметазона натрия сукцината, дексаметазона сукцината и дексаметазона ацетата.

329. Водный фармацевтический состав по утверждению 328, в котором дексаметазон представляет собой дексаметазон натрия фосфат.

Концентрация глюкокортикоида

330. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301–329, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, или 45 мг/мл.

331. Водный фармацевтический состав по утверждению 330, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 30

мг/мл.

332. Водный фармацевтический состав по утверждению 330, в котором концентрация глюкокортикоида составляет или составляет по меньшей мере около 45 мг/мл.

рН составов

333. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-332, в котором рН состава составляет от около 7,0 до около 8,2, от около 7,2 до около 8,0, от около 7,3 до около 7,9 или от около 7,4 до около 7,8.

334. Водный фармацевтический состав по утверждению 333, в котором рН состава составляет от около 7,4 до около 7,8, предпочтительно в котором рН состава составляет около 7,6.

Другие компоненты состава

335. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-334, причем состав содержит буфер.

336. Водный фармацевтический состав по утверждению 335, в котором буфер представляет собой натрия цитрат.

337. Водный фармацевтический состав по утверждению 335 или 336, в котором концентрация буфера составляет около 10 мг/мл.

Тип и объем контейнера

338. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-337, в котором контейнер представляет собой флакон, ампулу, резервуар для растворителя, бутылку для хранения, медицинскую бутылку, шприц или бутылку, предпочтительно в котором контейнер представляет собой флакон, ампулу или бутылку.

339. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-338, в котором объем контейнера составляет или составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл.

340. Водный фармацевтический состав по утверждению 339, в котором объем контейнера составляет или составляет по меньшей мере около 51 мл.

341. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-340, в котором объем глюкокортикоида, упакованного в контейнер составляет или составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл.

Функциональные свойства

342. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-341, причем срок годности состава составляет по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев при

хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C.

343. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-341, причем состав остается стабильным при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

344. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-343, причем состав демонстрирует менее чем около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8, 5,0% разложение глюкокортикоида при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

345. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих утверждений 301-343, причем содержание глюкокортикоида в составе поддерживается выше около 95,0, 95,2, 95,4, 95,6, 96,0, 96,2, 96,4, 96,6, 96,8, 97,0, 97,2, 97,4, 97,6, 98,0, 98,2, 98,4, 98,6, 98,8, 99,0, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% по сравнению с датой изготовления при хранении состава при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

346. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих утверждений 301-343, причем содержание глюкокортикоида в составе поддерживается в пределах  $\pm 1,0$ , 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0 % по сравнению с датой изготовления при хранении состава при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

347. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих утверждений 301-346, причем состав демонстрирует изменение pH на менее чем  $\pm 0,1$ , 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 или 2,0 при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

348. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-347, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси А при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

349. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-348, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси В при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до

20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

350. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-349, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси С при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

351. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-350, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси D при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

352. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-351, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси E при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

353. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-352, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси F при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

354. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-353, в котором глюкокортикоид представляет собой дексаметазон натрия фосфат, и

при этом композиция демонстрирует менее чем около 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0% накопление примеси G при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

355. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-354, причем состав демонстрирует менее чем около 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29 или 3,0% накопление неидентифицированных примесей при хранении при

температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

356. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих утверждений 301-355, причем состав демонстрирует менее чем около 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8 или 5,0% накопление суммарного содержания примесей при хранении при температуре от 20°C до 40°C или от 15°C до 20°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

#### Медицинское применение

357. Водный фармацевтический состав по любому из утверждений 301-356 для применения в способе лечения.

358. Применение водного фармацевтического состава по любому из утверждений 301-356 для приготовления лекарственного препарата для применения в способе лечения.

359. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества водного фармацевтического состава по любому из утверждений 301-356.

360. Состав для применения, применение или способ по любому из утверждений 357-359, причем способ представляет собой способ снижения накопления стволовых клеток в селезенке у субъекта, при этом способ включает введение состава субъекту до лечения стволовыми клетками.

361. Состав для применения, применение или способ по любому из утверждений 357-359, причем способ представляет собой способ усиления адаптивной клеточной терапии (АСТ) у субъекта, при этом способ включает введение состава субъекту до адаптивной клеточной терапии.

362. Состав для применения, применение или способ по любому из утверждений 357-359, причем способ представляет собой способ лечения у субъекта заболевания, опосредованного лимфоцитами, при этом способ включает введение состава субъекту.

#### Способ изготовления

363. Способ стабилизации водного фармацевтического состава, содержащего глюкокортикоид, причем способ включает упаковывание водного фармацевтического состава по любому из утверждений 301-356 в контейнер с соотношением объема (мл) к общему содержанию глюкокортикоида (мг) 0,007 или меньше.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Водный фармацевтический состав, содержащий дексаметазон и консервант, причем состав упакован в контейнер с соотношением объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,007 или меньше, и причем концентрация консерванта составляет около 0,1 мг/мл или меньше.
2. Водный фармацевтический состав по п. 1, в котором концентрация дексаметазона составляет по меньшей мере 24 мг/мл.
3. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором соотношение объема подкрышечного пространства (мл) к содержанию дексаметазона (мг) составляет 0,00588 или меньше.
4. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором объем подкрышечного пространства содержит менее чем около 10% кислорода, более предпочтительно менее чем около 5% кислорода.
5. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором концентрация консерванта составляет около 0,035 мг/мл или меньше.
6. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором консервант представляет собой сульфит, парабен, бензиловый спирт, бензетония хлорид, пропиленгликоль и/или креатинин.
7. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором сульфит представляет собой натрия сульфит (безводный), натрия бисульфит и/или натрия метабисульфит.
8. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав не содержит консервант.
9. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав содержит один или более хелатирующих агентов, при этом концентрация хелатирующего агента составляет около 0,50 мг/мл или меньше.
10. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором хелатирующий агент представляет собой динатрия эдетат (динатрия EDTA).
11. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав не содержит хелатирующий агент.
12. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором дексаметазон выбран из группы, состоящей из основания дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата и дексаметазона ацетата.
13. Водный фармацевтический состав по п. 12, в котором дексаметазон представляет собой дексаметазон натрия фосфат.

14. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором срок годности состава составляет по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев при хранении при температуре от 2°C до 40°C.

15. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав остается стабильным при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

16. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором количество глюкокортикоида в составе поддерживается в пределах  $\pm 5,0\%$  по сравнению с датой изготовления, когда состав хранится при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

17. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав демонстрирует изменение pH на менее чем  $\pm 0,5$  при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

18. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором дексаметазон представляет собой дексаметазона натрия фосфат и состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси А при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

19. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором дексаметазон представляет собой дексаметазона натрия фосфат и состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси В при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

20. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, в котором дексаметазон представляет собой дексаметазона натрия фосфат и состав демонстрирует менее чем около 0,50% накопление примеси G при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

21. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав демонстрирует менее чем около 0,20% накопление неидентифицированных примесей при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

22. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, причем состав демонстрирует менее чем около 3,0% накопление суммарного содержания примесей при хранении при температуре от 2°C до 40°C в течение по меньшей мере около 18, 24, 36 или 48 месяцев.

23. Водный фармацевтический состав, содержащий дексаметазон и консервант, в котором концентрация дексаметазона составляет по меньшей мере около 24 мг/мл, а

концентрация консерванта составляет менее чем около 0,1 мг/мл.

24. Водный фармацевтический состав по п. 23, в котором концентрация консерванта составляет около 0,035 мг/мл или меньше.

25. Водный фармацевтический состав по п. 23, причем состав не содержит консервант.

26. Водный фармацевтический состав по любому из пп. 23-25, причем:

(i) состав содержит один или более хелатирующих агентов, при этом концентрация хелатирующего агента составляет около 0,50 мг/мл или меньше; или

(ii) состав не содержит хелатирующий агент.

27. Водный фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов для применения в способе лечения.

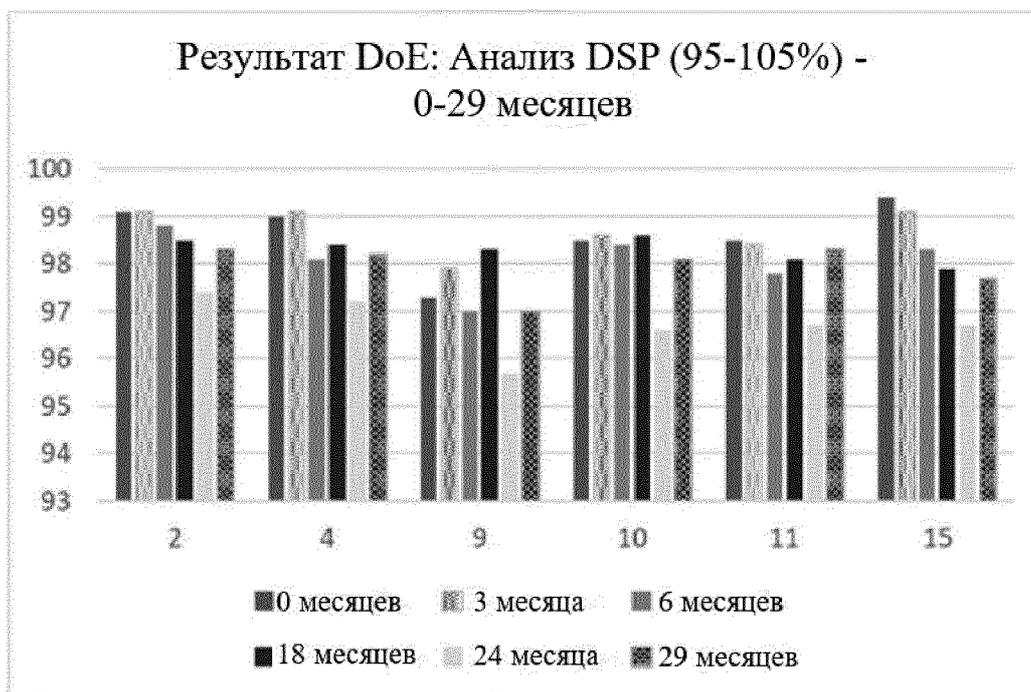
28. Применение водного фармацевтического состава по любому из предыдущих пунктов для приготовления лекарственного препарата для применения в способе лечения.

29. Способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества водного фармацевтического состава по любому из предыдущих пунктов.

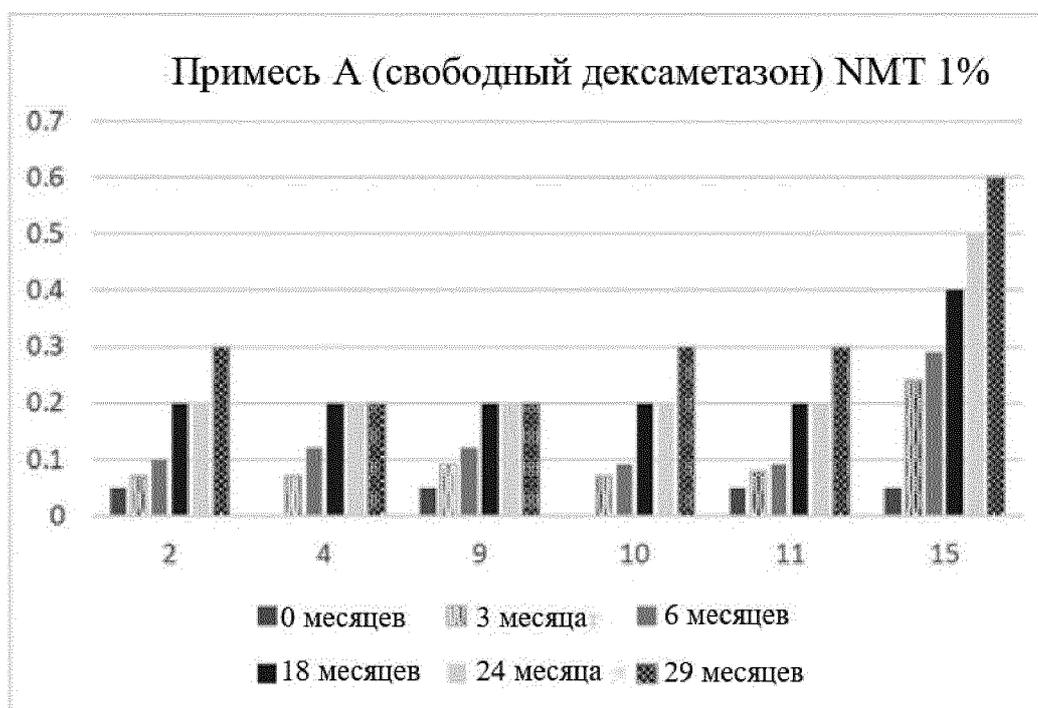
30. Способ стабилизации водного фармацевтического состава, содержащего дексаметазон и консервант, причем способ включает упаковку водного фармацевтического состава по любому из предыдущих пунктов в контейнер с соотношением подкрышечного объема (мл) к содержанию дексаметазона (мг) 0,007 или меньше,

при этом концентрация консерванта составляет около 0,1 мг/мл или меньше.

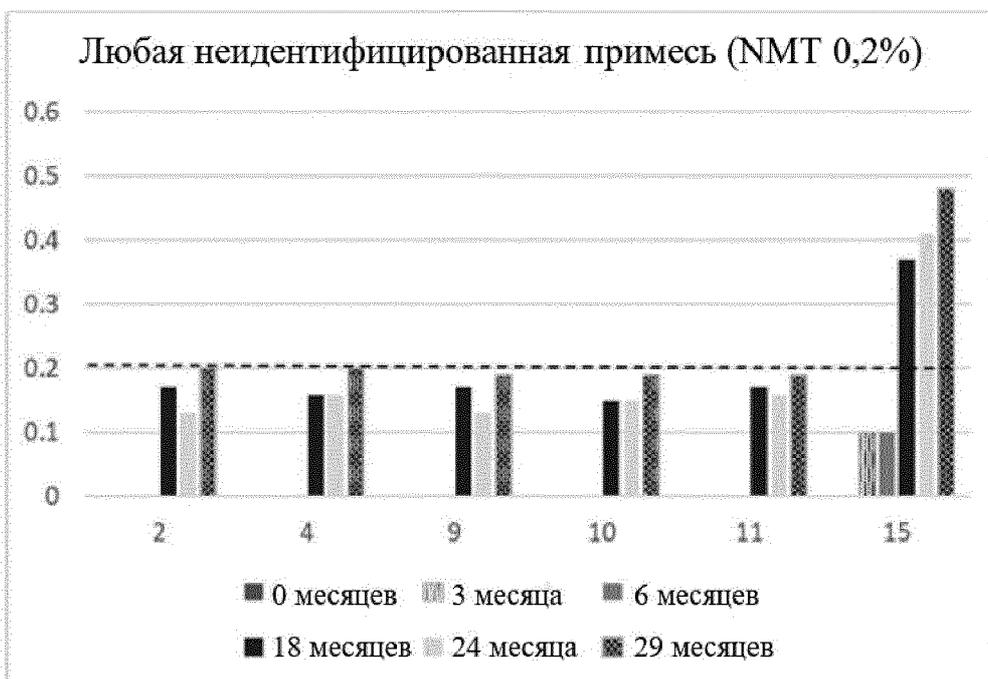
Фиг. 1



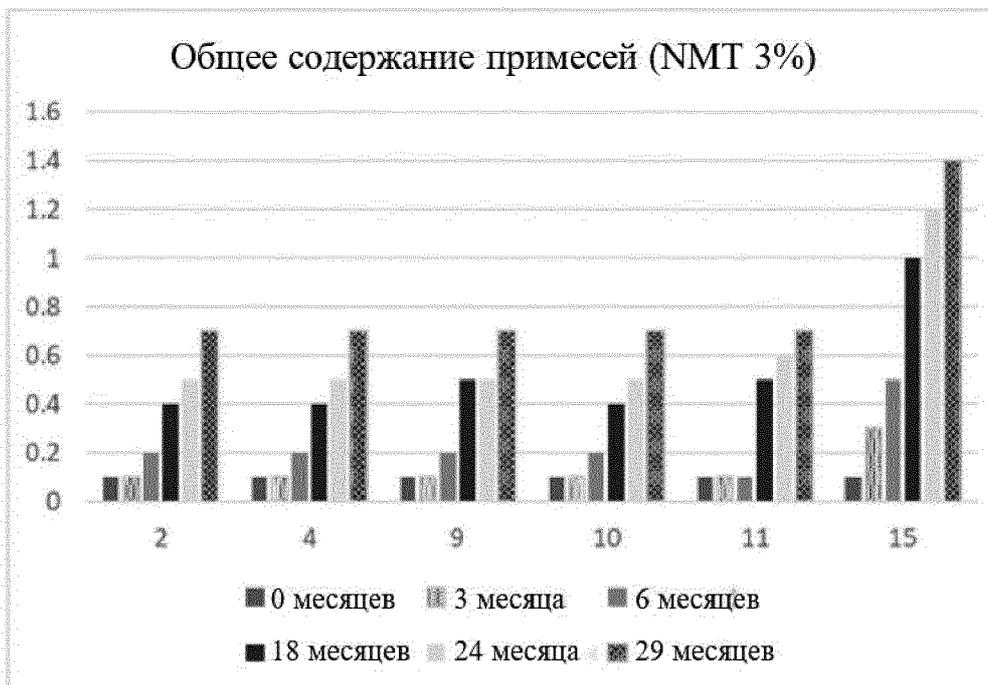
Фиг. 2



Фиг. 3

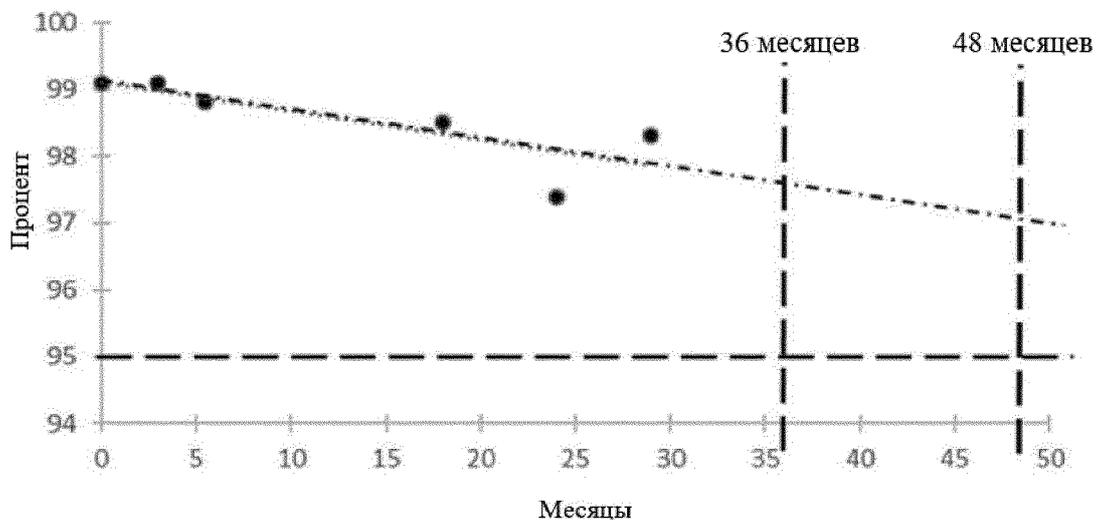


Фиг. 4

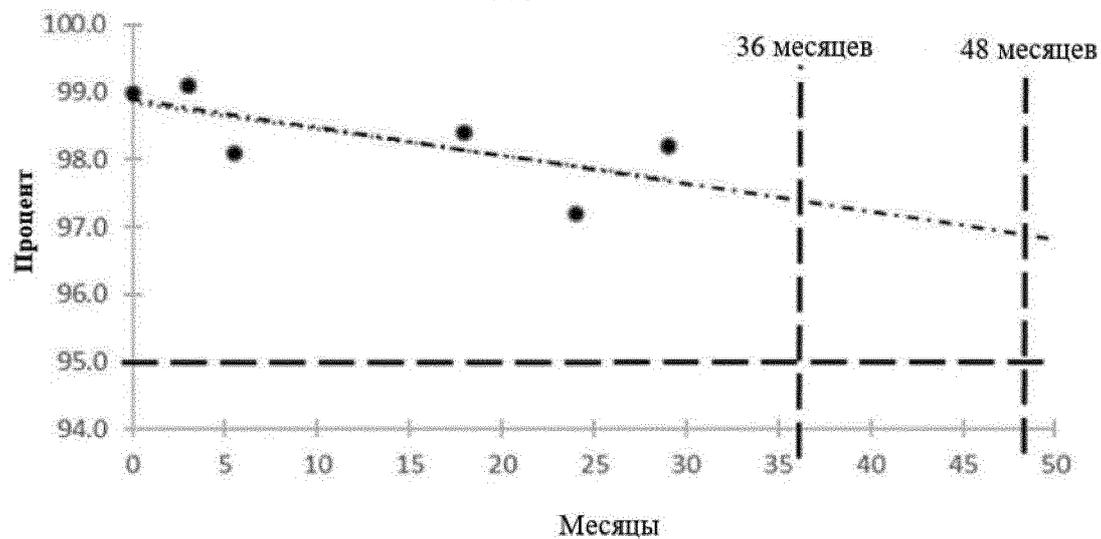


*Фиг. 5*

Анализ дексаметазона натрия фосфата  
Состав 2

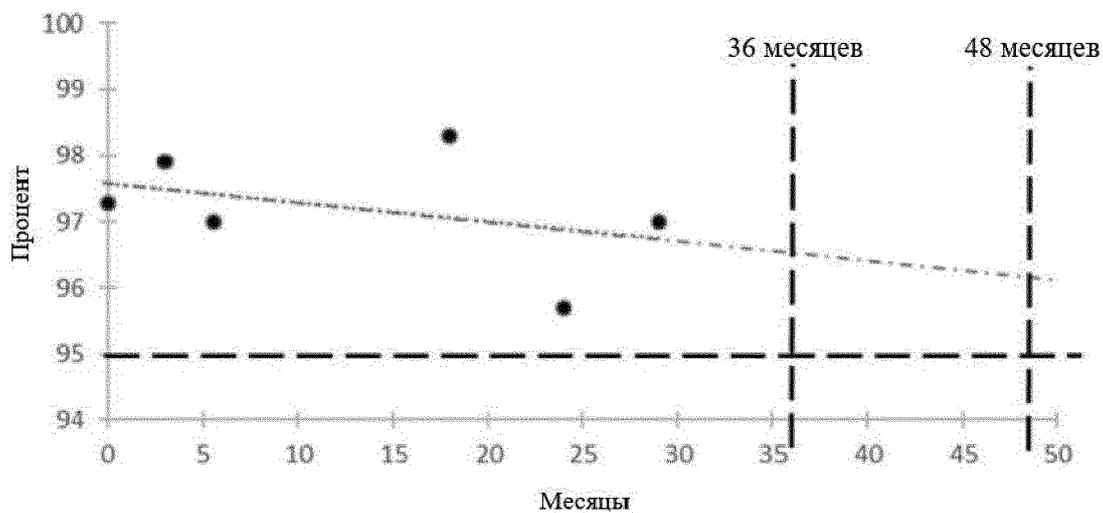


Анализа дексаметазона натрия фосфата  
Состав 4



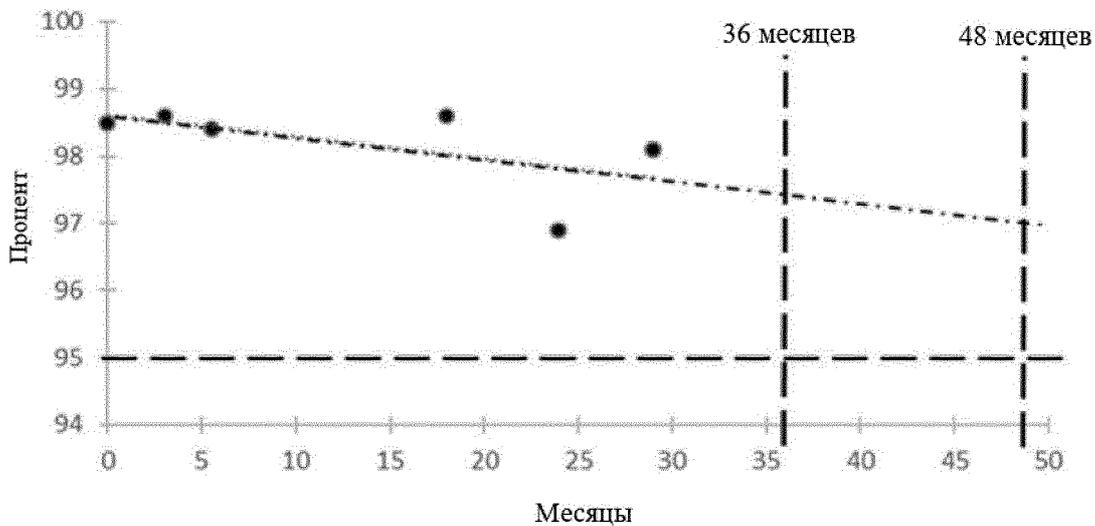
**Фиг. 6**

Анализа дексаметазона натрия фосфата  
Состав 9



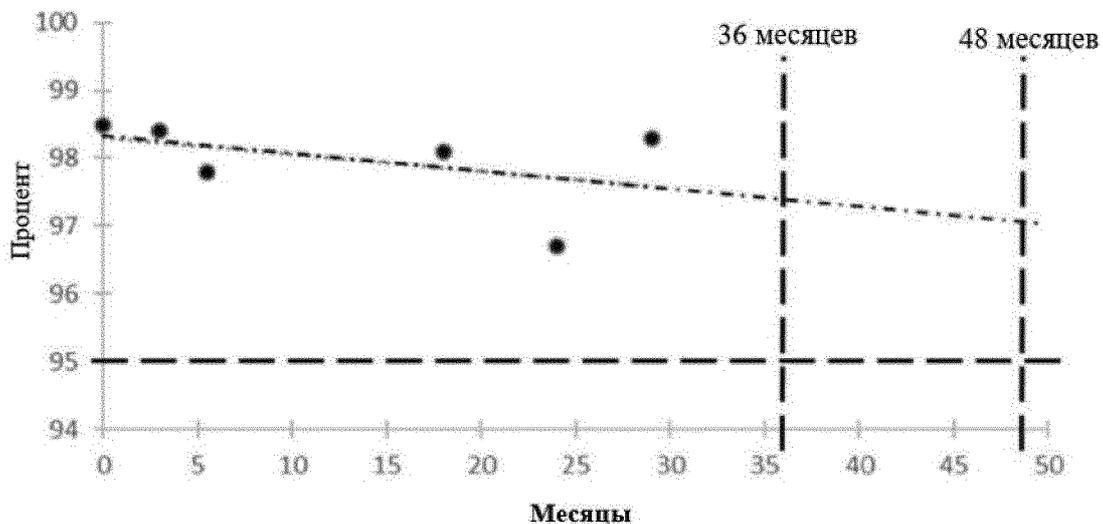
**Фиг. 7**

Анализ дексаметазона натрия фосфата  
Состав 10



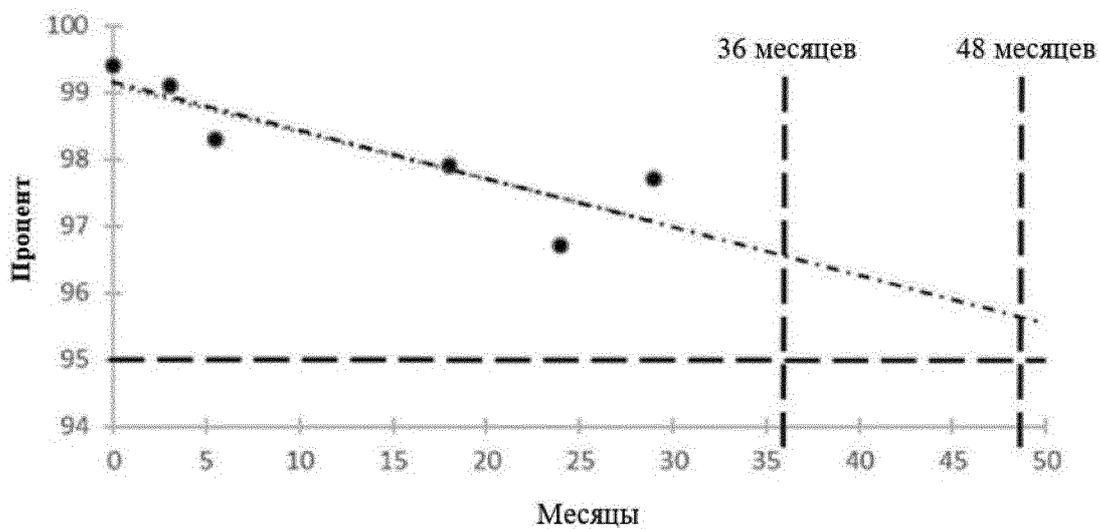
**Фиг. 8**

Анализ дексаметазона натрия фосфата  
Состав 11



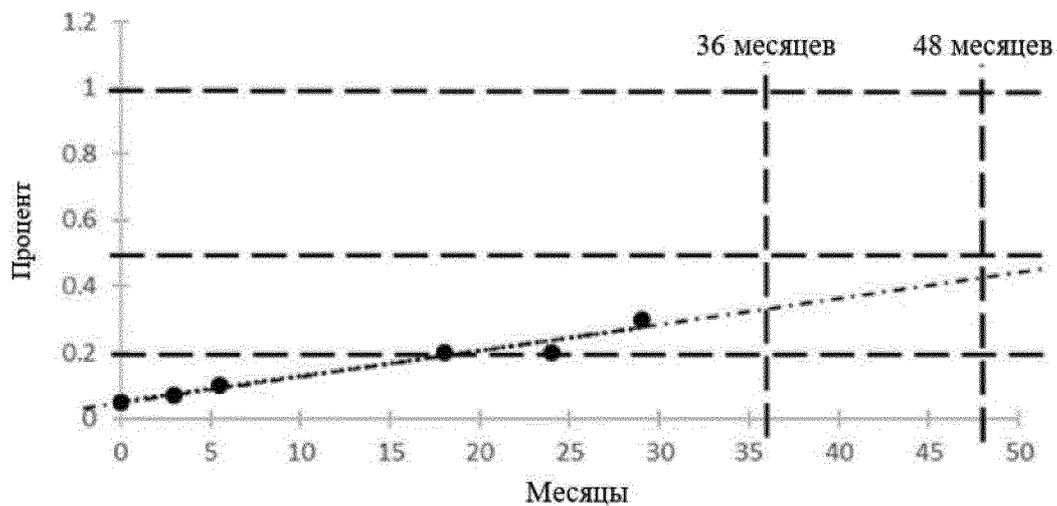
**Фиг. 9**

Анализ дексаметазона натрия фосфата  
Состав 15

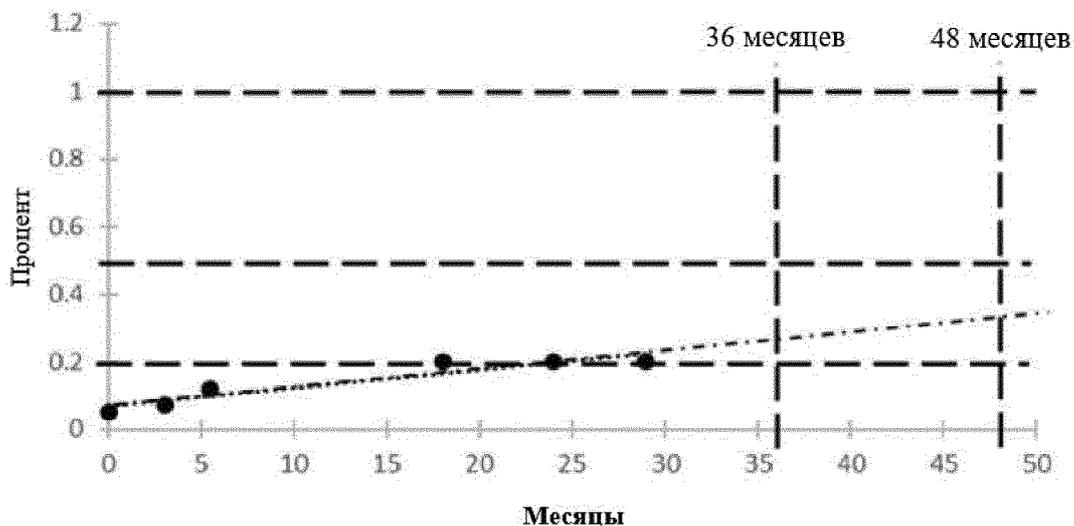


**Фиг. 10**

**Примесь А (свободный дексаметазон)  
NMT 1% Состав 2**

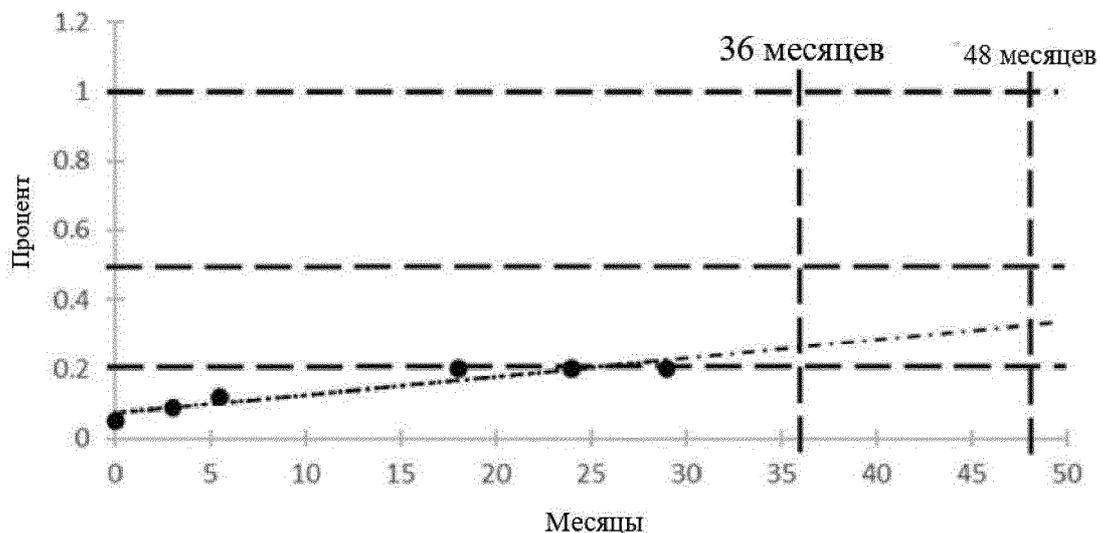


**Примесь А (свободный дексаметазон)  
NMT 1% лекарственная форма Состав 4**



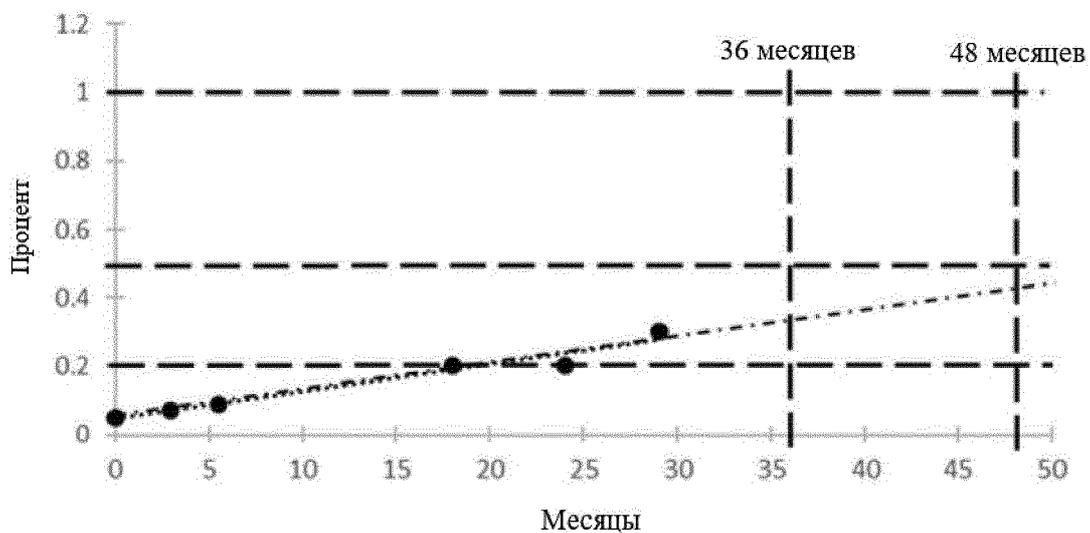
**Фиг. 11**

Примесь А (свободный дексаметазон) NMT  
1% Состав 9

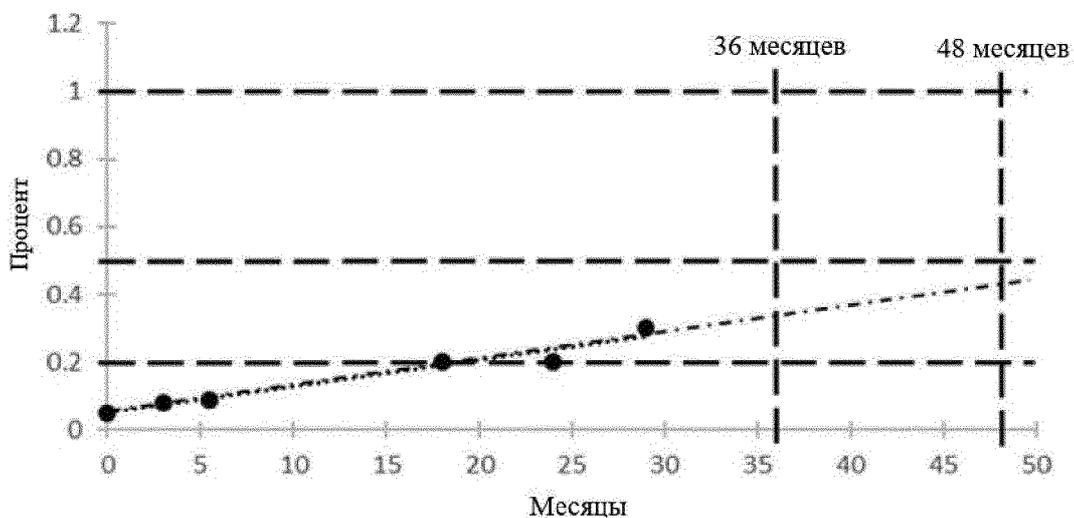


**Фиг. 12**

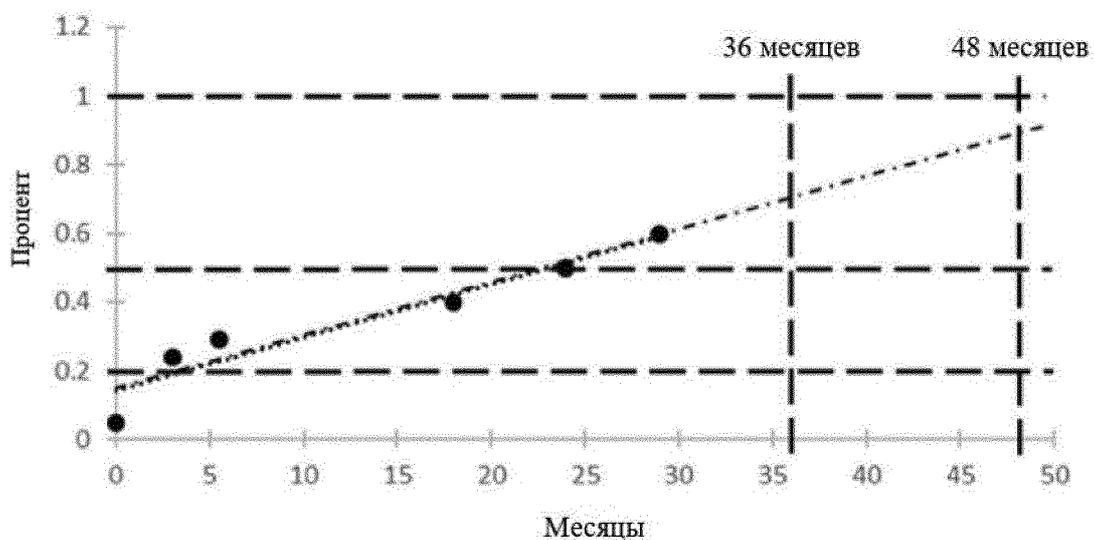
Примесь А (свободный дексаметазон)  
NMT 1% лекарственная форма Состав 10



**Фиг. 13**  
 Примесь А (свободный дексаметазон)  
 NMT 1% Состав 11

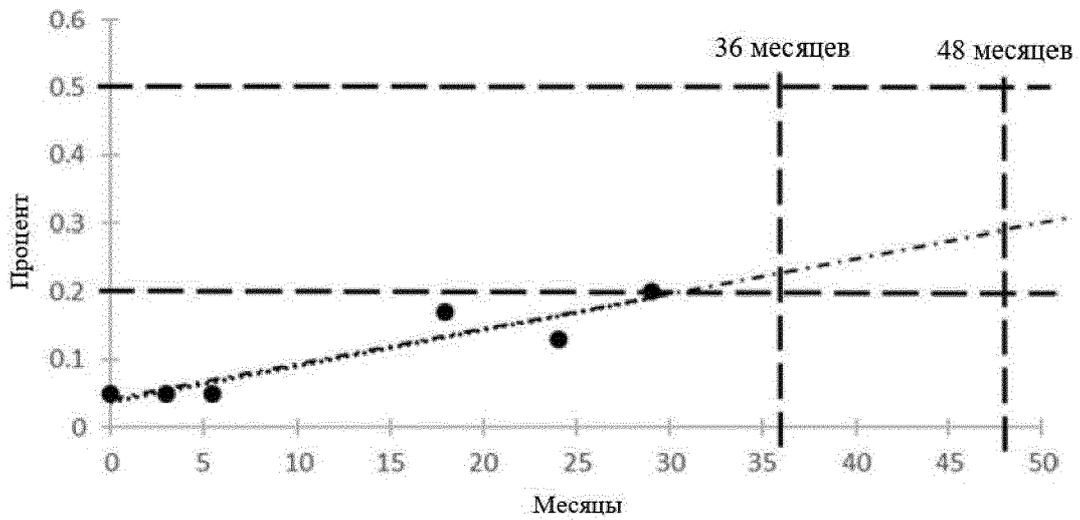


**Фиг. 14**  
 Примесь А (свободный дексаметазон) NMT  
 1% Состав 15

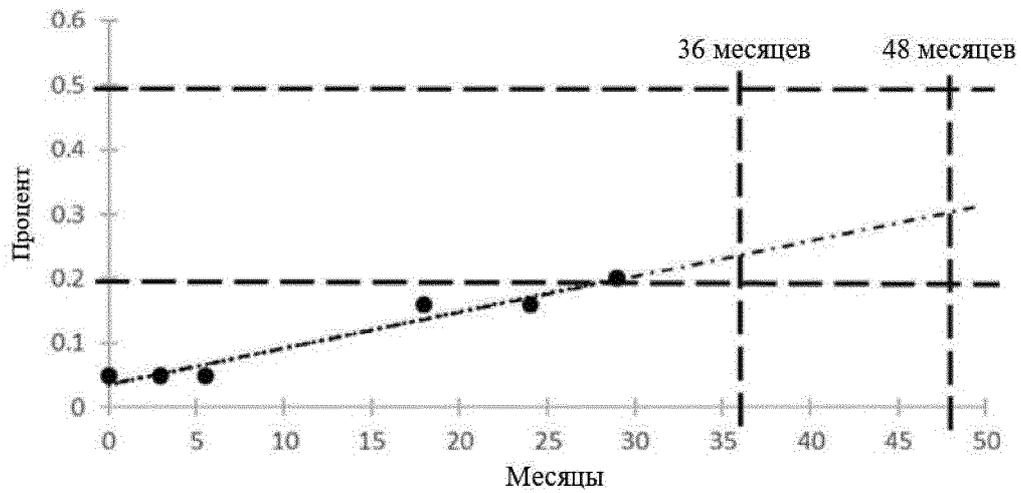


*Фиг. 15*

Любая неидентифицированная  
примесь (NMT 0,2%) Состав 2

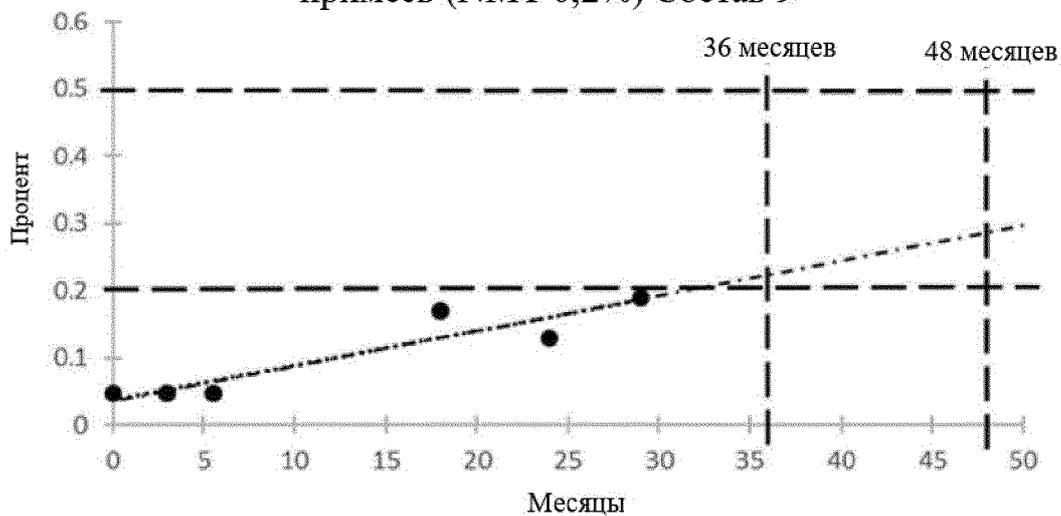
*Фиг. 16*

Любая неидентифицированная  
примесь (NMT 0,2%) Состав 4



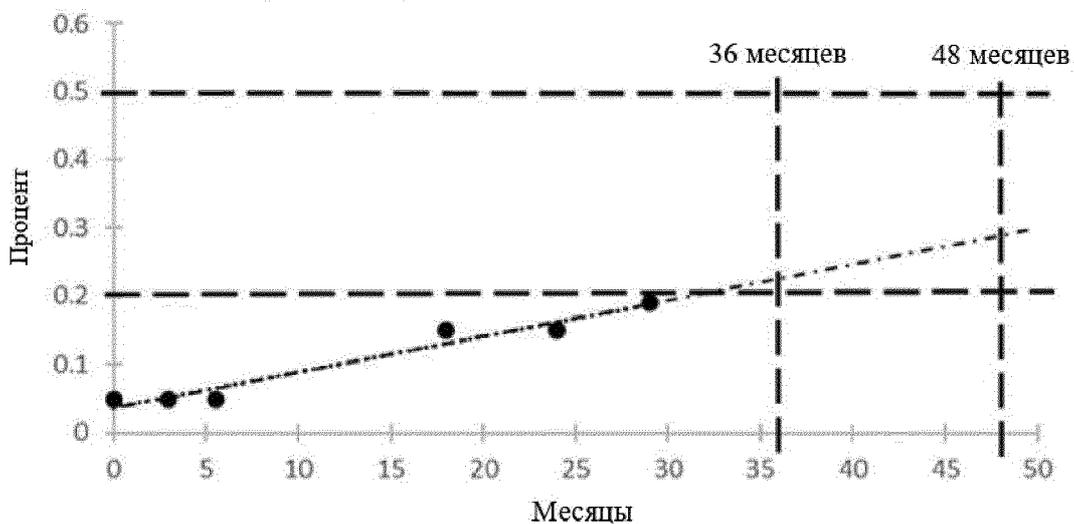
**Фиг. 17**

Любая неидентифицированная  
примесь (NMT 0,2%) Состав 9



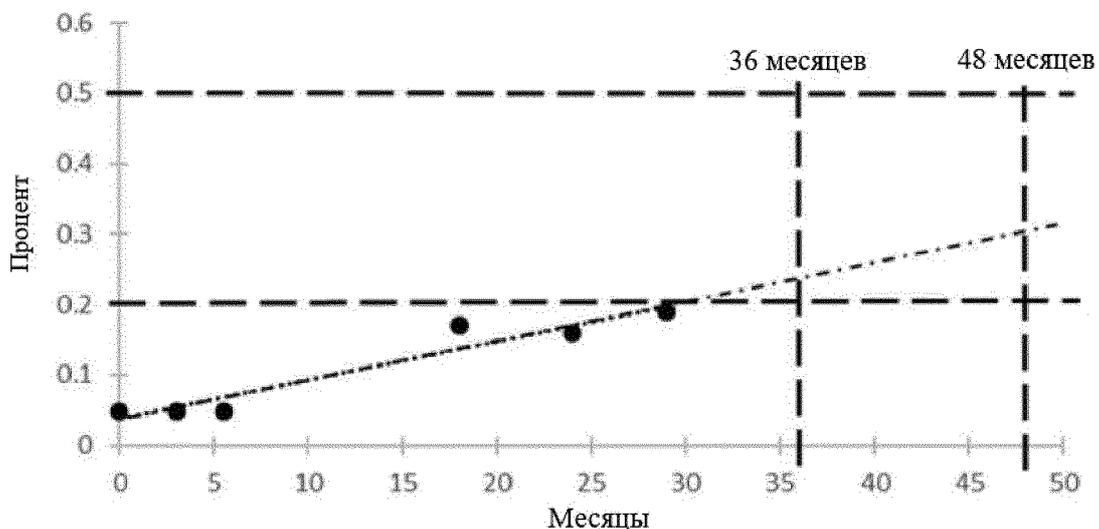
**Фиг. 18**

Любая неидентифицированная  
примесь (NMT 0,2%) Состав 10



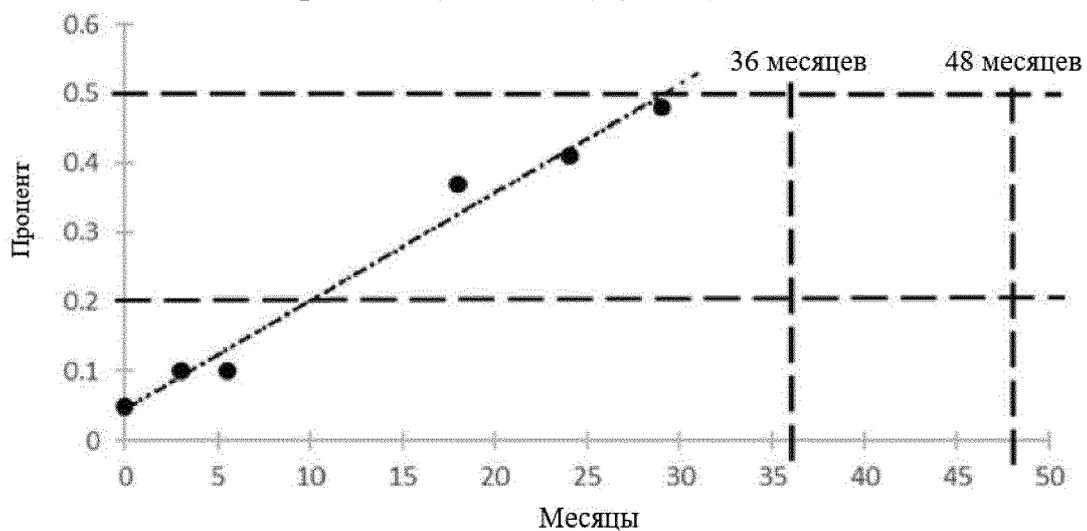
**Фиг. 19**

Любая неидентифицированная примесь  
(NMT 02%) Состав 11



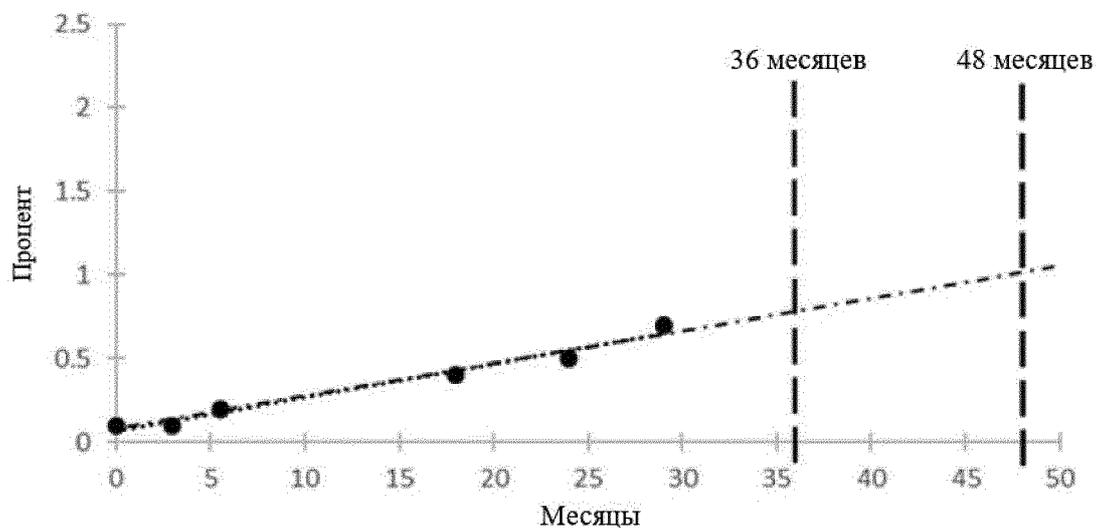
**Фиг. 20**

Любая неидентифицированная примесь (NMT 0,2%) Состав 15

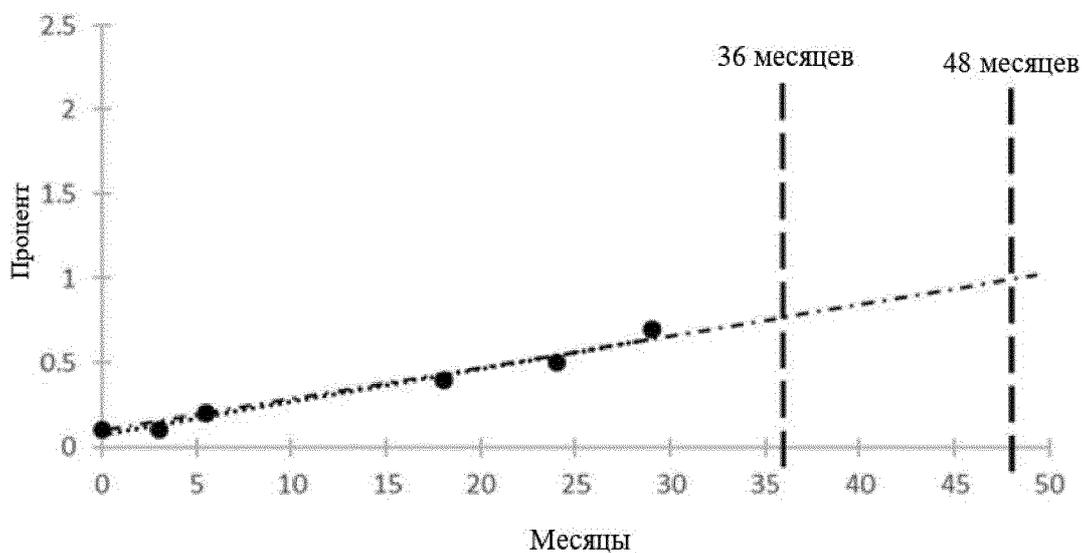


**Фиг. 21**

Суммарное содержание примесей (NMT 3%) Состав 2

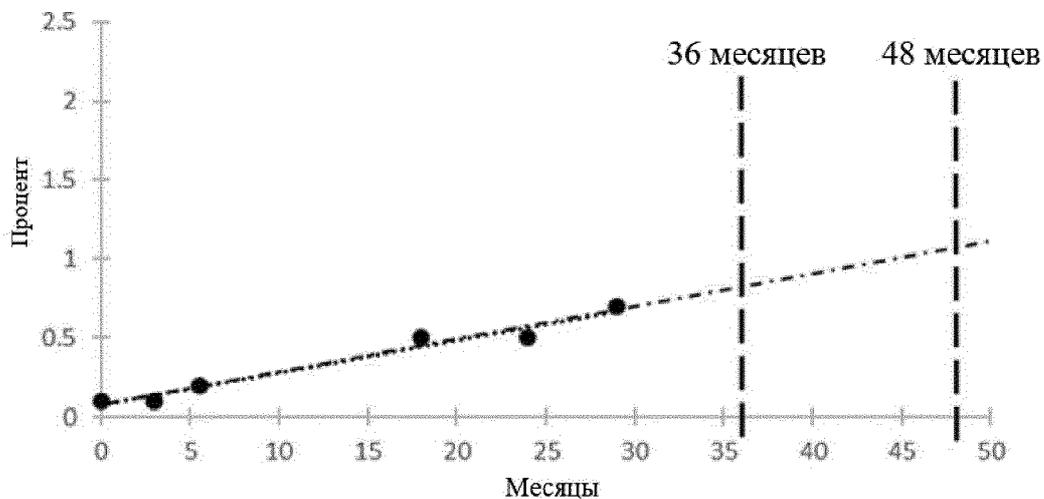
**Фиг. 22**

Суммарное содержание примесей (NMT 3%) Состав 4



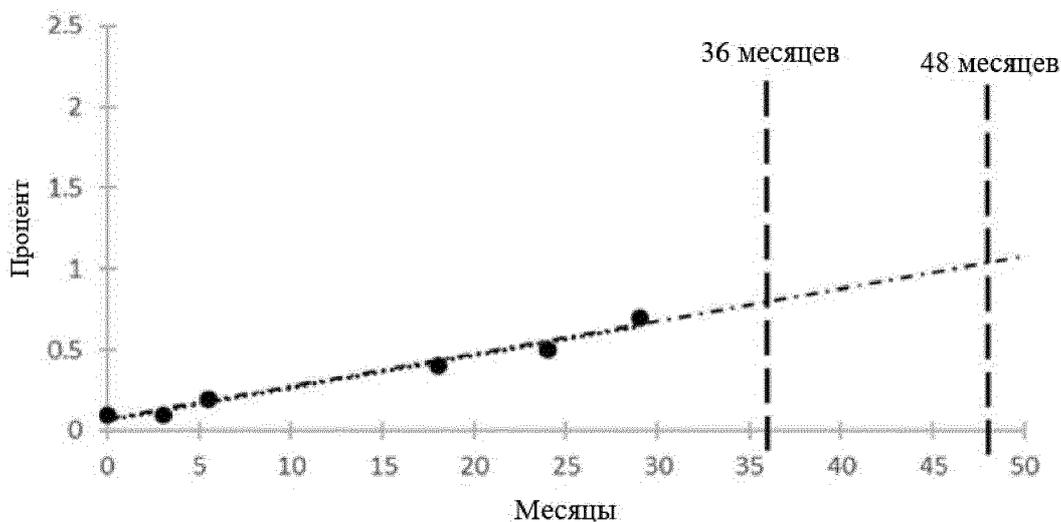
**Фиг. 23**

Суммарное содержание примесей (NMT 3%) Состав 9



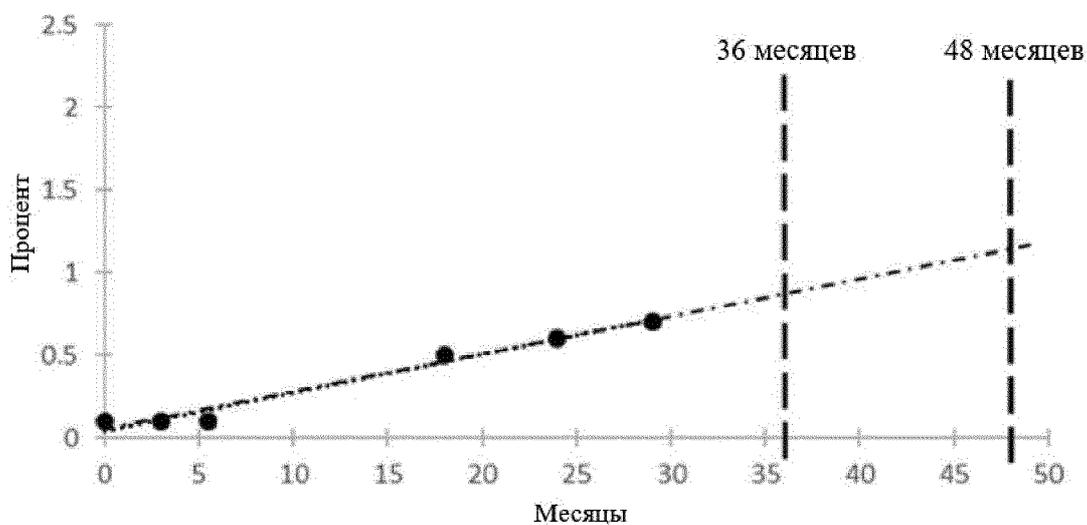
**Фиг. 24**

Суммарное содержание примесей (NMT 3%) Состав 10

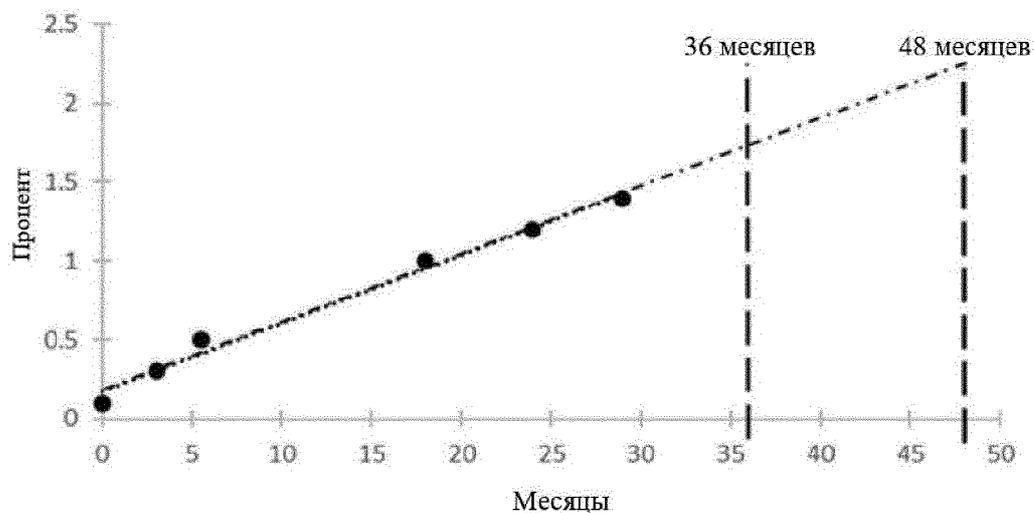


**Фиг. 25**

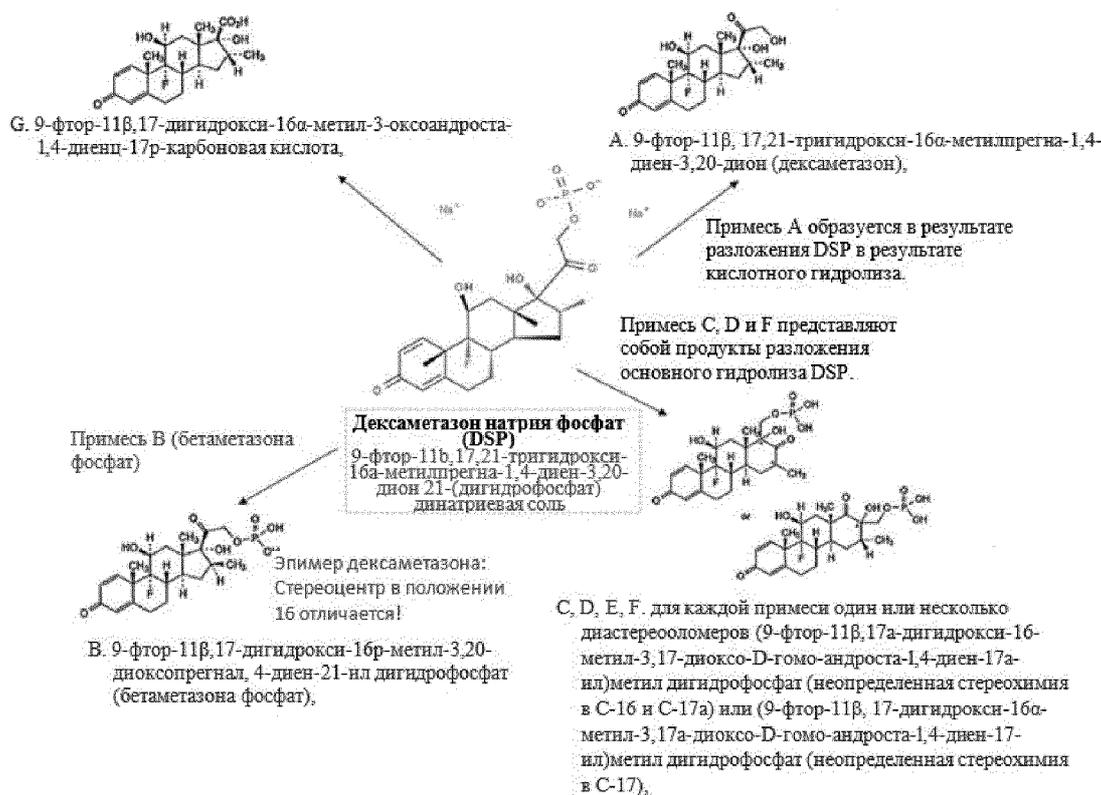
Суммарное содержание примесей (NMT 3%) Состав 11

**Фиг. 26**

Суммарное содержание примесей (NMT 3%) Состав 15

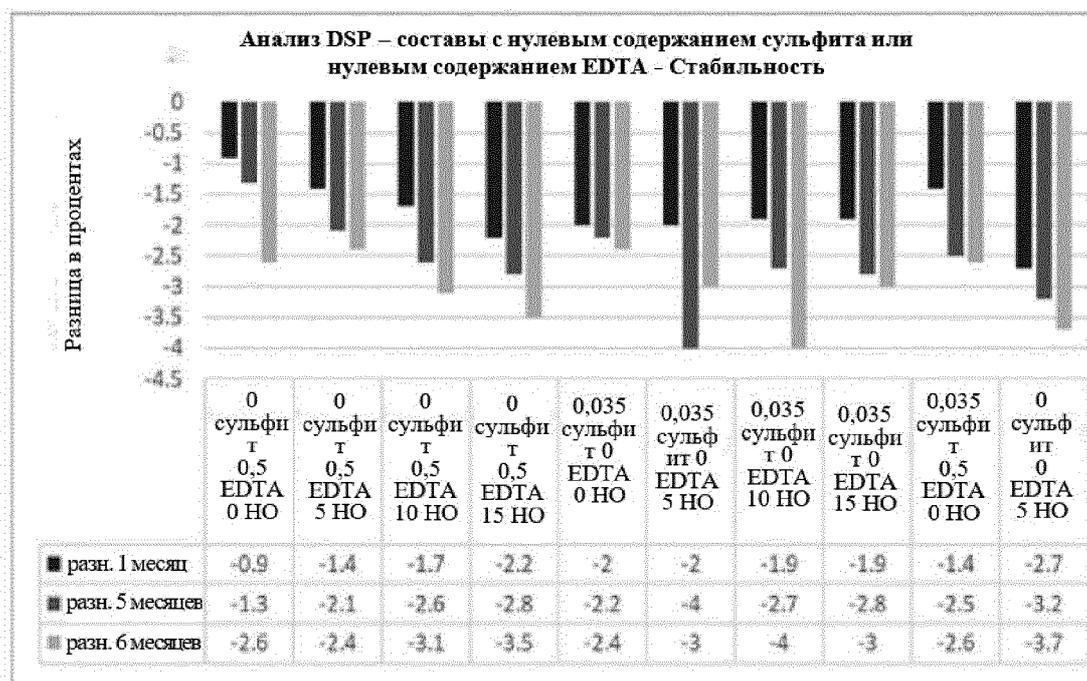
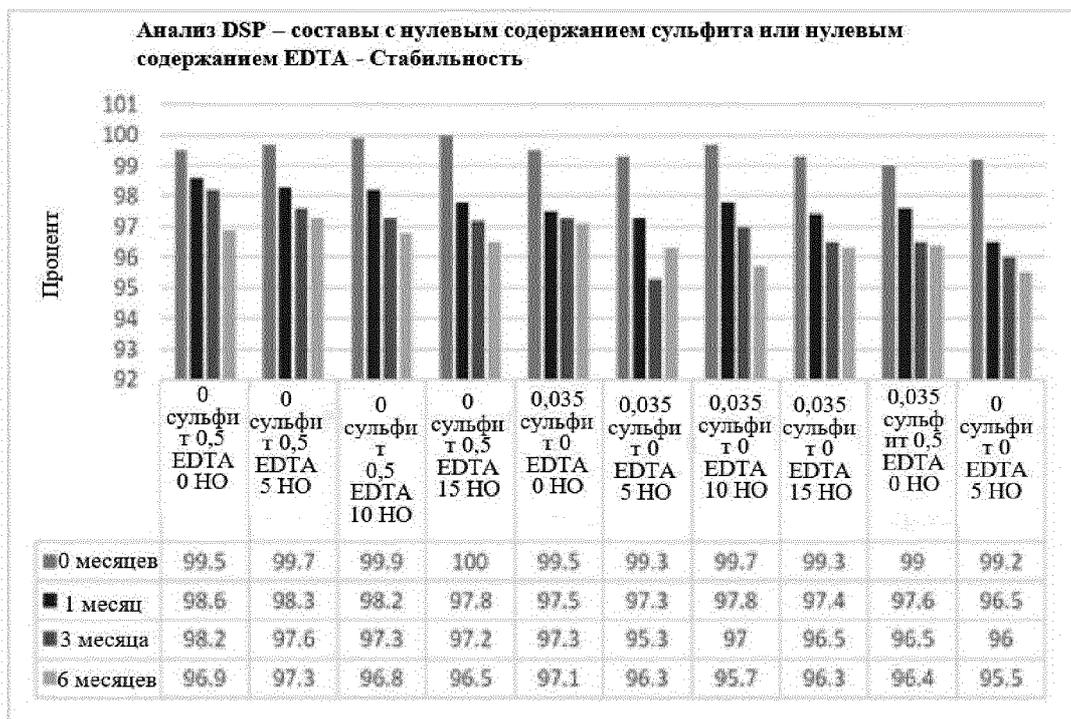


Фиг. 27

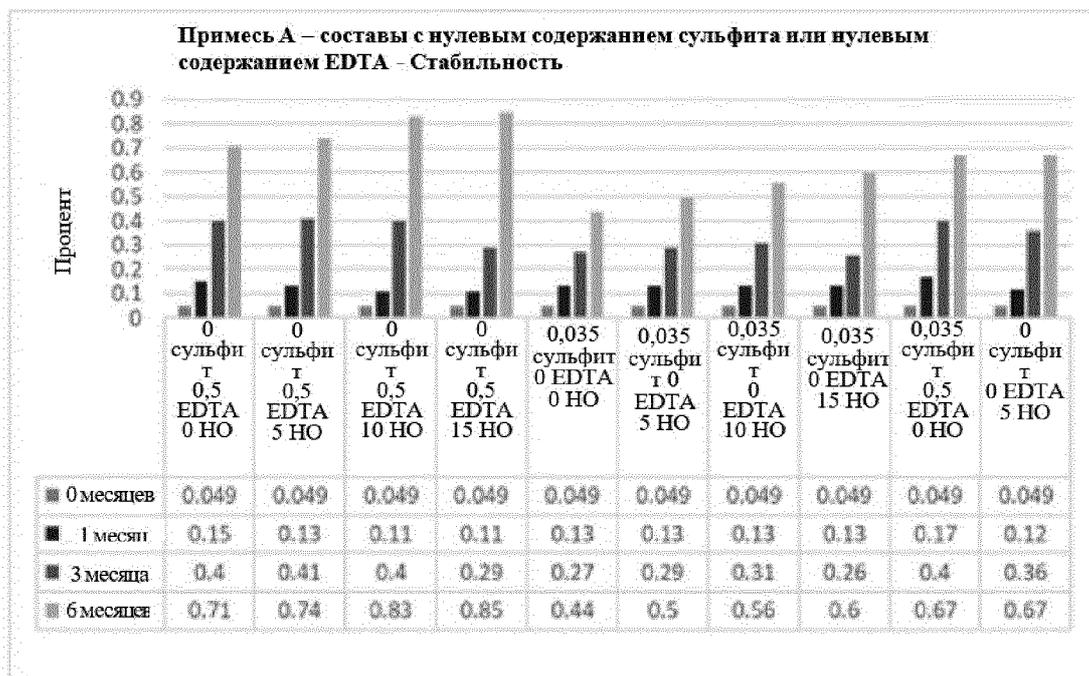


	<b>Примесь эквивалента USP</b>
Примесь А	Дексаметазон
Примесь В	Бетаметазона натрия фосфат
Примесь С	Примесь USP a
Примесь D	Примесь USP b
Примесь E	Примесь USP c
Примесь F	Примесь USP d
Примесь G	Примесь USP f

Фиг. 28



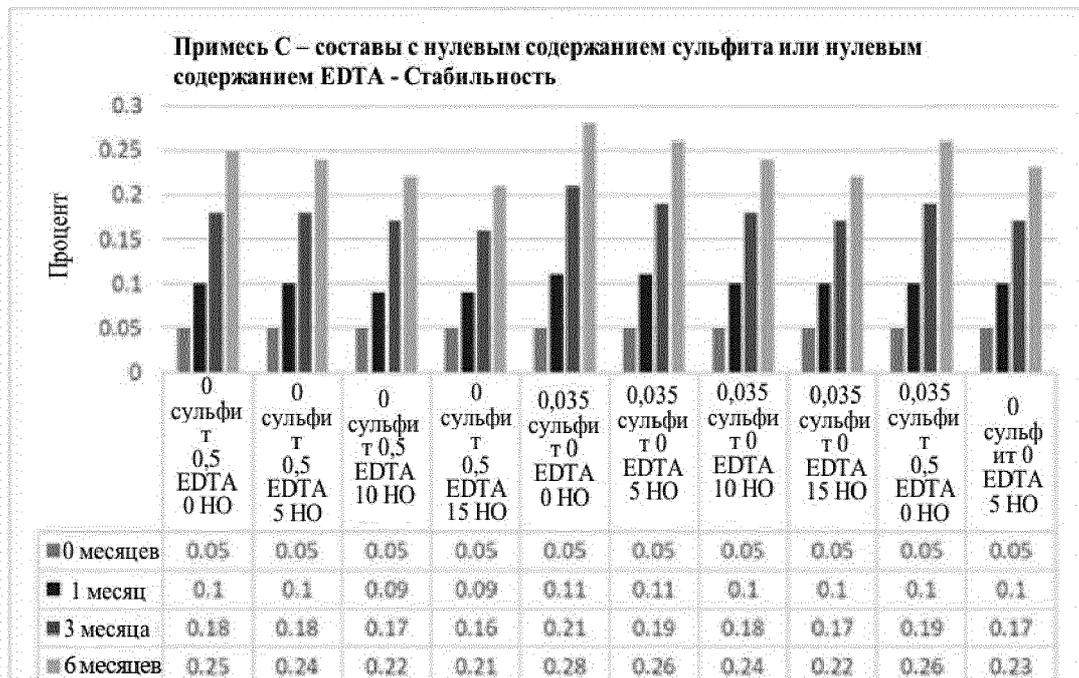
Фиг. 29



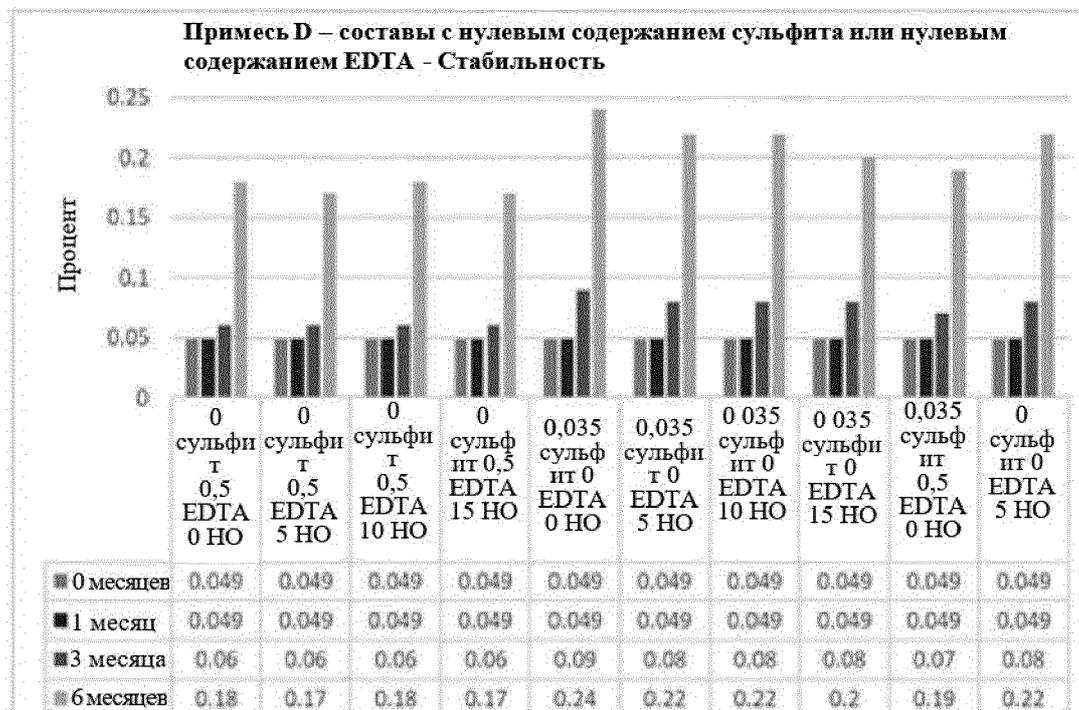
Фиг. 30



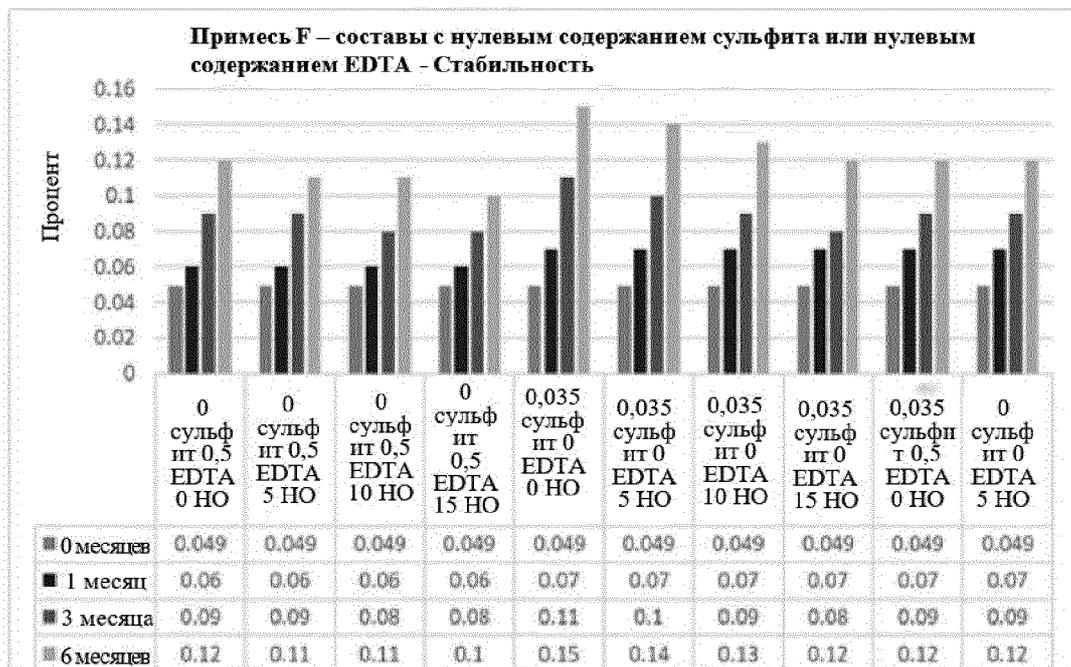
Фиг. 31



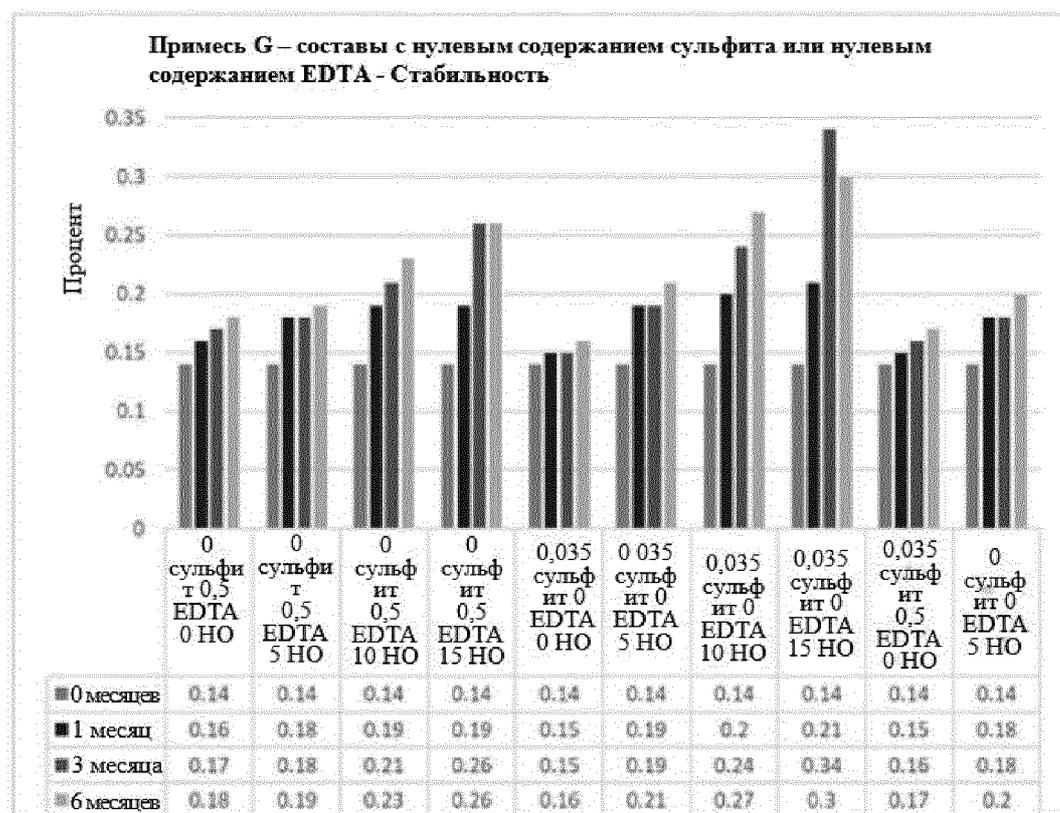
Фиг. 32



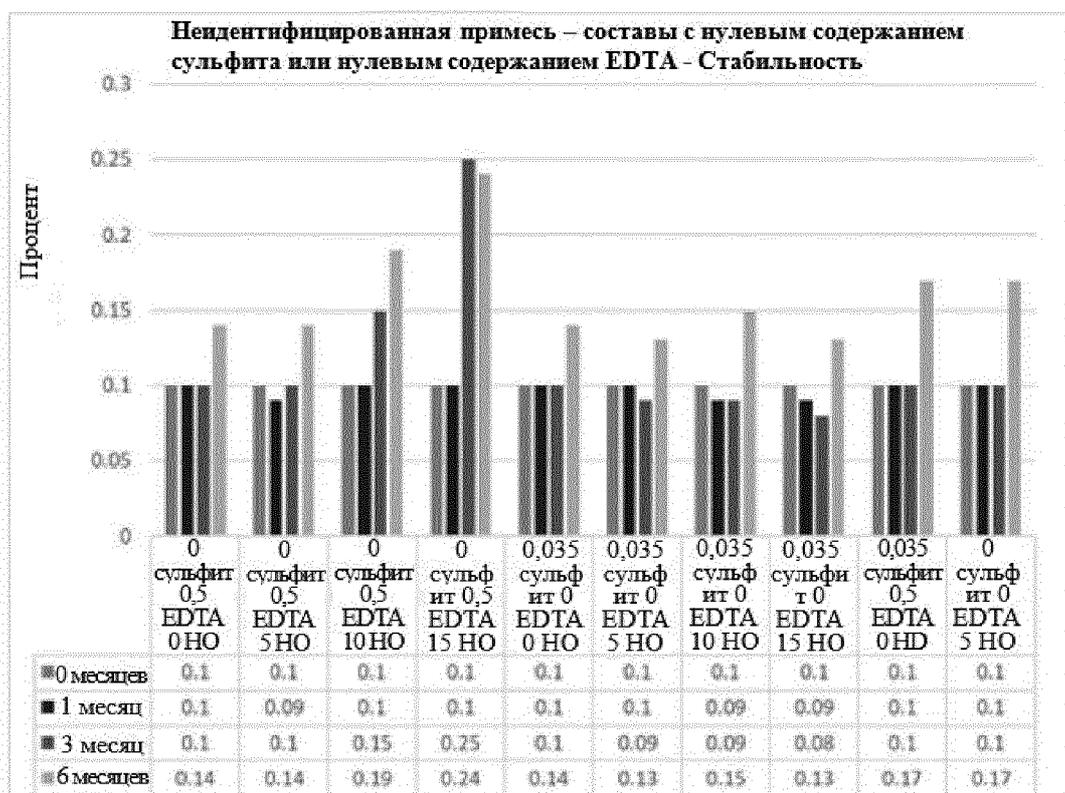
Фиг. 33



Фиг. 34



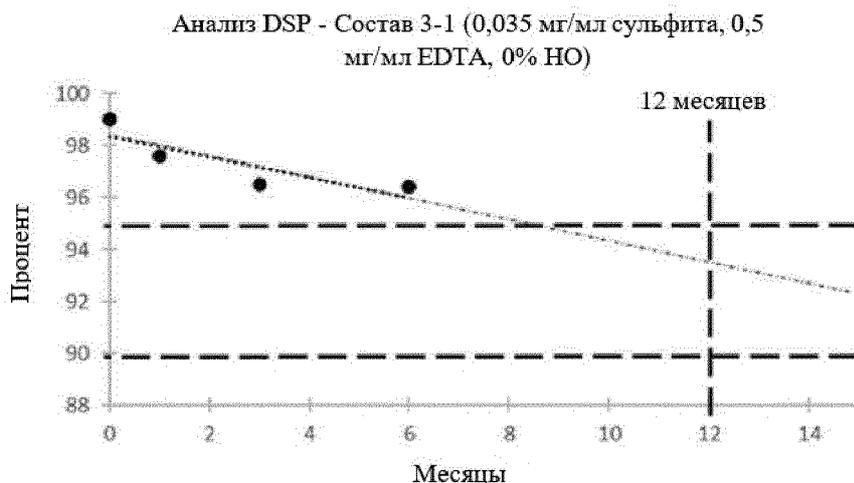
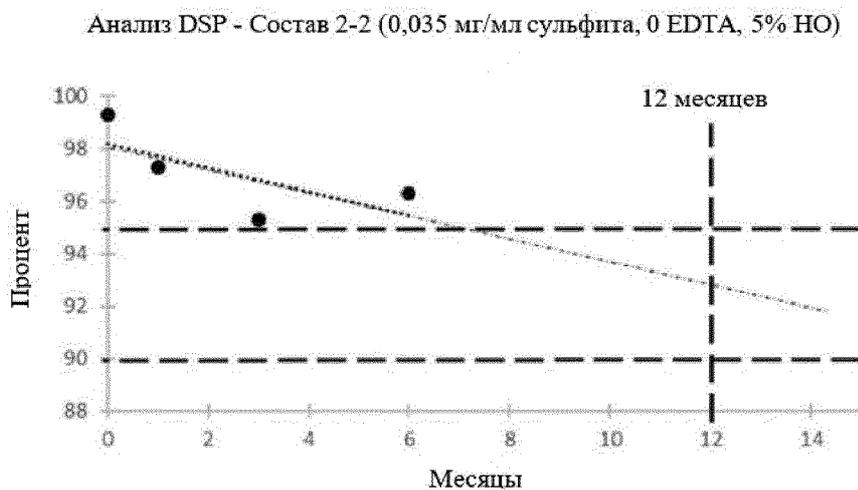
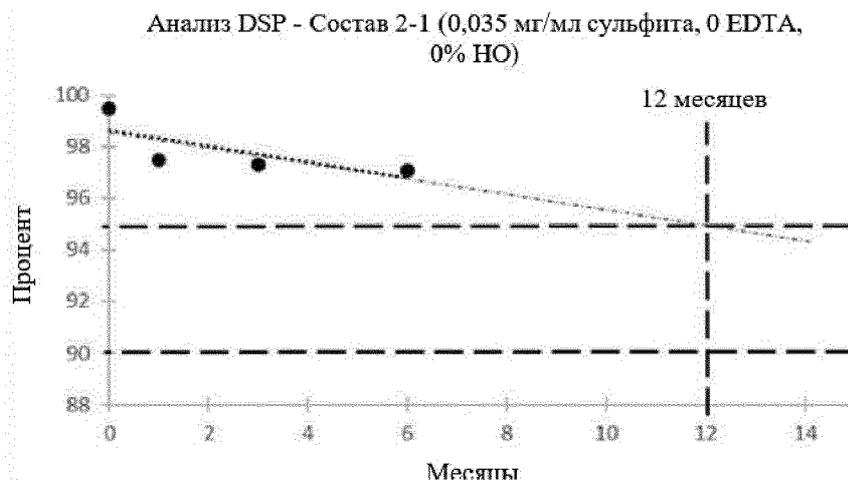
Фиг. 35



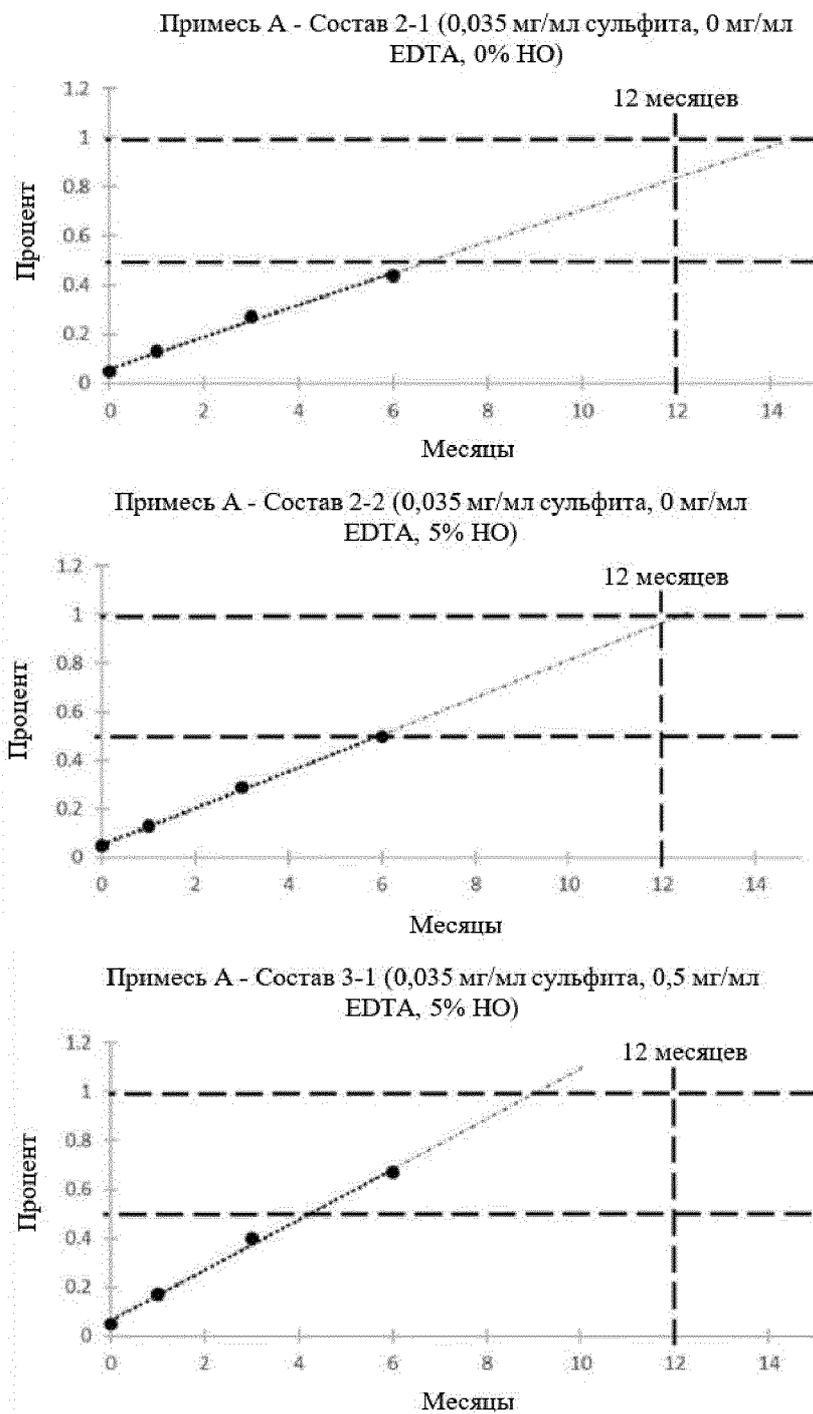
Фиг. 36



Фиг. 37

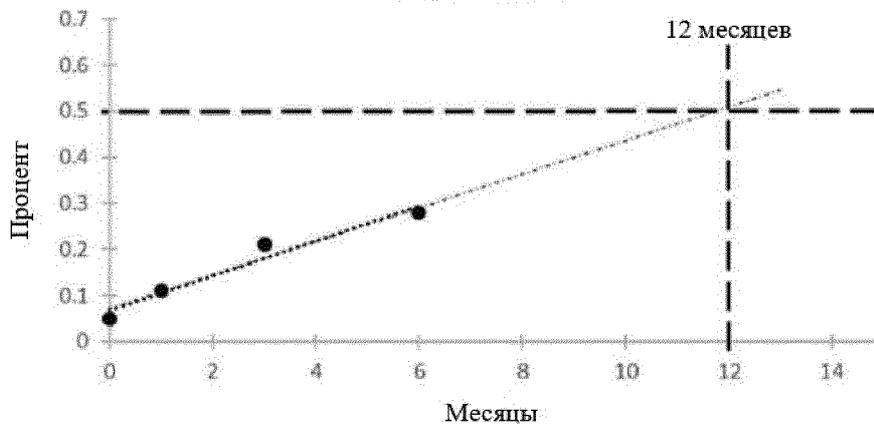


Фиг. 38

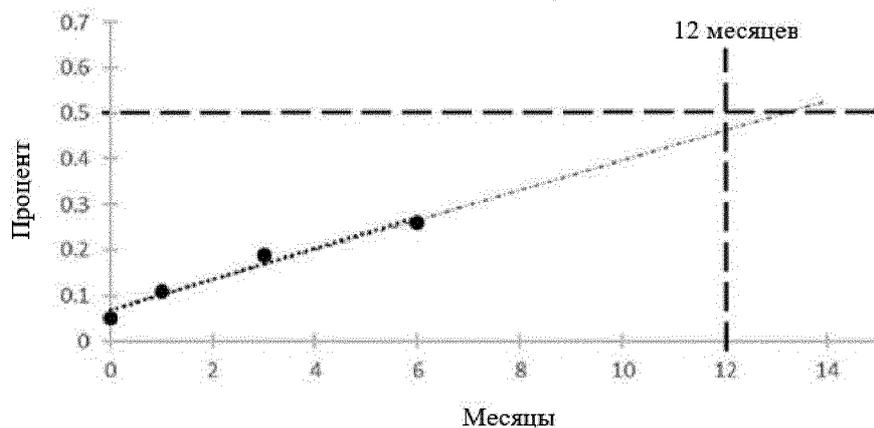


Фиг. 39

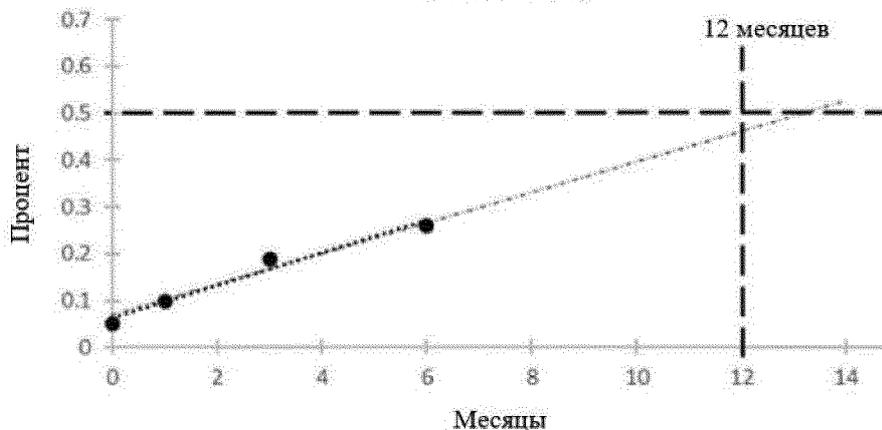
Примесь С - Состав 2-1 (0,035 мг/мл сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% НО)



Примесь С - Состав 2-2 (0,035 мг/мл сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% НО)

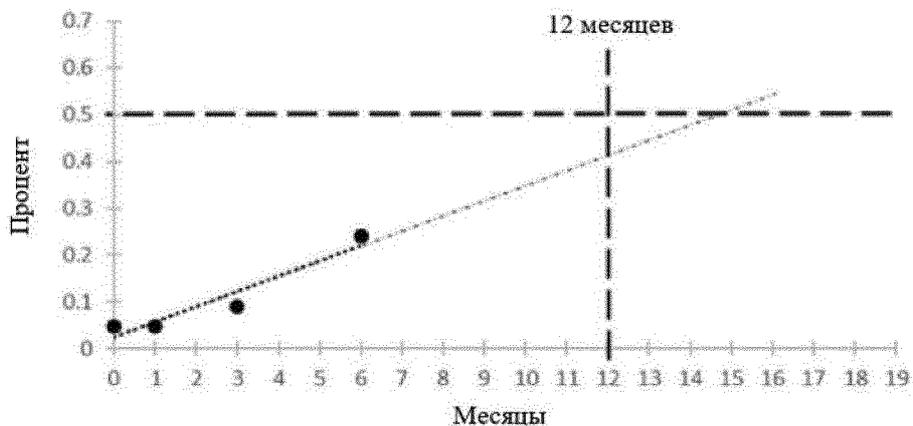


Примесь С - Состав 3-1 (0,035 мг/мл сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 5% НО)

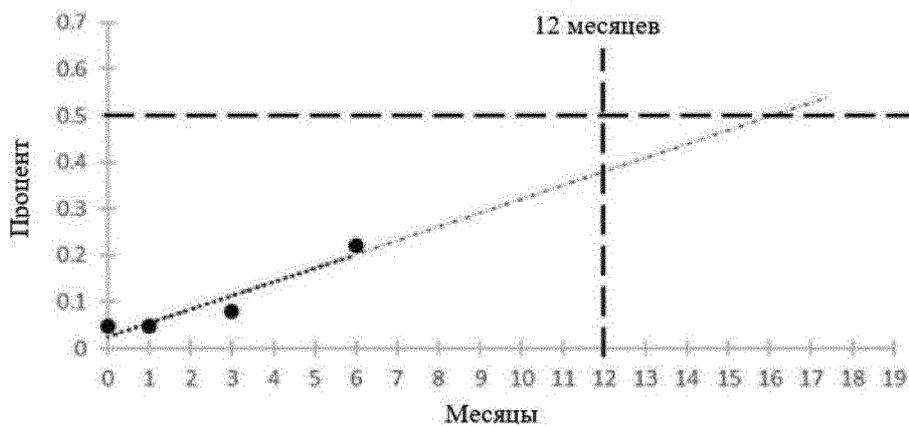


Фиг. 40

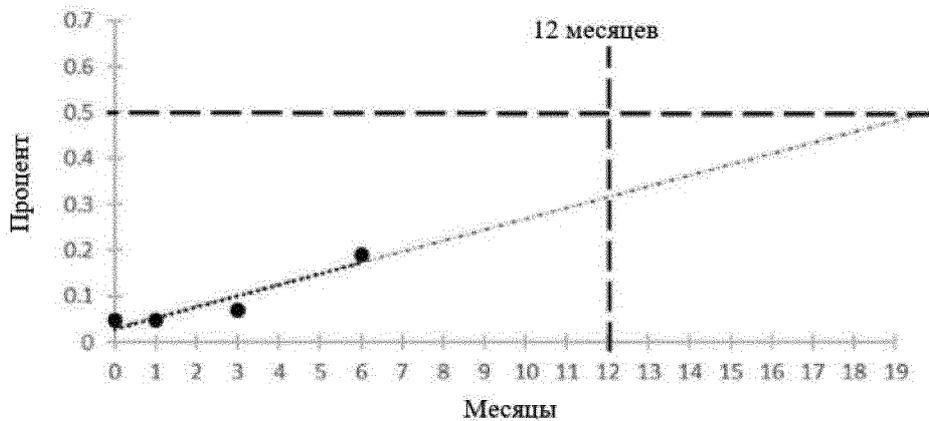
Примесь D - Состав 2-1 (0,035 мг/мл сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% HO)



Примесь D - Состав 2-2 (0,035 мг/мл сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% HO)

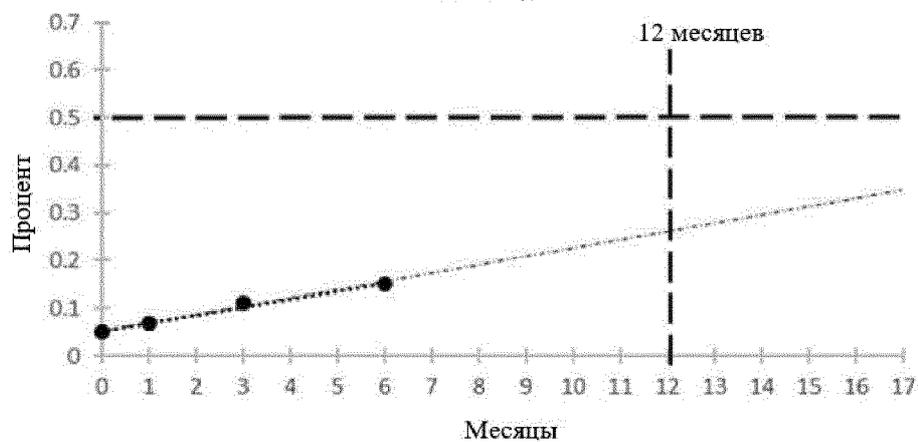


Примесь D - Состав 3-1 (0,035 мг/мл сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% HO)

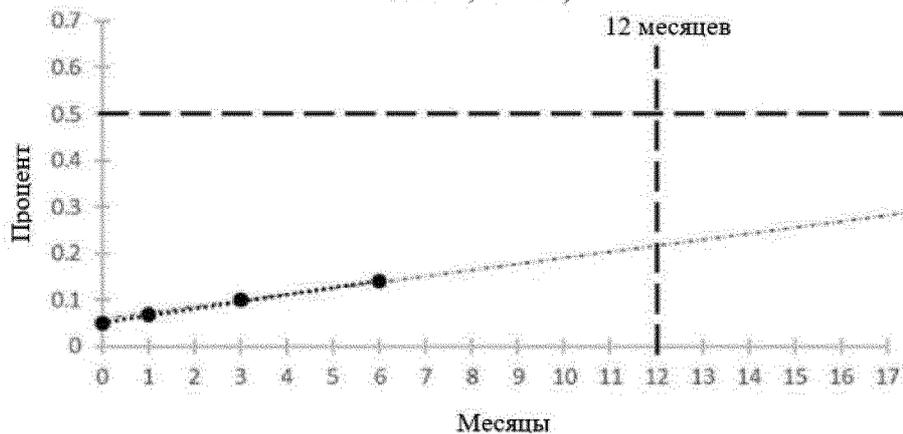


Фиг. 41

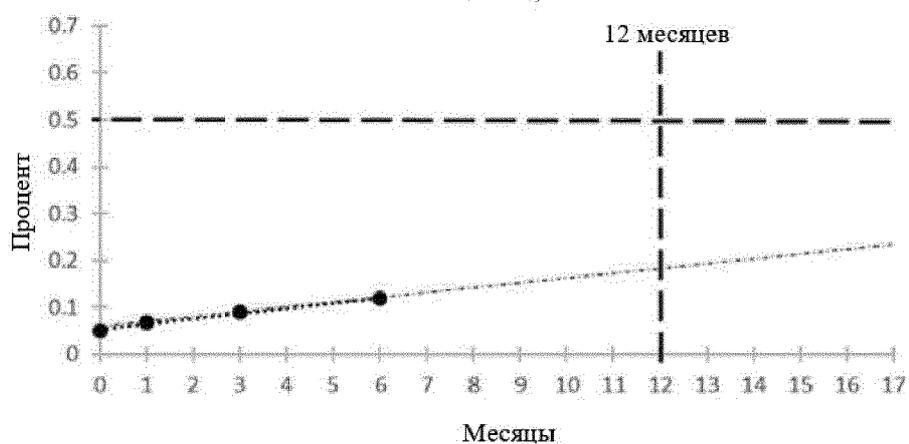
Примесь F - Состав 2-1 (0,035 мг/мл сульфита, 0 мг/мл EDTA,  
0% HO)



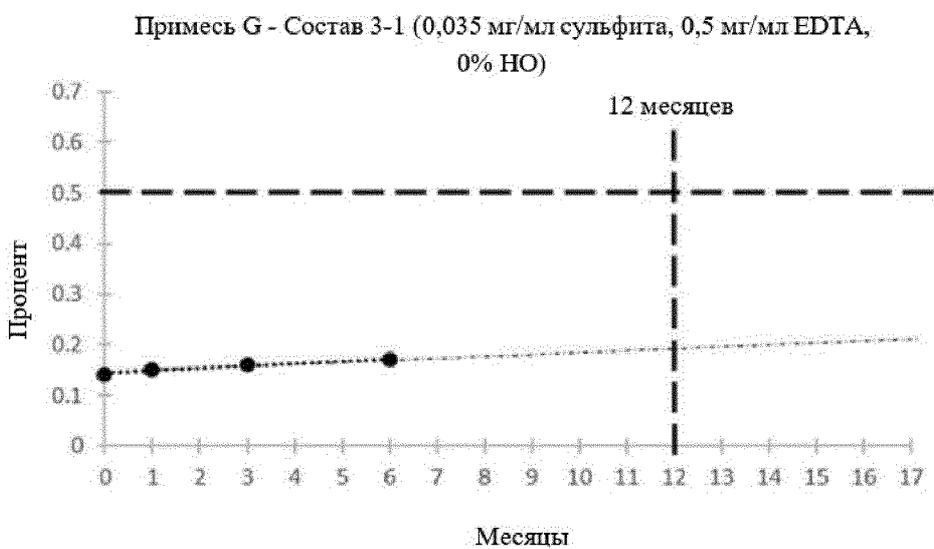
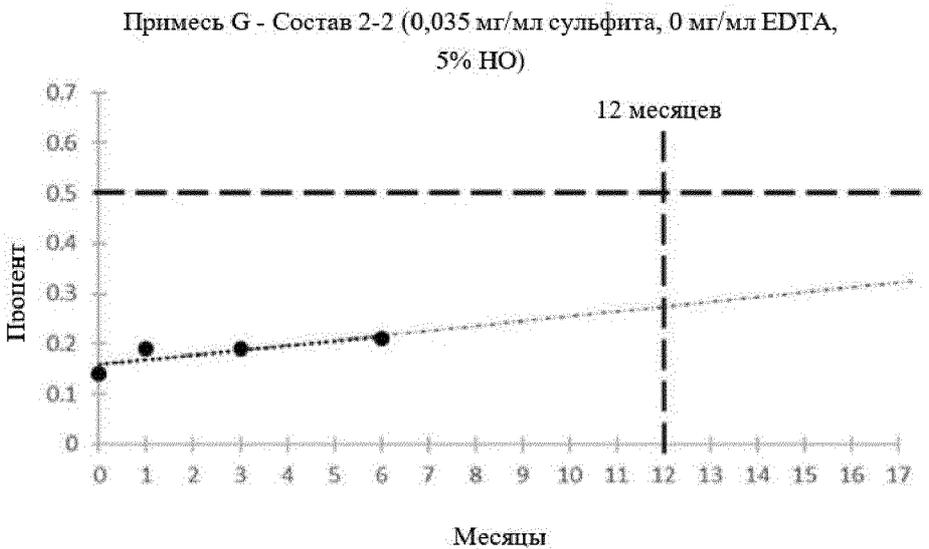
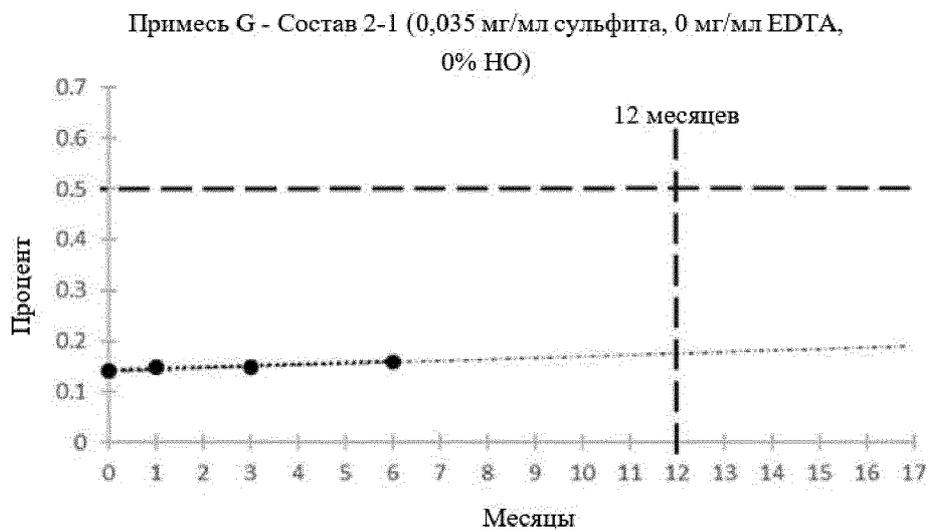
Примесь F - Состав 2-2 (0,035 мг/мл сульфита, 0 мг/мл  
EDTA, 5% HO)



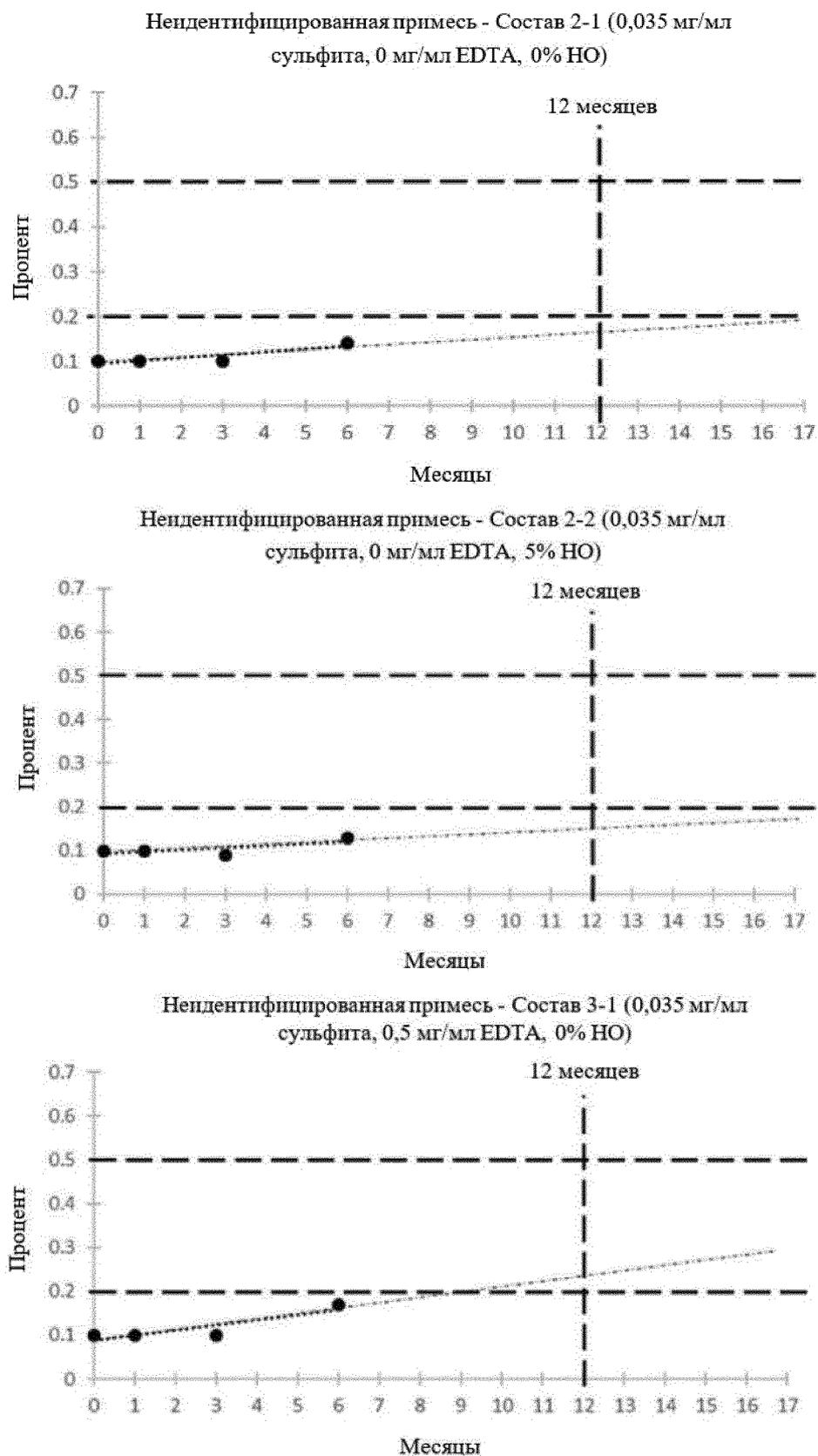
Примесь F - Состав 3-1 (0,035 мг/мл сульфита, 0,5 мг/мл EDTA,  
0% HO)



Фиг. 42

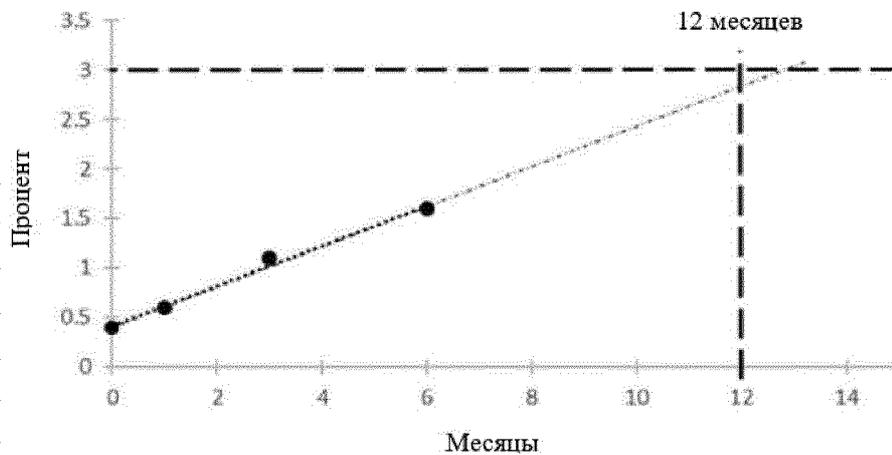


Фиг. 43

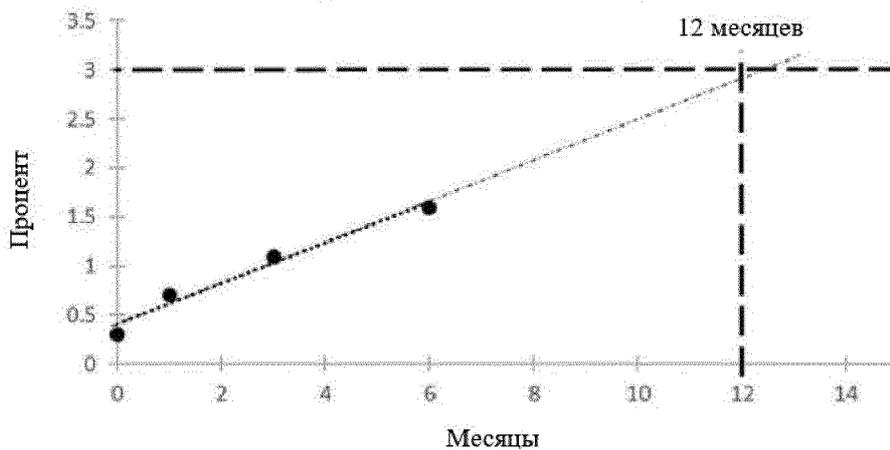


**Фиг. 44**

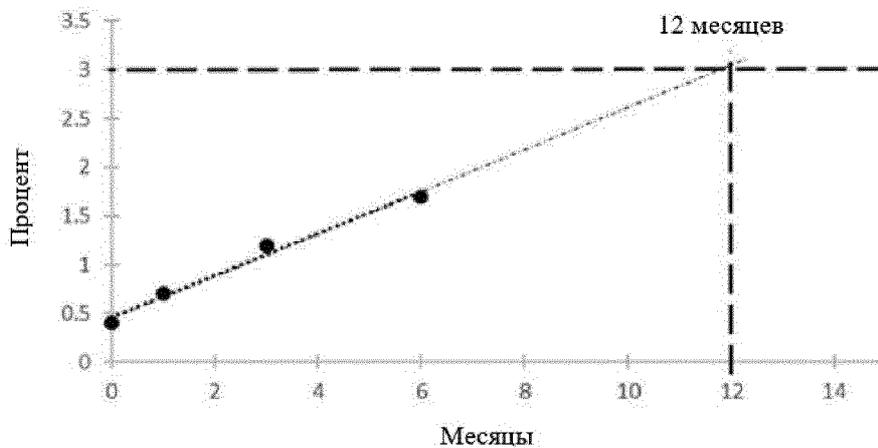
Суммарное содержание примесей - Состав 2-1 (0,035 мг/мл  
сульфита, 0 мг/мл EDTA, 0% HO)



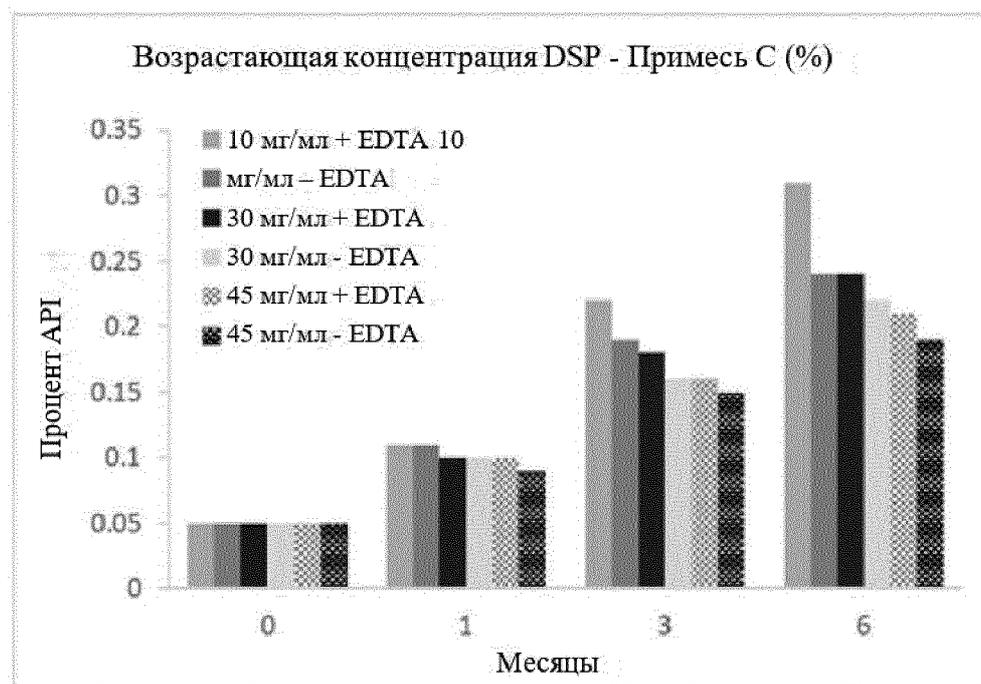
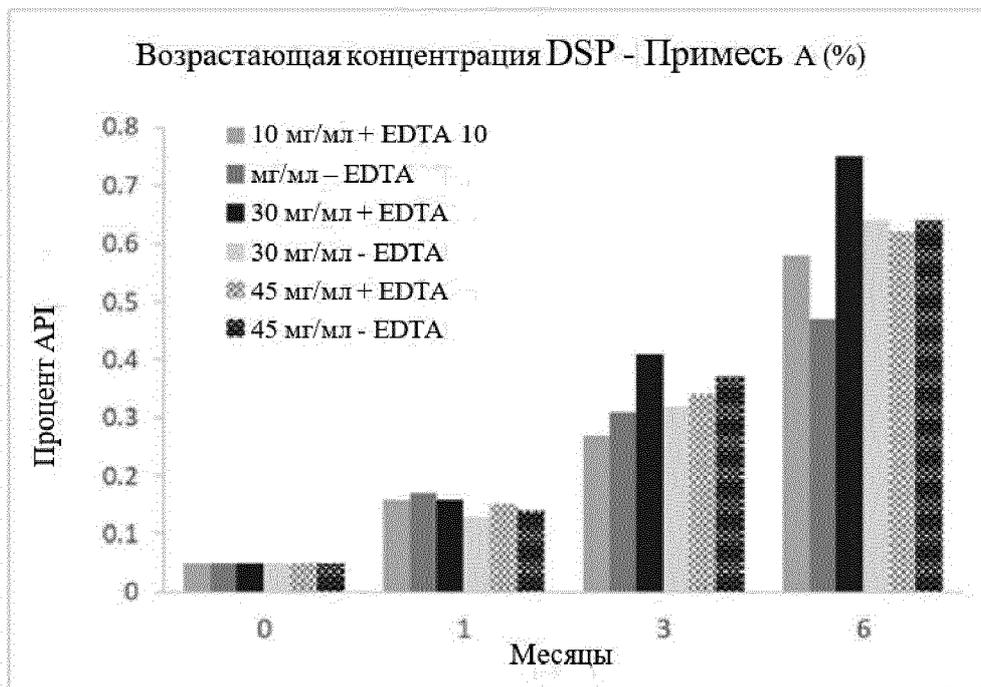
Суммарное содержание примесей - Состав 2-2 (0,035 мг/мл  
сульфита, 0 мг/мл EDTA, 5% HO)



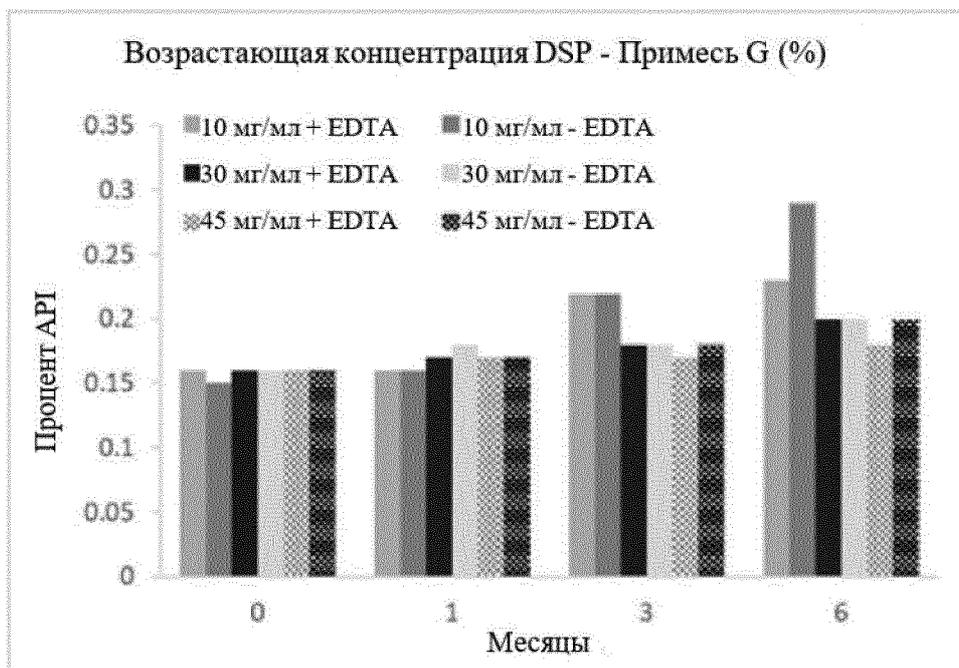
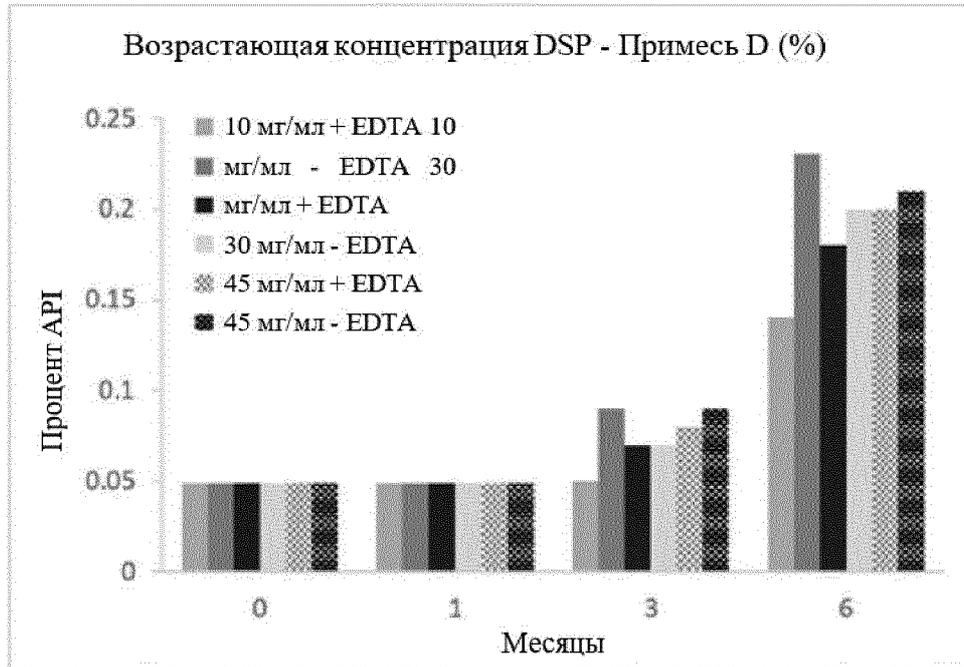
Суммарное содержание примесей - Состав 3-1 (0,035 мг/мл  
сульфита, 0,5 мг/мл EDTA, 0% HO)



**Фиг. 45**



Фиг. 46



Фиг. 47

