

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039449**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2022.01.28**

**(21)** Номер заявки  
**201990419**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.03.26**

**(51)** Int. Cl. *C07D 211/60* (2006.01)  
*C07C 65/11* (2006.01)  
*A61K 31/445* (2006.01)  
*A61K 31/245* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)

**(54) СЛАБОРАСТВОРИМЫЙ КОМПЛЕКС ИЛИ ЕГО СОЛЬВАТ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

**(31)** 201710188001.7

**(32)** 2017.03.27

**(33)** CN

**(43)** 2019.09.30

**(86)** PCT/CN2018/080424

**(87)** WO 2018/177232 2018.10.04

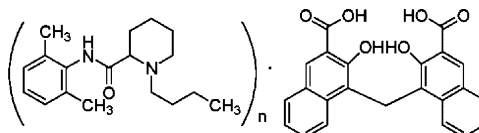
**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ФРУТИ ХОЛДИНГС ЛИМИТЕД (CN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Чжан Шаньчунь, Ван Ихуа, Пэн Цзяши, Чэн Кайшэн, Ван Сяо, Гао Шу, Сунь Хунчжан, Лу Сяожун (CN)**

**(74)** Представитель:  
**Носырева Е.Л. (RU)**

**(56)** CN-A-104370934

**(57)** В изобретении предусмотрен комплекс формулы (I) или его сольват (где n составляет от 1 до 4), фармацевтическая композиция и применение фармацевтической композиции в предупреждении или лечении боли при хирургических вмешательствах, интраоперационной боли и послеоперационной боли. Техническое решение в соответствии с настоящим изобретением предусматривает лекарственный препарат, который может быть получен посредством простого способа получения и может обеспечивать стабильное высвобождение местного анестетика в организме в течение длительного периода. Лекарственный препарат может высвобождаться в течение по меньшей мере трех дней или больше, при этом он может обеспечивать длительный обезболивающий эффект в отношении послеоперационной боли, может легко применяться лечащим врачом и пациентом и обеспечивает хорошую приверженность к лечению.

**B1****039449****039449****B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к области техники медицинской химии и, в частности, к слабо-растворимому комплексу или его сольвату, фармацевтической композиции (т.е., инъекционного состава длительного действия в виде суспензии микрочастиц) и медицинскому применению фармацевтической композиции.

### Уровень техники

1-Бутил-N-(2,6-диметилфенил)-2-пиперидинкарбоксамида гидрохлорид (также называемый бупивакаина гидрохлорид) представляет собой местный анестетик, широко применяемый во всем мире в хирургической местной анестезии и послеоперационном обезболивании. Его применяют в местной инфильтрационной анестезии, блокаде периферических нервов и интратекальной блокаде в форме состава для введения посредством инъекции.

Послеоперационная боль представляет собой острую боль, возникающую мгновенно после хирургического вмешательства (обычно длящаяся в течение не более 7 дней), которая представляет собой острую ноцицептивную боль по природе, и также она представляет собой наиболее распространенную острую боль и требует наиболее неотложного лечения в клинической практике. В случае если острую боль недостаточно контролируют на начальной стадии, она легко перейдет в послеоперационную хроническую боль. Клинически опиоиды широко применяются для лечения послеоперационной боли, но они имеют неблагоприятные эффекты, такие как угнетение дыхательной функции, привыкание и т.п. Местные анестетики являются наиболее важными обезболивающими средствами, включая прокаин, лидокаин, тетракаин, бупивакаин и ропивакаин. Однако эффективные периоды времени существующих лекарственных средств, представляющих собой местный анестетик, являются относительно короткими (обычно длящимися в течение не более 7 ч). Таким образом, устройство для постоянного обезбоживания в месте послеоперационного шва клинически применяется для введения малыми дозами амидного анестетика к месту локализации раны таким образом, чтобы поддерживать некоторую терапевтическую концентрацию. Однако данное устройство все еще имеет некоторые недостатки. Например, сумку для хранения лекарственного препарата необходимо нести, что неудобно для пациента; размещение катетера для продления инфильтрационной анестезии в организме повышает местное раздражение, и могут возникнуть некоторые осложнения; сложно удалить катетер для продления инфильтрационной анестезии после лечения и т.п. Следовательно, в настоящее время актуальным направлением исследований становится разработка местного анестетика длительного действия.

Для достижения цели увеличения продолжительности пролонгированного действия растворимых лекарственных препаратов, таких как бупивакаина гидрохлорид, исследователи из различных стран пытались применять различные технологии. В J. Pharm. Pharmacol. 1979, 31: 622-626 сообщалось о бупивакаина 3-гидрокси-2-нафтоате, и исследование показало, что данная слабо-растворимая соль проявляет эффект "разделения" между значениями растворимости кислотного радикала и основной группы в физиологической среде (37°C, pH 7,4, 0,5 М фосфатный буфер), где соотношение между кислотным радикалом и основной группой в растворе изменяется в зависимости от времени. В European Journal of Pharmaceutical Sciences 26 (2005) 280-287 сообщалось о ряде бупивакаина гидроксиарилкарбоксилатов. Успешным примером является содержащая бупивакаин липосомальная суспензия для инъекции, разработанная с применением многослойной липосомы в качестве материала-носителя (торговое наименование: Exparel®), которая широко применяется для облегчения различных типов послеоперационной боли. Инъекция одной дозы в область хирургического вмешательства может обеспечить значительный обезболивающий эффект, длящийся в течение не более 72 ч. Однако в Exparel® применяется сложная технология с использованием липосомального состава, и сложный способ получения является ее значительным недостатком.

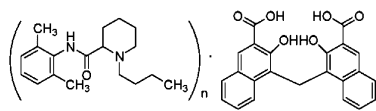
Следовательно, существует острая необходимость в лекарственном препарате, который может быть получен посредством простого способа получения и может обеспечивать стабильное высвобождение местного анестетика в организме в течение длительного периода. Лекарственный препарат может высвобождаться в течение по меньшей мере трех дней или больше, при этом он может обеспечивать длительный обезболивающий эффект в отношении послеоперационной боли, может легко применяться лечащим врачом и пациентом и обеспечивает хорошую приверженность к лечению.

### Краткое описание

В настоящем изобретении раскрыт слабо-растворимый комплекс или его сольват. В настоящем изобретении дополнительно раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая комплекс или его сольват, т.е. инъекционный состав длительного действия в виде суспензии микрочастиц.

Состав, в котором применяется слабо-растворимый комплекс или его сольват, может обеспечивать пролонгированное высвобождение лекарственного средства в организме, поддержание концентрации лекарственного средства в течение 24 ч или больше и достижение обезболивающего эффекта в отношении послеоперационной боли, длящегося в течение 24 ч или больше.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен комплекс формулы (I) или его сольват



где  $n$  составляет от 1 до 4. Предпочтительно  $n$  равняется 2.

Предпочтительно сольват представляет собой сольват с метанолом, сольват с этанолом или гидрат.

Предпочтительно комплекс или сольват представляют собой сольват с этанолом, предусматривающий полиморф А, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения  $\text{Cu-K}\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно  $4,9\pm 0,2$ ,  $9,8\pm 0,2$  и  $12,0\pm 0,2$ .

Предпочтительно комплекс или сольват предусматривают полиморф А, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения  $\text{Cu-K}\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно  $4,9\pm 0,2$ ,  $9,8\pm 0,2$ ,  $10,9\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,  $12,9\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $14,7\pm 0,2$ ,  $15,6\pm 0,2$ ,  $16,3\pm 0,2$ ,  $17,6\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  и  $26,1\pm 0,2$ .

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа А является по сути такой, как показано на фиг. 1.

Предпочтительно комплекс или его сольват представляет собой сольват с метанолом, предусматривающий полиморф В, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения  $\text{Cu-K}\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно  $10,9\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$  и  $13,7\pm 0,2$ .

Предпочтительно комплекс или сольват предусматривают полиморф В, при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения  $\text{Cu-K}\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно  $10,9\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $15,7\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $17,3\pm 0,2$ ,  $18,3\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $25,1\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$ ,  $29,0\pm 0,2$  и  $34,6\pm 0,2$ .

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа В является по сути такой, как показано на фиг. 2.

Предпочтительно комплекс или его сольват представляют собой гидрат, предусматривающий полиморф С, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения  $\text{Cu-K}\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно  $10,8\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$  и  $13,7\pm 0,2$ .

Предпочтительно комплекс или сольват предусматривают полиморф С, при этом порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения  $\text{Cu-K}\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно  $10,8\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $18,2\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $20,0\pm 0,2$  и  $27,0\pm 0,2$ .

Предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа С является по сути такой, как показано на фиг. 3.

Предпочтительно комплекс или его сольват находятся в аморфной форме.

Предпочтительно комплекс или его сольват характеризуются медианным размером частиц  $D_{50}$ , находящимся в диапазоне от 0,1 до 50 мкм.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен способ получения комплекса или его сольвата, описанных выше, предусматривающий смешивание бупивакаина и памоевой кислоты в молярном соотношении, которое больше 1:1 и меньше или равняется 4:1, в растворителе и нагревание полученной смеси, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, ацетона, этанола, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, воды и смешанного растворителя, содержащего один или более из них.

Предпочтительно в вышеуказанном способе получения молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты равняется 2:1 или больше.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен способ получения полиморфа А комплекса или его сольвата, описанного выше, предусматривающий смешивание бупивакаина и памоевой кислоты в молярном соотношении, равном 2:1 или больше, в растворителе и нагревание полученной смеси, при этом растворитель содержит этанол и необязательно содержит один или более компонентов, выбранных из группы, состоящей из метанола, ацетона, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида и воды.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен способ получения полиморфа В комплекса или его сольвата, описанного выше, предусматривающий смешивание бупивакаина и памоевой кислоты в молярном соотношении, равном 2:1 или больше, в растворителе и нагревание полученной смеси, при этом растворитель содержит метанол и необязательно содержит один или более компонентов, выбранных из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида и воды.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен способ получения полиморфа С комплекса или его сольвата, описанного выше, предусматри-

вающий превращение полиморфа А, полиморфа В или аморфной формы комплекса или его сольвата, как описано выше, в бис(бупивакаин)памоата гидрат в воде.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрен способ получения аморфной формы комплекса, описанной выше, предусматривающий превращение полиморфа А, полиморфа В или полиморфа С комплекса или его сольвата, как описано выше, в аморфные порошки посредством нагревания их с удалением растворителя; или получение аморфных порошков из бупивакаина и памоевой кислоты посредством способа с использованием расплава.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество комплекса или его сольвата, описанных выше, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Предпочтительно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из суспендирующего средства, поверхностно-активного вещества, наполнителя, консерванта, средства, обеспечивающего изотоничность, модификатора рН, буфера и воды.

Предпочтительно комплекс или его сольват представляют собой твердые частицы, характеризующиеся медианным размером частиц  $D_{50}$ , находящимся в диапазоне от 0,2 до 20 мкм.

Предпочтительно фармацевтическая композиция представляет собой суспензию, и при этом в 1 мл суспензии содержится от 1 до 300 мг, предпочтительно от 5 до 100 мг комплекса или его сольвата.

Предпочтительно фармацевтическая композиция не содержит воды и содержит 10 вес.% или больше, предпочтительно 20 вес.% или больше комплекса или его сольвата.

Предпочтительно суспендирующее средство представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы или ее натриевой соли, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гиалуроната натрия и поливинилпирролидона, предпочтительно одно или более из натрийкарбоксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона; поверхностно-активное вещество представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полисорбата-20 (Tween-20), полисорбата-40 (Tween-40), полисорбата-60 (Tween-60), полисорбата-65 (Tween-65), полисорбата-80 (Tween-80), полисорбата-85 (Tween-85), полиоксиэтилированного касторового масла, полиоксиэтилированного гидрогенизированного касторового масла, лецитина, поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, простых эфиров полиэтиленоксида и полипропиленоксида (полоксамер 188, полоксамер 407 и т.п.) и полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарата, предпочтительно одно или более из Tween-20, Tween-80, полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарата и полоксамера 188; наполнитель представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, сахарозы, мальтозы, ксилита, лактозы, глюкозы, крахмала, сорбита и его аналогов, предпочтительно, одно или более из маннита, лактозы и сахарозы; консервант представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, эфира бутилированного гидрокситолуола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутанола, галлата, гидроксибензоата, этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее соли, фенола, хлоркрезола, м-крезола, метилбензетония хлорида, миристил-γ-метилпиридина хлорида, фенолмеркурацетата и тиомерсала, предпочтительно одно или более из бензилового спирта и гидроксибензоата; средство, обеспечивающее изотоничность, представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, сорбита, хлорида натрия, глюкозы, сахарозы, фруктозы и лактозы, предпочтительно одно или более из маннита, хлорида натрия и глюкозы; и буфер представляет собой один или более буферов, выбранных из группы, состоящей из фосфатного, ацетатного, цитратного буфера и буферного раствора на основе трис(гидроксиметил)аминометана, предпочтительно фосфатного буфера.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрено применение фармацевтической композиции, описанной выше, в предупреждении или лечении боли при хирургических вмешательствах, интраоперационной боли и послеоперационной боли.

Предпочтительно в случае вышеуказанного применения фармацевтическая композиция вводится посредством подкожной инъекции, внутрикожной инъекции или внутримышечной инъекции.

Техническое решение в соответствии с настоящим изобретением предусматривает лекарственный препарат, который может быть получен посредством простого способа получения и может обеспечивать стабильное высвобождение местного анестетика в организме в течение длительного периода. Лекарственный препарат может высвобождаться в течение по меньшей мере трех дней или больше, при этом он может обеспечивать длительный обезболивающий эффект в отношении послеоперационной боли, может легко применяться лечащим врачом и пациентом и обеспечивает хорошую приверженность к лечению.

#### **Краткое описание графических материалов**

Графические материалы представлены ниже для подробного описания вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением, на которых представлено следующее.

На фиг. 1 показана рентгеновская дифрактограмма порошков бис(бупивакаин)памоата (полиморф А).

На фиг. 2 показана рентгеновская дифрактограмма порошков бис(бупивакаин)памоата (полиморф В).

На фиг. 3 показана рентгеновская дифрактограмма порошков бис(бупивакаин)памоата (полиморф С).

На фиг. 4 показана рентгеновская дифрактограмма монокристалла бис(бупивакаин)памоата.

На фиг. 5 показана диаграмма (а) упаковки в ячейке кристаллической решетки бис(бупивакаин)памоата.  
 На фиг. 6 показана диаграмма (b) упаковки в ячейке кристаллической решетки бис(бупивакаин)памоата.  
 На фиг. 7 показана диаграмма (с) упаковки в ячейке кристаллической решетки бис(бупивакаин)памоата.

На фиг. 8 показан график TGA-DTA бис(бупивакаин)памоата (полиморф А). На фиг. 9 показан график TGA-DTA бис(бупивакаин)памоата (полиморф С).

На фиг. 10а-10с показаны графики, представляющие собой кривую растворения соединений из примеров получения в PBS.

На фиг. 11 показана кривая "концентрация лекарственного средства - время" для сравнительного исследования в отношении крыс SD, которым однократно подкожно вводят посредством инъекции суспензию бис(бупивакаин)памоата и бупивакаина гидрохлорида соответственно в три участка левой задней конечности.

На фиг. 12 показана сравнительная порошковая рентгеновская дифрактограмма бис(бупивакаин)памоата, предусматривающего полиморф А.

На фиг. 13 показана сравнительная порошковая рентгеновская дифрактограмма бис(бупивакаин)памоата, предусматривающего полиморф В.

На фиг. 14 показана сравнительная порошковая рентгеновская дифрактограмма бис(бупивакаин)памоата, предусматривающего полиморф С.

На фиг. 15 показана сравнительная диаграмма эффективности тестового примера 8.

На фиг. 16 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфного бис(бупивакаин)памоата, полученного в примере получения 30.

На фиг. 17 показан график TG/DSC аморфного бис(бупивакаин)памоата, полученного в примере получения 30.

На фиг. 18 показана сравнительная порошковая дифрактограмма примеров состава, где четыре дифракционные кривые принадлежат полиморфу А, полиморфу С, вспомогательному веществу и примеру состава 11 сверху вниз соответственно.

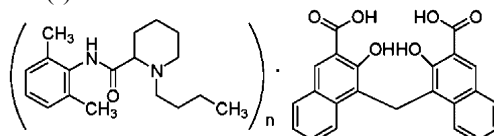
На фиг. 19 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма 8 образцов в примере получения 33, где обозначения 1-8 снизу вверх представляют собой бупивакаин, памоевую кислоту, физическую смесь бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 2:1), сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 2:1), физическую смесь бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 4:1), сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 4:1), физическую смесь бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 1:1) и сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 1:1) соответственно.

#### Описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение будет дополнительно описано подробно ниже со ссылкой на конкретные варианты осуществления. Следует понимать, что другие варианты осуществления предполагаются и могут быть выполнены без отступления от объема или сущности настоящего изобретения. Следовательно, следующее подробное описание является неограничивающим.

Если не указано иное, все числа, используемые в описании и формуле изобретения, представляют собой характеристические размеры, количества, и значения для физических и химических свойств следует понимать как модифицированные во всех случаях с использованием термина "приблизительно". Следовательно, если не указано противоположное, все числовые параметры, перечисленные в представленном выше описании и прилагаемой формуле изобретения, представляют собой приблизительные значения, и специалисты в данной области техники могут попытаться достичь необходимых свойств посредством соответствующего изменения таких приблизительных значений, исходя из идеи настоящего изобретения. Применение числового диапазона, указанного с предельными значениями, включает все числа и любой диапазон в диапазоне. Например, диапазон от 1 до 5 включает 1, 1,1, 1,3, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5 и т.д.

Слаборастворимый комплекс согласно настоящему изобретению характеризуется структурой и составом в соответствии с формулой (I)



В формуле (I) n составляет от 1 до 4.

Комплекс, предусмотренный в настоящем изобретении, состоит из бупивакаина и памоевой кислоты в некотором молекулярном соотношении, включая 1:1, 2:1, 3:1 и 4:1.

Из уровня техники известно, что бупивакаин представляет собой хиральное соединение, характеризующееся двумя конфигурациями: левовращающего бупивакаина и правовращающего бупивакаина. Конкретные хиральные конфигурации бупивакаина конкретно не ограничены в соответствии с техническими решениями согласно настоящему изобретению. Иными словами, может применяться рацемат бу-

пивакаина (т.е. смесь левовращающего бупивакаина и правовращающего бупивакаина в молярном соотношении 1:1) и также могут применяться либо левовращающий бупивакаин и правовращающий бупивакаин, либо их смесь в любом соотношении.

В настоящем изобретении предусмотрен не только несольватированный комплекс бупивакаин-памоевая кислота, но также его сольват, где растворитель включает без ограничения метанол, этанол, ацетон и воду.

"Слаборастворимый" согласно настоящему изобретению означает, что его растворимость (в пересчете на бупивакаин) в чистой воде или 0,01 М фосфатно-солевом буферном растворе при pH 7,4 составляет менее 0,01 г/мл.

Комплекс согласно настоящему изобретению относится к твердому веществу, связанному посредством нековалентной связи, такой как ионная связь, водородная связь, сила Ван-дер-Ваальса,  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействие и т.п., которое может находиться в солевой форме или в сокристаллической форме. Комплекс характеризуется свойством, значительно отличным от свойства его отдельного компонента или простой смеси, в отношении физических, химических или механических свойств. Ссылка может быть сделана на *Journal of China Pharmaceutical University* 2012, 43(5): 475-480, для определений сокристалла и соли.

В настоящем изобретении предусмотрен бис(бупивакаин)памоат в твердом состоянии с постоянным молекулярным соотношением состава, где одна молекула памоевой кислоты соединена с двумя молекулами бупивакаина в постоянном молекулярном соотношении с образованием соли.

Указанный бис(бупивакаин)памоат может существовать в сольватированной форме, и растворитель в сольвате представляет собой один или более растворителей, выбранных из группы, состоящей из метанола, ацетона, этанола и воды. Предпочтительным является сольват с метанолом, сольват с этанолом или гидрат.

Бис(бупивакаин)памоат или его сольват, предусмотренные в настоящем изобретении, по-видимому, представляют собой кристаллические порошки или аморфные порошки, которые имеют различные характеристики согласно порошковой рентгеновской дифракции.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , стандартных кристаллических порошков бис(бупивакаин)памоата, предусмотренных в настоящем изобретении, содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно 4,9 $\pm$ 0,2, 9,8 $\pm$ 0,2, 10,9 $\pm$ 0,2, 12,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 13,7 $\pm$ 0,2, 14,7 $\pm$ 0,2, 15,6 $\pm$ 0,2, 16,3 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,7 $\pm$ 0,2, 20,2 $\pm$ 0,2, 24,7 $\pm$ 0,2 и 26,1 $\pm$ 0,2. Кристаллические порошки бис(бупивакаин)памоата определены как полиморф А, и их порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути такой, как показано на фиг. 1.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , дополнительных кристаллических порошков бис(бупивакаин)памоата, предусмотренных в настоящем изобретении, содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно 10,9 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2, 13,7 $\pm$ 0,2, 14,2 $\pm$ 0,2, 15,7 $\pm$ 0,2, 16,7 $\pm$ 0,2, 17,3 $\pm$ 0,2, 18,3 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 25,1 $\pm$ 0,2, 26,4 $\pm$ 0,2, 29,0 $\pm$ 0,2 и 34,6 $\pm$ 0,2. Кристаллические порошки бис(бупивакаин)памоата определены как полиморф В, и их порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути такой, как показано на фиг. 2.

В настоящем изобретении также предусмотрены дополнительные стандартные кристаллические порошки бис(бупивакаин)памоата, где порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях  $2\theta$ , составляющих приблизительно 10,8 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2, 13,7 $\pm$ 0,2, 16,5 $\pm$ 0,2, 18,2 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 20,0 $\pm$ 0,2 и 27,0 $\pm$ 0,2. Кристаллические порошки бис(бупивакаин)памоата определены как полиморф С, и их порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути такой, как показано на фиг. 3.

В настоящем изобретении также предусмотрены аморфные порошки бис(бупивакаин)памоата, и их порошковая рентгеновская дифрактограмма является по сути такой, как показано на фиг. 16.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы соединений, предусмотренных в настоящем изобретении, измерены с использованием дифрактометра DX-27mini (Dandong Haoyuan Instrument). Параметры измерений являются следующими: длина волны = 1,5406 ангстрема (Cu-K $\alpha$ 1); шаг измерения; шаг 0,02°; исходный угол 4°; конечный угол 40°; скорость сканирования 1,0 секунды/шаг; напряжение трубки 35 кВ и сила тока трубки 15 мА.

Специалистам в данной области техники хорошо известно, что погрешность для значения  $2\theta$  положения дифракционного пика в пределах  $\pm 0,2^\circ$  является приемлемой. Также, поскольку существуют различия в идентификации пика на порошковых рентгеновских дифрактограммах, обусловленные получением образца, различием в оборудовании и обработкой посредством программного обеспечения, например количество пиков может быть большим или меньшим, полиморфы считаются одинаковыми в случае если количество пиков отличается не более чем на 20%.

Специалисты в данной области техники могут определить, что предусматривающие отдельный полиморф или смешанный полиморф кристаллические порошки в различных кристаллических состояниях или аморфной форме также находятся в пределах настоящего изобретения.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены способы получения

бис(бупивакаин)памоата в различных системах растворителей, где 2,0 мол. экв. или больше бупивакаина и памоевой кислоты нагревают в различных системах растворителей с образованием соли, и затем температуру снижают для кристаллизации соли с получением бис(бупивакаин)памоата. С целью стабильного получения соли в молярном соотношении 2:1, как правило, необходимо образовать соль с молярным соотношением свободного основания бупивакаина, составляющим 2,0 или больше, и молярным соотношением памоевой кислоты, составляющим 1, в системе растворителей. Образованную соль 2:1 осаждают из растворителя в твердой форме, а избыток свободного основания бупивакаина и часть соли 2:1 остается в растворителе.

В настоящем изобретении предусмотрены способы получения различных кристаллических порошков из систем растворителей, таких как метанол/ацетон, безводный метанол, метанол/вода, этанол, этанол/диметилсульфоксид, этанол/диметилсульфоксид/вода, вода и т.п.

В настоящем изобретении предпочтительно получать кристаллические порошки из системы, содержащей этанол, этанол/диметилсульфоксид, метанол/ацетон, метанол/воду, метанол или воду. Диапазон диаметра частиц твердых порошков, выраженного как медианный диаметр частиц  $D_{50}$ , составляет от 0,1 до 50 мкм, предпочтительно от 1 до 50 мкм и более предпочтительно от 1 до 20 мкм.

В настоящем изобретении предпочтительно получать кристаллические порошки из системы, содержащей этанол, этанол/диметилсульфоксид, метанол/ацетон, метанол/воду, метанол или воду.

В дополнение к способам получения бис(бупивакаин)памоата с помощью способа кристаллизации с использованием растворителя в настоящем изобретении предусмотрены другие способы получения твердой соли или сокристалла, хорошо известные специалистам в данной области техники, в том числе без ограничения способы получения соли бупивакаина памоата или ее сокристалла с использованием способа кристаллизации с использованием хорошего растворителя и плохого растворителя, способ распылительного высушивания, способ выпаривания на тонких пленках, способ с использованием расплава без растворителя, а также способ получения посредством экструзии из горячего расплава.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения для превращения кристаллических порошков, содержащих органический растворитель, сольвата бис(бупивакаин)памоата в гидрат бис(бупивакаин)памоата без какого-либо остаточного количества органического растворителя, где органический растворитель относится к одному или более из метанола, этанола, изопропанола, н-бутанола, ацетонитрила, диэтилового эфира, ацетона, тетрагидрофурана, дихлорметана, диоксана, этилацетата, метил-трет-бутилового эфира, толуола, н-гексана, петролейного эфира, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N-метилпирролидона, пиридина и диметилсульфоксида.

Простая физическая смесь бупивакаина и памоевой кислоты, по-видимому, характеризуется двумя эндотермическими пиками при дифференциальном термическом анализе (DTA), которые соответствуют эндотермическому пику отдельного компонента, представляющего собой бупивакаин или памоевую кислоту соответственно. Комплекс, предусмотренный в настоящем изобретении, характеризуется эндотермическим пиком, который не соответствует эндотермическому пику отдельного компонента, представляющего собой бупивакаин или памоевую кислоту, или не имеет явного эндотермического пика.

Полиморф А, полиморф В, полиморф С и аморфная форма бис(бупивакаин)памоата, предусмотренные в настоящем изобретении, имеют различные эндотермические характеристики, и сольваты, по-видимому, характеризуются различными эндотермическими пиками при дифференциальном термическом анализе (DTA). В целом, каждый из полиморфа А и полиморфа С характеризуется отдельным эндотермическим пиком, полиморф В характеризуется двумя пиками и аморфная форма не имеет явного эндотермического пика.

С целью сравнительного изучения в вариантах осуществления настоящего изобретения также предусмотрен способ получения соли бупивакаина и памоевой кислоты (соль 1:1) и способ получения слаборастворимой соли, образованной из бупивакаина с использованием других кислот, включая дибензоилвинную кислоту, ди-п-толуоилвинную кислоту, (R)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат, D-камфорсульфоновую кислоту и т.п. В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения слаборастворимой соли, образованной из ропивакаина с использованием различных кислот. Такие слаборастворимые соли включают соль, содержащую основную группу и кислотный радикал в молярном соотношении 1:1, и соль, содержащую основную группу и кислотный радикал в молярном соотношении 2:1.

В настоящем изобретении предусмотрен способ определения растворимости слаборастворимой соли в жидкости, имитирующей жидкости организма, и данных в отношении соотношения кислотного радикала и основной группы в суспензии для иллюстрации растворимости и устойчивости слаборастворимой соли в суспензии. Большинство слаборастворимых солей, предусмотренных в настоящем изобретении, имеют низкую растворимость, но растворимость большинства слаборастворимых солей выше, чем растворимость свободного основания бупивакаина или свободного основания ропивакаина при таких же условиях. Суспензии некоторых слаборастворимых солей являются неустойчивыми, и соотношение кислотного радикала и основной группы будет изменяться в зависимости с течением времени.

Специалистам в данной области техники может быть известно, что более низкая растворимость может обеспечивать более длительное время растворения лекарственного средства для достижения цели пролонгированного высвобождения лекарственного средства.

Бис(бупивакаин)памоат, предусмотренный в настоящем изобретении, проявляет неожиданные эффекты. Он характеризуется очень низкой растворимостью (растворимость при насыщении 0,3 мМ в 0,01 М PBS при pH 7,4) и может находиться в стабильном состоянии в среде, имитирующей жидкости организма. Соотношение кислотного радикала и основной группы в растворе остается постоянным (соотношение 2:1). Для применения бис(бупивакаин)памоат подходит для составления в инъекционный состав в виде суспензии твердых частиц.

В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая бис(бупивакаин)памоат. Она содержит бис(бупивакаин)памоат и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и обеспечивает высвобождение лекарственного средства в течение по меньшей мере 12 ч, предпочтительно в течение по меньшей мере 24 ч и более предпочтительно в течение по меньшей мере 72 ч.

Фармацевтическая композиция может представлять собой твердое вещество, водную суспензию или твердое вещество, полученное посредством высушивания суспензии с помощью подходящего способа. Подходящий способ сушки включает способ лиофилизации, способ распылительного высушивания или другие способы высушивания.

Фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой композицию для введения посредством инъекции и может представлять собой инъекционный состав. Такой инъекционный состав можно применять путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции или внутримышечной инъекции, и можно обеспечить местное и медленное высвобождение бупивакаина для проявления долговременного обезболивающего эффекта.

В настоящем изобретении предусматривается, что активный ингредиент инъекционного состава, содержащего бис(бупивакаин)памоат, находится в физической форме суспензии твердых микрочастиц, которая может быть получена из любых кристаллических порошков бис(бупивакаин)памоата.

Твердые микрочастицы в инъекционном составе, содержащем бис(бупивакаин)памоат, предусмотренном в настоящем изобретении, характеризуются размером частиц (выраженным как медианный размер частиц ( $D_{50}$ )) в диапазоне от 0,2 до 50 мкм и предпочтительно от 1 до 20 мкм.

Бис(бупивакаин)памоат, предусмотренный в настоящем изобретении, может взаимодействовать с подходящим растворителем и добавкой, обычно применяемой в инъекционном составе, для составления в соответствующие композиции для подкожной или внутримышечной инъекции. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой одно или более из следующих: (1) суспендирующее средство, (2) поверхностно-активное вещество, (3) наполнитель, (4) консервант, (5) средство, обеспечивающее изотоничность, (7) буфер и (8) вода. Суспендирующее средство представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы или ее натриевой соли, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гиалуроната натрия и поливинилпирролидона, предпочтительно одно или более из натрий-карбоксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона;

поверхностно-активное вещество представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полисорбата-20 (Tween-20), полисорбата-40 (Tween-40), полисорбата-60 (Tween-60), полисорбата-65 (Tween-65), полисорбата-80 (Tween-80), полисорбата-85 (Tween-85), полиоксиэтилированного касторового масла, полиоксиэтилированного гидрогенизированного касторового масла, лецитина, поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, простых эфиров полиэтиленоксида и полипропиленоксида (полоксамер 188, полоксамер 407 и т.п.), и полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарата, предпочтительно одно или более из Tween-20, Tween-80, полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарата и полоксамера 188;

наполнитель представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, сахарозы, мальтозы, ксилита, лактозы, глюкозы, крахмала, сорбита и его аналогов, предпочтительно, одно или более из маннита, лактозы и сахарозы; консервант представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, эфира бутилированного гидрокситолуола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутанола, галлата, гидроксibenзоата, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) и ее соли, фенола, хлоркрезола, м-крезола, метилбензетония хлорида, миристил-γ-метилпиридина хлорида, фенилмеркурацетата и тиомерсала, предпочтительно одно или более из бензилового спирта и гидроксibenзоата; средство, обеспечивающее изотоничность, представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, сорбита, хлорида натрия, глюкозы, сахарозы, фруктозы и лактозы, предпочтительно одно или более из маннита, хлорида натрия и глюкозы; и буфер представляет собой один или более буферов, выбранных из группы, состоящей из фосфатного, ацетатного, цитратного буфера и буферного раствора на основе трис(гидроксиметил)аминометана (TRIS), предпочтительно фосфатного буфера.

Композиция для введения посредством инъекции, предусмотренная в настоящем изобретении, содержит от 1 до 300 мг и предпочтительно от 5 до 100 мг бис(бупивакаин)памоата на 1 мл суспензии в пересчете на общий объем водной композиции или содержит не менее 10 вес.% и предпочтительно не менее 20 вес.% бис(бупивакаин)памоата, при этом весовую долю в процентах для каждого компонента рассчитывают в пересчете на общий вес композиции, не содержащей воды.

В настоящем изобретении также предусмотрен тест на растворение инъекционного состава, содержащего бис(бупивакаин)памоат, и его результаты, демонстрирующие характеристики стабильного растворения и пролонгированного высвобождения лекарственного средства из него.

Композиция для введения посредством инъекции, предусмотренная в настоящем изобретении, оказывает обезболивающий эффект, длящийся в течение не менее 12 ч, предпочтительно не менее 24 ч и более предпочтительно не менее 72 ч.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен фармакокинетический тест *in vivo* и его результаты, указывающие на то, что комплекс согласно настоящему изобретению характеризуется длительным высвобождением, превышающим 72 ч.

Следовательно, в настоящем изобретении также предусмотрено применение бис(бупивакаин)памоата и инъекционного состава, содержащего его, в предупреждении или лечении боли при хирургических вмешательствах, интраоперационной боли и послеоперационной боли, предпочтительно послеоперационной боли. Как правило, послеоперационная боль включает без ограничения послеоперационные боли после хирургических вмешательств, таких как геморроидэктомия, колэктомия, резекция кисты и т.п.

### Примеры

Примеры, представленные ниже, способствуют пониманию настоящего изобретения, но не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Все лекарственные средства или реагенты, применяемые в настоящем изобретении, являются традиционными коммерческими продуктами, если не указано конкретно.

В настоящем изобретении все условия для высокоэффективной жидкостной хроматографии в отношении бупивакаина являлись следующими, если не указано конкретно.

#### Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии

HPLC-a: Неподвижная фаза: октадецилсилильный силикагель, 250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: метанол, подвижная фаза В: 0,1% трифторуксусная кислота, градиент элюирования: представлен далее, расход: 1,0 мл/мин, температура колонки: 35°C и длина волны УФ-детектирования: 216 нм.

| Время/мин. | Подвижная фаза А (%) | Подвижная фаза В (%) |
|------------|----------------------|----------------------|
| 0,01       | 55                   | 45                   |
| 10         | 55                   | 45                   |
| 14         | 90                   | 10                   |
| 23         | 90                   | 10                   |
| 30         | 55                   | 45                   |
| 35         | 55                   | 45                   |
| 36         | Окончание            |                      |

HPLC-b: Неподвижная фаза: октадецилсилильный силикагель, 250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10 ммоль/л забуференный фосфатом раствор при pH 2,5-ацетонитрил (50:50), изократическое элюирование, расход: 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C и длина волны детектирования: 216 нм.

Пример получения 1. Получение моно(бупивакаин)дибензоилтартрата

Бупивакаин (1 г, 3,47 ммоль) и дибензоилвинную кислоту (DBTA, 1,3 г, 3,64 ммоль) взвешивали и добавляли в этилацетат (30 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до тех пор, пока она постепенно не становилась прозрачной. Реакционную смесь нагревали и перемешивали в течение еще 2 ч, после чего твердое вещество осаждали, затем охлаждали и фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали этилацетатом и высушивали в вакууме при 60°C в течение приблизительно 8 часов с получением 2,2 г белого твердого вещества, т.е. моно(бупивакаин)дибензоилтартрата, с выходом 95%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-a) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и дибензоилвинной кислоты составляло 1:1.

Эндотермический пик: 161,2°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 9,81 (br, 1H, NH), 7,95 (d, 4H, PhCO), 7,67 (m, 2H, PhCO), 7,53 (t, 4H, PhCO), 7,10 (m, 3H, MePh), 5,73 (s, 2H, CHOBz), 3,60 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,6-3,0 (m, 3H), 2,14 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,05 (m, 1H), 1,3-1,8 (m, 7H), 1,27 (m, 2H, Et), 0,88 (t, 3H, Et).

Пример получения 2. Получение бис(бупивакаин)дибензоилтартрата

Бупивакаин (2 г, 6,98 ммоль) и дибензоилвинную кислоту (1 г, 2,79 ммоль) растворяли в 20 мл ацетона. Реакционную смесь нагревали до прозрачности, медленно охлаждали до комнатной температуры, затем подвергали кристаллизации в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C с получением 1,1 г твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)дибензоилтартрата, с выходом 42%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-a) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и дибензоилвинной кислоты составляло 2:1.

Эндотермический пик: 110,1°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 7,94 (d, 4H, PhCO), 7,64 (m, 2H, PhCO), 7,53 (t, 4H, PhCO), 7,09 (m, 6H, MePh), 5,68 (s, 2H, CHOBz), 3,25-3,52 (m, 8H), 2,78 (m, 2H), 2,14 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,8~2,05 (m, 2H), 1,3~1,8 (m, 14H), 1,29 (m, 4H, Et), 0,89 (t, 6H, Et).

Пример получения 3. Получение моно(бупивакаин)ди-п-толуоилтартрата

Бупивакаин (1 г, 3,47 ммоль) и ди-п-толуоилвинную кислоту (ДТТА, 1,34 г, 3,47 ммоль) растворяли в 14 мл этилацетата. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до тех пор, пока она постепенно не становилась мутной, медленно охлаждали до комнатной температуры, затем подвергали кристаллизации в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C с получением 1,3 г белого твердого вещества, т.е. моно(бупивакаин)ди-п-толуоилтартрата, с выходом 55,6%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-a) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и ди-п-толуоилвинной кислоты составляло 1:1.

Эндотермический пик: 161,1°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 9,87 (br, 1H, NH), 7,85 (d, 4H, PhCO), 7,34 (t, 4H, PhCO), 7,10 (m, 3H, MePh), 5,69 (s, 2H, CHOBz), 3,66 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,6~3,0 (m, 3H), 2,38 (s, 6H, Tol), 2,14 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,05 (m, 1H), 1,3~1,8 (m, 7H), 1,27 (m, 2H, Et), 0,88 (t, 3H, Et).

Пример получения 4. Получение бис(бупивакаин)ди-п-толуоилтартрата

Бупивакаин (2,5 г, 8,67 ммоль) и ди-п-толуоилвинную кислоту (1,34 г, 3,47 ммоль) растворяли в 20 мл этилацетата. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до тех пор, пока она постепенно не становилась мутной, нагревание с обратным холодильником продолжали в течение еще 20 мин. с осаждением большого количества твердого вещества, затем его медленно охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C с получением 2,2 г белого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)ди-п-толуоилтартрата, с выходом 65,8%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-a) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и ди-п-толуоилвинной кислоты составляло 2:1.

Эндотермический пик: 160,9°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 9,83 (br, 2H, NH), 7,86 (d, 4H, PhCO), 7,35 (t, 4H, PhCO), 7,08 (m, 6H, MePh), 5,69 (s, 2H, CHOBz), 3,64 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,65-2,95 (m, 6H), 2,37 (s, 6H, Tol), 2,14 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,3-1,8 (m, 14H), 1,28 (m, 4H, Et), 0,86 (t, 6H, Et).

Пример получения 5. Получение моно(ропивакаин)ди-п-толуоилтартрата

Ропивакаин (823 мг, 3 ммоль) и ди-п-толуоилвинную кислоту (1,22 г, 3 ммоль) растворяли в 20 мл ацетона. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до тех пор, пока она постепенно не становилась мутной, медленно охлаждали до комнатной температуры, затем помещали на баню с ледяной водой для кристаллизации в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C с получением 1,7 г белого твердого вещества, т.е. моно(ропивакаин)ди-п-толуоилтартрата, с выходом 83,3%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-a) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение ропивакаина и ди-п-толуоилвинной кислоты составляло 1:1.

Эндотермический пик: 174,7°C (в то же время с разложением, дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 9,88 (br, 1H, NH), 7,85 (d, 4H, PhCO), 7,33 (t, 4H, PhCO), 7,10 (m, 3H, MePh), 5,69 (s, 2H, CHOBz), 3,67 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,6-2,9 (m, 3H), 2,37 (s, 6H, Tol), 2,13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,08 (m, 1H), 1,4-1,9 (m, 7H), 0,88 (t, 3H, Et).

Пример получения 6. Получение бис(ропивакаин)ди-п-толуоилтартрата

Ропивакаин (1,375 г, 5 ммоль) и ди-п-толуоилвинную кислоту (773 мг, 2 ммоль) растворяли в 10 мл ацетона и нагревали до растворения с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение ночи и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C с получением 500 мг белого твердого вещества, т.е. бис(ропивакаин)ди-п-толуоилтартрата, с выходом 26,7%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-a) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение ропивакаина и ди-п-толуоилвинной кислоты составляло 2:1.

Эндотермический пик: 147,4°C и 162,1°C (в то же время с разложением, дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 9,78 (br, 2H, NH), 7,85 (d, 4H, PhCO), 7,32 (t, 4H, PhCO), 7,07 (m, 6H, MePh), 5,66 (s, 2H, CHOBz), 3,51 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 6H), 2,37 (s, 6H, Tol), 2,12 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,3-1,8 (m, 14H), 0,83 (t, 6H, Et).

Пример получения 7. Получение бупивакаина бинафтолфосфата

Бупивакаин (290 мг, 1 ммоль) и бинафтолфосфат (1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат, 350 мг, 1

ммоль) растворяли в 15 мл метанола и нагревали до растворения с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры, помещали на баню с ледяной водой для кристаллизации в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50°C с получением 320 мг твердого вещества, т.е. бупивакаина бинафтолфосфата, с выходом 50%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и бинафтолфосфата составляло 1:1.

Эндотермический пик: 280,0°C (в то же время с разложением, дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 10,42 (s, 1H), 9,70 (br, 1H, NH), 8,04 (m, 4H), 7,41 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 3H, MePh), 4,05 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,14 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,3-1,8 (m, 7H), 1,28 (m, 2H, Et), 0,86 (t, 3H, Et).

Пример получения 8. Получение бупивакаина камфорсульфоната

Бупивакаин (1 г, 3,46 ммоль) и D-камфорсульфоновую кислоту (850 мг, 3,66 ммоль) растворяли в 30 мл ацетона и нагревали до растворения с получением прозрачного раствора. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры, помещали на баню с ледяной водой для кристаллизации в течение 1 ч. и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 60°C с получением 760 мг твердого вещества, т.е. бупивакаина камфорсульфоната, с выходом 41%. Его анализировали и с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и камфорсульфоновой кислоты составляло 1:1.

Эндотермический пик: 224,8°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 10,2 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,14 (m, 3H, MePh), 4,16 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,9-3,25 (m, 3H), 2,9 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,5-2,0 (m, 8H), 1,1-1,4 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,88 (t, 3H), 0,74 (s, 3H).

Пример получения 9. Получение моно(ропивакаин)памоата

Ропивакаин (3,02 г, 11 ммоль) и памоевую кислоту (1,94 г, 5 ммоль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 30 мл метанола и 6 мл ацетона, нагревали до прозрачности, затем подвергали перегонке при нормальном давлении и постепенно дополняли с помощью 100 мл этилацетата. Оставляли приблизительно 50 мл растворителя и осаждали большое количество твердого вещества. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали этилацетатом и высушивали в вакууме при 50°C с получением 2,7 г твердого вещества, т.е. моно(ропивакаин)памоата, с выходом 40,9%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение ропивакаина и памоевой кислоты составляло 1:1.

Эндотермический пик: 247,7°C (в то же время с разложением, дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 10,23 (s, 1H, NH), 8,34 (s, 2H), 8,17 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,17 (s, 6H, Me), 1,4-1,9 (m, 7H), 0,91 (t, 3H, Et).

Характеристический пик порошковой рентгеновской дифракции (длина волны = 1,5406 ангстрема, Cu-Kα1)

| 2θ (°) | d (ангстрем) | 2θ (°) | d (ангстрем) |
|--------|--------------|--------|--------------|
| 7,08   | 12,475       | 16,20  | 5,467        |
| 8,22   | 10,747       | 16,92  | 5,236        |
| 10,24  | 8,632        | 19,36  | 4,581        |
| 10,76  | 8,215        | 20,66  | 4,296        |
| 12,42  | 7,1200       | 21,56  | 4,118        |
| 13,20  | 6,702        | 23,58  | 3,770        |
| 14,42  | 6,137        | 24,66  | 3,607        |
| 15,14  | 5,847        | 26,52  | 3,358        |
| 15,66  | 5,654        |        |              |

Пример получения 10. Получение моно(бупивакаин)памоата

Бупивакаин (262 г, 0,91 моль) и памоевую кислоту (160 г, 0,41 моль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 2 л метанола и 2 л ацетона, нагревали до прозрачности и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем подвергали перегонке при нормальном давлении и постепенно дополняли с помощью 4 л этилацетата. Оставляли приблизительно 2 л растворителя и осаждали большое количество твердого вещества. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали этилацетатом и высушивали в вакууме при 60°C с получением 250 г светло-желтого твердого вещества, т.е. моно(бупивакаин)памоата, с выходом 90%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 1:1.

Эндотермический пик: 256,7°C (в то же время с разложением, дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин.).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 10,42 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,13 (m, 5H), 4,77 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,17 (s, 6H, Me), 1,4-1,9 (m, 7H), 1,29 (m, 2H, Et), 0,91 (t, 3H, Et).

Характеристический пик порошковой рентгеновской дифракции (длина волны = 1,5406 ангстрема, Cu-Kα1)

| 2θ (°) | d (ангстрем) | 2θ (°) | d (ангстрем) |
|--------|--------------|--------|--------------|
| 7,04   | 12,549       | 16,00  | 5,535        |
| 8,14   | 10,854       | 16,40  | 5,401        |
| 10,22  | 8,649        | 20,60  | 4,308        |
| 10,68  | 8,277        | 21,44  | 4,141        |
| 14,18  | 6,241        | 23,68  | 3,754        |
| 15,08  | 5,871        | 24,40  | 3,645        |
| 15,38  | 5,757        |        |              |

Пример получения 11. Получение бис(бупивакаин)памоата

Бупивакаин (7,21 г, 0,025 моль) и памоевую кислоту (3,88 г, 0,01 моль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 50 мл метанола и 50 мл ацетона, и нагревали с получением прозрачного раствора (приблизительно 100 мл, небольшую порцию которого применяли для выращивания монокристалла).

Приблизительно 98 мл из него медленно охлаждали, и обеспечивали отстаивание в течение 2 дней для кристаллизации, и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством смешанного растворителя, состоящего из смеси метанол/ацетон (1:1, об./об.), и затем высушивали в вакууме при 60°C с получением 3,82 г светло-желтого кристаллического твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 39,6%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1.

Эндотермический пик: 117,2 и 145,4°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 М, BRUKER AV-300): δ (ppm) 10,36 (s, 2H, NH), 8,22 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 7,15 (m, 8H), 7,06 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,18 (s, 12H, Me), 1,4-1,9 (m, 14H), 1,30 (m, 4H, Et), 0,89 (t, 6H, Et).

Указанный выше прозрачный раствор (приблизительно 2 мл), полученный посредством нагревания, разбавляли с помощью смеси ацетон/метанол (1:1, об./об.) в два раза и затем обеспечивали отстаивание при комнатной температуре для кристаллизации в течение приблизительно 10 дней с получением монокристалла бис(бупивакаин)памоата. Данные испытания монокристалла определяли посредством рентгеновской дифрактометрии монокристаллов (Bruker Карра Apex Duo) и они показаны в таблице ниже. Рентгеновская дифрактограмма монокристалла показана на фиг. 4. Диаграммы упаковки в ячейке кристаллической решетки показаны на фиг. 5, 6 и 7. Результаты указывают, что продукт представлял собой сольват бис(бупивакаин)памоата с метанолом.

|                                         |                                                                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Химическая формула                      | $C_{61}H_{80}N_4O_{10}$ , т. е.<br>$2(C_{18}H_{28}N_2O) \cdot C_{23}H_{16}O_6 \cdot 2(CH_3OH)$ |
| Молекулярная масса по формуле           | 1029,29                                                                                        |
| Температура                             | 296(2) К                                                                                       |
| Длина волны                             | 0,71073 Å                                                                                      |
| Кристаллическая система                 | Моноклинная                                                                                    |
| Пространственная группа                 | P2/c                                                                                           |
| Параметр элементарной ячейки            | $a = 18,23(2) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ .                                                 |
|                                         | $b = 9,517(12) \text{ Å}$ $\beta = 103,44(2)^\circ$ .                                          |
|                                         | $c = 18,40(2) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$ .                                                 |
| Объем                                   | $3104(7) \text{ Å}^3$                                                                          |
| Z                                       | 2                                                                                              |
| Рассчитанная плотность                  | $1,101 \text{ Мг/м}^3$                                                                         |
| Коэффициент поглощения                  | $0,074 \text{ мм}^{-1}$                                                                        |
| F(000)                                  | 1108                                                                                           |
| Размер кристалла                        | $0,280 \times 0,260 \times 0,220 \text{ мм}^3$                                                 |
| Диапазон $\theta$ для сбора данных      | От $2,276$ до $25,008^\circ$ .                                                                 |
| Диапазон индексов                       | $-19 \leq h \leq 21$ , $-11 \leq k \leq 10$ , $-21 \leq l \leq 21$                             |
| Записанные отражения                    | 16083                                                                                          |
| Независимые отражения                   | 5475 [R(int) = 0,0336]                                                                         |
| Заполнение по $\theta = 25,008^\circ$   | 99,8%                                                                                          |
| Способ уточнения                        | Способ наименьших квадратов в полноматричном приближении по F <sup>2</sup>                     |
| Данные/ограничение/параметр             | 5475/1/350                                                                                     |
| Критерий соответствия по $F^2$          | 1,037                                                                                          |
| R-индекс [ $I > 2\sigma(I)$ ]           | $R1 = 0,0805$ , $wR2 = 0,2436$                                                                 |
| R-индекс (полные данные)                | $R1 = 0,1109$ , $wR2 = 0,2791$                                                                 |
| Коэффициент экстинкции                  | н/д                                                                                            |
| Наибольший пик и впадина на разн. карте | $1,317$ и $-0,316 \text{ е.Å}^{-3}$                                                            |

Пример получения 12. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа В

Бупивакаин (216 г, 0,75 моль) и памоевую кислоту (116 г, 0,3 моль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 1000 мл метанола и 1000 мл ацетона, и его нагревали до прозрачности. Раствор фильтровали пока он был горячим, затем медленно охлаждали до комнатной температуры, перемешивали, подвергали кристаллизации в течение 4 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали во взвеси с 500 мл смешанного растворителя, состоящего из смеси метанол/ацетон (1:1, об./об.), фильтровали и затем высушивали в вакууме при  $60^\circ\text{C}$  с получением 231 г светлого-желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 79,9%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 с остаточным метанолом. Посредством газовой хроматографии (GC) определили, что содержание метанола составляло 5,26%.

Эндотермический пик:  $119,0$  и  $138,5^\circ\text{C}$  (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры:  $10^\circ\text{C/мин}$ ).

Порошковые рентгеновские дифрактограммы показаны на фиг. 2 (полиморф В) и BS149 на фиг. 13.

Пример получения 13. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа В

Бупивакаин (5,04 г, 17,5 моль) и памоевую кислоту (1,94 г, 5 моль) добавляли в 70 мл метанола, нагревали до прозрачности, медленно охлаждали до комнатной температуры, перемешивали, подвергали кристаллизации в течение ночи и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством метанола, высушивали в вакууме при  $50^\circ\text{C}$  с получением 3,7 г желтого твердого вещества, т. е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 76,67%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 с остаточным метанолом.

Эндотермический пик:  $121,4$  и  $138,5^\circ\text{C}$  (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры:  $10^\circ\text{C/мин}$ ).

На порошковой рентгеновской дифрактограмме показано, что продукт предусматривает полиморф В, как показано на BS166 фиг. 13.

Пример получения 14. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа В

Бупивакаин (5,04 г, 17,5 моль) и памоевую кислоту (1,94 г, 5 моль) добавляли в 47,5 мл метанола, нагревали до прозрачности, дополняли 2,5 мл воды (что соответствует 95% метанола), медленно охлаждали до комнатной температуры, перемешивали и подвергали кристаллизации в течение ночи, и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством метанола, высушивали в вакууме при 50°C с получением 3,9 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 80,8%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 с остаточным метанолом.

Эндотермический пик: 120,3 и 140,3°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

На порошковой рентгеновской дифрактограмме показано, что продукт предусматривает полиморф В, как показано на BS157 фиг. 13.

Пример получения 15. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа А

7,21 г (25 ммоль) бупивакаина растворяли в 200 мл безводного этанола и нагревали с обратным холодильником. К указанному медленно по каплям добавляли раствор памоевой кислоты (3,88 г, 10 ммоль памоевой кислоты, растворенной в 10 мл диметилсульфоксида). После этого поддерживали нагревание с обратным холодильником реакционной смеси в течение 2 ч, затем ее медленно охлаждали до 30°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством этанола и высушивали в вакууме при 50°C с получением 7,1 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 74%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1. Посредством GC определили, что содержание этанола составляло 8,85%.

Эндотермический пик: 149,3°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Потеря веса при плавлении (от 105 до 188°C): 7,712% (термогравиметрический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин.). Диаграмма TGA-DTA показана на фиг. 8. Результаты указывают, что продукт представлял собой сольват бис(бупивакаин)памоата с этанолом.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы показаны на фиг. 1 (полиморф А) и BS178 фиг. 12.

Пример получения 16. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа А

50,5 г (175 ммоль) бупивакаина растворяли в 1400 мл безводного этанола и нагревали с обратным холодильником. К указанному медленно по каплям добавляли раствор памоевой кислоты в диметилсульфоксиде (27,2 г, 70 ммоль памоевой кислоты, растворенной в 76 мл диметилсульфоксида). После этого поддерживали нагревание с обратным холодильником реакционной смеси в течение 2 ч, затем ее медленно охлаждали до 30°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством этанола и высушивали в вакууме при 50°C с получением 51,3 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 75,9%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1. Посредством GC определили, что содержание этанола составляло 7,48%.

Эндотермический пик: 149,7°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Потеря веса при плавлении (от 105 до 180°C): 7,137% (термогравиметрический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

На порошковой рентгеновской дифрактограмме показано, что продукт предусматривает полиморф А, как показано на BS181 фиг. 12.

Пример получения 17. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа А

Бупивакаин (10,08 г, 35 моль) и памоевую кислоту (3,88 г, 10 моль) добавляли в 150 мл безводного этанола, нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 18 ч с перемешиванием и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством этанола, высушивали в вакууме при 50°C с получением 7,18 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 74,4%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1. Содержание остаточного этанола составляло 6,5%.

Эндотермический пик: 142,4°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

На порошковой рентгеновской дифрактограмме показано, что продукт предусматривает полиморф А, (как показано на BS174 фиг. 12).

Пример получения 18. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа А

7,21 г (25 ммоль) бупивакаина растворяли в 200 мл 95% этанола и нагревали с обратным холодильником. К указанному медленно по каплям добавляли раствор памоевой кислоты (3,88 г, 10 ммоль) в ди-

метилсульфоксиде (20 мл диметилсульфоксида). После этого поддерживали нагревание с обратным холодильником реакционной смеси в течение 2 ч, затем ее медленно охлаждали до 30°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством 95% этанола и высушивали в вакууме при 60°C с получением 5,4 г светло-желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 56%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1. Содержание остаточного этанола составляло 5,2%.

Эндотермический пик: 144,2°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Из порошковой рентгеновской дифрактограммы было показано, что продукт представлял собой полиморф А (как показано на BS183 фиг. 12).

Пример получения 19. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа С

1,5 г бис(бупивакаин)памоата (полиморфа А) в виде порошков, полученных в примере получения 16, добавляли в 25 мл очищенной воды, перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством очищенной воды и влажный продукт высушивали в вакууме при 60°C с получением 1,4 г твердых веществ светло-желтого цвета в виде порошка с выходом 93,3%. Их анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 без остаточного этанола. Посредством газовой хроматографии определили, что содержание этанола составляло 0,19%.

Эндотермический пик: 136,2°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Потеря веса при плавлении (от 105 до 185°C): 3,465% (термогравиметрический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Продукт представлял собой гидрат бис(бупивакаин)памоата. Диаграмма TGA-DTA показана на фиг. 9.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы показаны на фиг. 3 и 14 (обозначенные с помощью BS189-1), и продукт определен как полиморф С.

Пример получения 20. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа С

10,3 г бис(бупивакаин)памоата (полиморфа А) в виде порошков, полученных в примере получения 16, добавляли в 110 мл очищенной воды, перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством очищенной воды и влажный продукт высушивали в вакууме при 60°C с получением 9,3 г твердых веществ светло-желтого цвета в виде порошка с выходом 90,3%. Их анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 без остаточного этанола. Посредством газовой хроматографии определили, что содержание этанола составляло 0,10%.

Эндотермический пик: 136,7°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Потеря веса при плавлении (от 105 до 185°C): 3,674% (термогравиметрический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин). Продукт представлял собой гидрат бис(бупивакаин)памоата.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 14 (обозначенная с помощью BS189-2) и продукт определен как полиморф С.

Пример получения 21. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа С

10,0 г бис(бупивакаин)памоата (полиморф В) в виде порошков, полученных в примере получения 12, добавляли в 100 мл очищенной воды, перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали небольшим количеством очищенной воды и влажный продукт высушивали в вакууме при 60°C с получением 9,0 г твердых веществ светло-желтого цвета в виде порошка с выходом 90,0%. Их анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 без остаточного метанола. Посредством газовой хроматографии определили, что содержание метанола составляло 0,15%.

Эндотермический пик: 137,8°C (дифференциальный термический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Потеря веса при плавлении (от 105 до 185°C): 3,575% (термогравиметрический анализ, SHIMADZU DTG-60A, скорость повышения температуры: 10°C/мин).

Продукт представлял собой гидрат бис(бупивакаин)памоата.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 14 (обозначенная с помощью BS189-3) и продукт определен как полиморф С.

Данные в отношении угла отклонения при дифракции на порошковых рентгеновских дифрактограммах для примеров 19-21 сравнивали следующим образом. Результаты касательно полиморфов сопоставимы друг с другом, но существует отличие между количествами пиков. Пики присутствуют при

всех значениях угла отклонения при дифракции ( $2\theta$ ), составляющих 10,8, 12,6, 13,7, 16,5, 18,2, 19,4, 20,0 и 27,0, при этом максимальный пик, как правило, присутствует при угле отклонения при дифракции, составляющем 10,8, и три пика при значениях угла отклонения при дифракции, составляющих 10,8, 12,6 и 13,7, являются типичными характеристическими пиками.

| BS189-1 | BS189-2 | BS189-3 | Минимальный | Средний     | Максимальный |
|---------|---------|---------|-------------|-------------|--------------|
| 10,801  | 10,800  | 10,820  | 10,800      | <b>10,8</b> | 10,820       |
| 12,619  | 12,560  | 12,620  | 12,560      | <b>12,6</b> | 12,620       |
| 13,701  | 13,640  | 13,700  | 13,640      | <b>13,7</b> | 13,701       |
|         | 14,199  |         | 14,199      | 14,2        | 14,199       |
| 16,502  | 16,502  | 16,542  | 16,502      | <b>16,5</b> | 16,542       |
| 17,600  | 17,359  | 17,601  | 17,359      | <b>17,5</b> | 17,601       |
| 18,200  | 18,221  | 18,240  | 18,200      | <b>18,2</b> | 18,240       |
| 19,360  | 19,359  | 19,360  | 19,359      | <b>19,4</b> | 19,360       |
| 20,000  | 19,980  | 20,000  | 19,980      | <b>20,0</b> | 20,000       |
| 21,020  | 21,040  | 21,021  | 21,020      | <b>21,0</b> | 21,040       |
| 21,739  | 21,740  | 21,739  | 21,739      | <b>21,7</b> | 21,740       |
| 22,899  | 22,879  | 22,961  | 22,879      | <b>22,9</b> | 22,961       |
| 23,920  | 23,801  | 23,899  | 23,801      | <b>23,9</b> | 23,920       |
| 24,639  | 24,699  | 24,738  | 24,639      | <b>24,7</b> | 24,738       |
| 25,618  | 25,482  | 25,539  | 25,482      | <b>25,5</b> | 25,618       |
| 27,040  | 27,060  | 27,060  | 27,040      | <b>27,1</b> | 27,060       |
|         | 28,221  | 28,143  | 28,143      | 28,2        | 28,221       |
| 29,338  | 29,282  | 29,340  | 29,282      | <b>29,3</b> | 29,340       |
|         | 30,220  | 30,177  | 30,177      | 30,2        | 30,220       |
|         | 31,023  | 31,059  | 31,023      | 31,0        | 31,059       |
| 33,522  | 33,581  | 33,520  | 33,520      | <b>33,5</b> | 33,581       |
| 34,819  | 34,159  | 36,678  | 34,159      | <b>35,2</b> | 36,678       |
|         | 37,258  |         | 37,258      | 37,3        | 37,258       |
| 38,420  | 38,499  | 38,358  | 38,358      | <b>38,4</b> | 38,499       |

Пример получения 22. Другие пути получения и сравнение порошковых рентгеновских дифрактограмм

Полиморфы А получали различными путями, как например с применением различных соотношений растворителей, различных количеств вещества, различной скорости кристаллизации и т.п. Сравнение значений угла отклонения при дифракции ( $2\theta$ ) на порошковых рентгеновских дифрактограммах указало, что дифрактограммы по сути соответствуют друг другу. Средние значения угла (выделенные жирным) для характеристических пиков, общих в 6 группах вышеуказанных дифрактограмм, составляли 4,9, 9,8, 10,9, 12,0, 12,9, 13,7, 14,7, 15,6, 16,3, 17,6, 18,9, 19,7, 20,2, 20,8, 21,5, 21,9, 22,7, 24,2, 24,7, 26,1, 27,3, 27,9, 31,0, 33,7 и 36,5 соответственно. Подчеркнутые значения угла присутствовали на всех 6 дифрактограммах и обладали некоторой распространенностью и некоторой степенью разделения. Значение для максимального пика, как правило, составляло 9,8. Информация о партии и порошковая рентгеновская дифрактограмма для каждой партии показаны на фиг. 12 и в таблице ниже. Пики при значениях угла отклонения при дифракции, составляющих 21,9, 22,7, 24,2 и 27,9, для BS163 не были идентифицированы, но сравнение дифрактограмм указало на то, что полиморфы соответствовали друг другу. Четыре не идентифицированных пика представляют 16% от в целом 25 пиков. В данном документе пик при угле отклонения при дифракции, составляющем 4,9, является характеристическим пиком, наиболее отличным от других полиморфов; и три пика при значениях угла отклонения при дифракции, составляющих 4,9, 9,8 и 12,0, являются типичными характеристическими пиками.

| Партия | Способ получения                      | Система растворителей         |
|--------|---------------------------------------|-------------------------------|
| BS163  | Такой же как для примера получения 17 | Безводный этанол              |
| BS174  | Пример получения 17                   | Безводный этанол              |
| BS175  | Такой же как для примера получения 15 | Этанол/диметилсульфоксид      |
| BS178  | Пример получения 15                   | Этанол/диметилсульфоксид      |
| BS181  | Пример получения 16                   | Этанол/диметилсульфоксид      |
| BS183  | Пример получения 18                   | Этанол/диметилсульфоксид/вода |

| № пика | BS163  | BS174  | BS175  | BS178  | BS181  | BS183  | Миним альный | Сред ний    | Максим альный |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|-------------|---------------|
| 1      | 5,041  | 4,901  | 4,918  | 4,841  | 4,900  | 4,919  | 4,841        | <b>4,9</b>  | 5,041         |
| 2      | 9,940  | 9,820  | 9,820  | 9,741  | 9,800  | 9,820  | 9,741        | <b>9,8</b>  | 9,940         |
| 3      | 10,980 | 10,860 | 10,859 | 10,840 | 10,899 | 10,86  | 10,840       | <b>10,9</b> | 10,980        |
| 4      | 12,160 | 12,000 | 12,019 | 11,941 | 12,000 | 12,001 | 11,941       | <b>12,0</b> | 12,160        |
| 5      | 13,039 | 12,939 | 12,958 | 12,880 | 12,940 | 12,939 | 12,880       | <b>12,9</b> | 13,039        |
| 6      | 13,760 | 13,680 | 13,662 | 13,681 | 13,759 | 13,659 | 13,659       | <b>13,7</b> | 13,760        |
| 7      | 14,839 | 14,760 | 14,741 | 14,641 | 14,719 | 14,777 | 14,641       | <b>14,7</b> | 14,839        |
| 8      | 15,721 | 15,599 | 15,481 | 15,54  | 15,619 | 15,478 | 15,478       | <b>15,6</b> | 15,721        |
| 9      | 16,360 | 16,202 | 16,259 | 16,238 | 16,299 | 16,298 | 16,202       | <b>16,3</b> | 16,360        |
| 10     | 17,660 | 17,560 | 17,579 | 17,500 | 17,560 | 17,462 | 17,462       | <b>17,6</b> | 17,660        |
| 11     | 19,079 | 18,919 | 18,841 | 18,859 | 18,900 | 18,900 | 18,841       | <b>18,9</b> | 19,079        |
| 12     | 19,800 | 19,700 | 19,739 | 19,659 | 19,680 | 19,740 | 19,659       | <b>19,7</b> | 19,800        |
| 13     | 20,200 | 20,220 | 20,260 | 20,200 | 20,260 | 20,260 | 20,200       | <b>20,2</b> | 20,260        |
| 14     | 20,960 | 20,801 | 20,800 | 20,800 | 20,821 | 20,741 | 20,741       | <b>20,8</b> | 20,960        |
| 15     | 21,700 | 21,500 | 21,501 | 21,400 | 21,461 | 21,520 | 21,400       | <b>21,5</b> | 21,700        |
| 16     |        | 21,841 | 21,959 | 21,920 | 21,940 | 21,921 | 21,841       | 21,9        | 21,959        |
| 17     |        | 22,800 | 22,620 | 22,679 | 22,660 | 22,739 | 22,620       | 22,7        | 22,800        |
| 18     |        | 24,259 | 24,200 | 24,12  | 24,180 | 24,200 | 24,120       | 24,2        | 24,259        |
| 19     | 24,640 | 24,698 | 24,699 | 24,659 | 24,660 | 24,680 | 24,640       | <b>24,7</b> | 24,699        |
| 20     | 26,141 | 26,179 | 26,100 | 26,061 | 26,180 | 26,140 | 26,061       | <b>26,1</b> | 26,180        |
| 21     | 27,462 | 27,264 | 27,281 | 27,160 | 27,341 | 27,422 | 27,160       | <b>27,3</b> | 27,462        |
| 22     |        | 27,860 | 27,903 | 27,900 | 27,881 | 27,960 | 27,860       | 27,9        | 27,960        |
| 23     | 31,322 | 31,261 | 31,340 | 31,241 | 31,339 | 29,701 | 29,701       | <b>31,0</b> | 31,340        |
| 24     | 33,819 | 33,721 | 33,760 | 33,739 | 33,720 | 33,720 | 33,720       | <b>33,7</b> | 33,819        |
| 25     | 36,482 | 36,556 | 36,560 | 36,423 | 36,540 | 36,517 | 36,423       | <b>36,5</b> | 36,560        |

Полиморфы В получали различными путями, как например с применением различных соотношений растворителей, различных количеств вещества, различной скорости кристаллизации и т.п. Сравнение значений угла отклонения при дифракции ( $2\theta$ ) на порошковых рентгеновских дифрактограммах указало, что дифрактограммы по сути соответствуют друг другу. Средние значения угла (выделенные жирным) для характеристических пиков, общих в 4 группах вышеуказанных дифрактограмм, составляли 10,9, 12,6, 13,7, 14,2, 15,7, 16,7, 17,3, 18,3, 18,9, 19,4, 20,4, 22,1, 25,1, 26,4, 27,1, 29,0, 33,6, 34,6 и 39,0 соответственно.

Подчеркнутые значения угла присутствовали на всех 4 дифрактограммах и обладали некоторой распространенностью и некоторой степенью разделения. Значение для максимального пика, как правило, составляло 10,9. Информация о партии и порошковая рентгеновская дифрактограмма для каждой партии показаны на фиг. 13 и в таблице ниже.

Из сравнения с полиморфом С было обнаружено, что все дифрактограммы имели общие характеристические пики при значениях угла отклонения при дифракции, составляющих 10,9, 12,6 и 13,7, но интенсивность характеристического пика при угле отклонения при дифракции 10,9 является низкой. Соотношение относительной интенсивности между тремя пиками являлось отличным от соотношения для полиморфа С. Посредством комбинации термогравиметрического анализа и газовой хроматографии (пример получения 12) определили, что продукт представлял собой сольват с метанолом, который имел химический состав, отличный от состава полиморфа С.

| Партия | Способ получения                      | Система растворителей |
|--------|---------------------------------------|-----------------------|
| BS156  | Такой же как для примера получения 12 | Метанол/ацетон        |
| BS157  | Пример получения 14                   | Метанол/вода          |
| BS149  | Пример получения 12                   | Метанол/ацетон        |
| BS166  | Пример получения 13                   | Метанол               |

| № пика | BS156  | BS157  | BS149  | BS166  | Минимальный | Средний     | Максимальный |
|--------|--------|--------|--------|--------|-------------|-------------|--------------|
| 1      | 10,96  | 10,76  | 10,94  | 10,84  | 10,76       | <b>10,9</b> | 10,96        |
| 2      | 12,58  | 12,52  | 12,66  | 12,62  | 12,52       | <b>12,6</b> | 12,66        |
| 3      | 13,66  | 13,62  | 13,679 | 13,641 | 13,62       | <b>13,7</b> | 13,68        |
| 4      | 14,179 | 14,14  | 14,22  | 14,14  | 14,14       | <b>14,2</b> | 14,22        |
| 5      | 15,679 | 15,642 | 15,679 | 15,621 | 15,62       | <b>15,7</b> | 15,68        |
| 6      | 16,201 | 16,16  | 16,181 |        | 16,16       | 16,2        | 16,20        |
| 7      | 16,661 | 16,621 | 16,68  | 16,66  | 16,62       | <b>16,7</b> | 16,68        |
| 8      | 17,28  | 17,201 | 17,278 | 17,319 | 17,20       | <b>17,3</b> | 17,32        |
| 9      | 18,341 | 18,3   | 18,321 | 18,36  | 18,30       | <b>18,3</b> | 18,36        |
| 10     | 18,901 | 18,881 | 18,901 | 18,90  | 18,88       | <b>18,9</b> | 18,90        |
| 11     | 19,38  | 19,32  | 19,379 | 19,419 | 19,32       | <b>19,4</b> | 19,42        |
| 12     | 20,44  | 20,361 | 20,439 | 20,46  | 20,36       | <b>20,4</b> | 20,46        |
| 13     | 21,601 |        | 21,6   | 21,634 | 21,60       | 21,6        | 21,63        |
| 14     | 22,041 | 22,082 | 22,081 | 22,201 | 22,04       | <b>22,1</b> | 22,20        |
| 15     | 22,581 |        | 22,58  | 22,62  | 22,58       | 22,6        | 22,62        |
| 16     | 25,14  | 25,04  | 25,18  | 25,22  | 25,04       | <b>25,1</b> | 25,22        |
| 17     | 26,379 | 26,321 | 26,341 | 26,361 | 26,32       | <b>26,4</b> | 26,38        |
| 18     | 27,08  | 27,069 | 27,161 | 27,261 | 27,07       | <b>27,1</b> | 27,26        |
| 19     | 28,98  | 28,979 | 28,96  | 29,290 | 28,96       | <b>29,0</b> | 28,98        |
| 20     | 33,456 | 33,516 | 33,779 | 33,48  | 33,46       | <b>33,6</b> | 33,78        |
| 21     | 34,581 | 34,56  | 34,619 | 34,498 | 34,50       | <b>34,6</b> | 34,62        |
| 22     | 35,703 | 35,719 | 35,7   |        | 35,70       | 35,7        | 35,72        |
| 23     | 38,982 | 39,002 | 39,059 | 39,021 | 39,00       | <b>39,0</b> | 39,06        |

Пример получения 23. Получение бис(бупивакаин)памоата

6,34 г (22 ммоль) бупивакаина и 3,88 г (10 ммоль) памоевой кислоты растворяли в 20 мл диметилсульфоксида при комнатной температуре. К указанному медленно добавляли безводный этанол (200 мл). Осаждали большое количество твердого вещества и его фильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством этанола и высушивали в вакууме при 50°C с получением 8,80 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 91,3%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1.

Пример получения 24. Получение бис(бупивакаин)памоата

6,34 г (22 ммоль) бупивакаина и 3,88 г (10 ммоль) памоевой кислоты растворяли в 30 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре. К указанному медленно добавляли безводный этанол (200 мл). Осаждали большое количество твердого вещества, его фильтровали и отфильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством этанола и высушивали в вакууме при 50°C с получением 8,97 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 93,05%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1.

Пример получения 25. Получение бис(бупивакаин)памоата

5,76 г (20 ммоль) бупивакаина и 3,88 г (10 ммоль) памоевой кислоты растворяли в 20 мл диметилсульфоксида при комнатной температуре. К указанному медленно добавляли воду (100 мл). Осаждали большое количество твердого вещества, его фильтровали и отфильтровали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и высушивали в вакууме при 50°C с получением 9,6 г желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата, с выходом 99,6%. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1.

Пример получения 26. Получение бис(бупивакаин)памоата

Бупивакаин (17,3 г, 0,06 моль) и памоевую кислоту (11,6 г, 0,03 моль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 100 мл метанола и 100 мл ацетона, и нагревали до прозрачности. Раствор фильтровали пока он был горячим и затем высушивали распылением с получением 29 г светло-желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное

соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 с остаточным метанолом.

Пример получения 27. Получение бис(бупивакаин)памоата

Бупивакаин (5,76 г, 20 ммоль) и памоевую кислоту (3,88 г, 10 ммоль) добавляли в смешанный растворитель, состоящий из 33 мл метанола и 33 мл ацетона, и нагревали до прозрачности. Раствор подвергали выпариванию на тонких пленках для удаления растворителя с получением 9,64 г светло-желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1 с остаточным метанолом.

Пример получения 28. Получение бис(бупивакаин)памоата

Бупивакаин (5,76 г, 20 ммоль) и памоевую кислоту (3,88 г, 10 ммоль) добавляли в реакционную колбу в защитной атмосфере аргона, нагревали (150°C) для плавления, охлаждали для затвердевания и затем измельчали с получением 9,64 г светло-желтого твердого вещества, т.е. бис(бупивакаин)памоата. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1. На порошковой рентгеновской дифрактограмме отсутствовал явный характеристический пик, что указывает на то, что продукт по сути являлся аморфным. На TG/DSC было показано, что продукт представлял собой одно вещество, а не просто физическую смесь двух смешанных веществ. Также из расчетов потери веса было показано, что сольват не образовывался. Указанное выше вещество по сути соответствовало продукту, полученному в примере состава 30.

Пример получения 29. Получение бис(бупивакаин)памоата, полиморфа С

7,73 кг (26,8 моль) бупивакаина растворяли в 160 кг безводного этанола и нагревали с обратным холодильником и до растворения с получением прозрачного раствора. К указанному медленно по каплям добавляли раствор памоевой кислоты в диметилсульфоксиде (4,16 кг (10,7 моль) памоевой кислоты, растворенной в 22,9 кг диметилсульфоксида). После этого поддерживали нагревание с обратным холодильником реакционной смеси в течение 0,5 ч, затем ее медленно охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и фильтровали. Осадок на фильтре ополаскивали этанолом и затем ополаскивали водой для инъекции. Влажный осадок на фильтре затем переносили в реакционный котел, дополняли с помощью 220 кг воды для инъекции, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали, ополаскивали водой для инъекции и поглощали жидкость до сухого состояния. Влажный продукт высушивали потоком воздуха при 60°C до потери веса при высушивании менее 5%. Получали 9,3 кг светло-желтого твердого вещества с выходом 86,6%, который представлял собой гидрат бис(бупивакаин)памоата. Его анализировали и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC-а) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) определили, что молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты составляло 2:1. Посредством GC определили, что содержание этанола составляло <0,1%. Из TG/DSC-анализа в комбинации с порошковой рентгеновской дифрактограммой было показано, что продукт представлял собой полиморф С.

Пример получения 30. Получение бис(бупивакаин)памоата в несольватированной форме

5 г твердого вещества, предусматривающего полиморф С, полученного в примере получения 29, помещали в печь при 150°C в течение 1 ч для того, чтобы твердое вещество расплавилось, охлаждали до комнатной температуры и измельчали в тонкодисперсные порошки.

Из порошковой рентгеновской дифрактограммы (фиг. 16) было показано, что продукт являлся аморфным и явный дифракционный пик отсутствовал.

TG/DSC-анализ (фиг. 17) показал, что точка плавления составляла приблизительно 112°C; эндотермический пик плавления находился при 123°C и явная потеря веса отсутствовала (<1%) в двух диапазонах температур от 25 до 105°C и от 105 до 180°C, указывая на то, что продукт не являлся сольватом.

Полученные тонкодисперсные порошки дополняли водой и перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 24 ч, фильтровали и высушивали. Из TG/DSC-анализа в комбинации с порошковой рентгеновской дифрактограммой было показано, что продукт представлял собой полиморф С.

Указанные выше результаты указывали, что полиморф и аморфная форма являлись взаимопревращаемыми.

Пример получения 31. Получение бис(бупивакаин)памоата в несольватированной форме

5 г твердого вещества, предусматривающего полиморф В, полученного в примере получения 12, помещали в печь при 150°C в течение 1 ч для того, чтобы твердое вещество расплавилось, охлаждали до комнатной температуры и измельчали в тонкодисперсные порошки. Из TG/DSC-анализа в комбинации с порошковой рентгеновской дифрактограммой было показано, что продукт являлся аморфным, что соответствовало несольватированной форме, полученной в примере 30.

Пример получения 32. Получение бис(бупивакаин)памоата в несольватированной форме

5 г твердого вещества, предусматривающего полиморф А, полученного в примере получения 16, помещали в печь при 150°C в течение 1 ч для того, чтобы твердое вещество расплавилось, охлаждали до комнатной температуры и измельчали в тонкодисперсные порошки. Из TG/DSC-анализа в комбинации с порошковой рентгеновской дифрактограммой было показано, что продукт являлся аморфным, что соот-

ветствовало несольватированной форме, полученной в примере 30.

Пример получения 33. Сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты

Бупивакаин и памоевую кислоту смешивали в молярном соотношении 1:1, 2:1 и 4:1 соответственно. Порцию каждой смеси брали в виде физической смеси. Оставшуюся порцию помещали в печь, нагревали (150°C) для плавления, охлаждали для затвердевания и затем измельчали с получением светло-желтого твердого вещества в виде сокристалла, полученного посредством плавления. Дополнительно бупивакаин и памоевую кислоту как один компонент соответственно подвергали тепловой обработке таким же образом. Их подвергали тесту посредством порошковой рентгеновской дифракции и TG/DSC соответственно (фиг. 19) и результаты показаны в таблице ниже.

|                                              |                                    | Бупивакаин:памоевая кислота (1:1)                                                                                                                                                                       | Бупивакаин:памоевая кислота (2:1)                                                                                                                                                    | Бупивакаин:памоевая кислота (4:1)                                                                                                                                                                                       | Бупивакаин                                                         | Памоевая кислота                                 |
|----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Физическая смесь                             | Порошковая рентгеновская дифракция | Дифракционные пики двух компонентов были наложены друг на друга                                                                                                                                         | Дифракционные пики двух компонентов были наложены друг на друга                                                                                                                      | Дифракционные пики двух компонентов были наложены друг на друга                                                                                                                                                         |                                                                    |                                                  |
| Сокристалл, полученный посредством плавления | Порошковая рентгеновская дифракция | Характеристические пики бупивакаина исчезли, и некоторые из характеристических пиков памоевой кислоты остались                                                                                          | Аморфная форма, без явных характеристических пиков                                                                                                                                   | Аморфная форма, без явных характеристических пиков                                                                                                                                                                      | Воскообразное вещество, не обнаружено                              | Кристаллическое вещество, без изменения по пикам |
| Физическая смесь                             | TG/DSC                             | Пик бупивакаина присутствовал при 93,53°C; обнаружение пика памоевой кислоты было затруднено, и был небольшой отрицательный пик при от 200 до 300°C; и интеграция была неточной (приблизительно 260,97) | Пик бупивакаина присутствовал при 104,52°C; обнаружение пика памоевой кислоты было затруднено, и был небольшой отрицательный пик при от 200 до 300°C; и интеграцию не могли провести | Пик бупивакаина присутствовал при 106,34°C; обнаружение пика памоевой кислоты было затруднено, и был небольшой отрицательный пик при от 200 до 300°C; и интеграцию не могли провести                                    | 105,98°C                                                           | 326,83°C (партия 20171208)                       |
| Сокристалл, полученный посредством плавления | TG/DSC                             | Бупивакаин не имел эндотермического пика; памоевая кислота имела небольшой отрицательный пик при от 200 до 300°C; и интеграцию не могли провести                                                        | Бупивакаин не имел эндотермического пика; обнаружение пика памоевой кислоты было затруднено; и был небольшой отрицательный пик при от 200 до 300°C; и интеграцию не могли провести   | Бупивакаин не имел эндотермического пика; обнаружение пика памоевой кислоты было затруднено, и практически не присутствовал отрицательный пик, представляющий собой эндотермический пик; и интеграцию не могли провести | 99,61°C, (присутствовал небольшой эндотермический пик при 50,34°C) | 326,04 (партия 20171208, высушенная)             |

Можно увидеть, что присутствуют несколько отличий между сокристаллом и отдельным веществом или их физической смесью. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для физической смеси равняется простому добавлению дифрактограмм двух отдельных веществ. На TG/DSC-диаграмме бупивакаин имеет эндотермический пик и пик памоевой кислоты сдвигается до более раннего времени. Причиной может

быть то, что бупивакаин был расплавлен с увеличением времени в тесте, что имеет некоторый эффект совместного плавления на памоевую кислоту перед плавлением памоевой кислоты, тем самым влияя на пик плавления памоевой кислоты. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для полученного посредством плавления сокристалла практически не содержала явного дифракционного пика (некоторые из характеристических пиков памоевой кислоты остаются на дифрактограмме для сокристалла 1:1), и эндотермический пик бупивакаина по сути исчезает на TG/DSC-диаграмме. На фиг. 19 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма 8 образцов, где обозначения 1-8 снизу вверх представляют собой бупивакаин, памоевую кислоту, физическую смесь бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 2:1), сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 2:1), физическую смесь бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 4:1), сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 4:1), физическую смесь бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 1:1) и сокристалл бупивакаина и памоевой кислоты (в соотношении 1:1) соответственно.

Пример состава 1.

10 г соединения из примера получения 10 и 20 г маннита добавляли в 10 ммоль/л забуференный фосфатом натрия раствор (pH 7,4), перемешивали соответствующим образом для суспендирования и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Panda Plus 2000. Исследовали эффекты давления гомогенизации и числа циклов на размер частиц исходных веществ. Объем устанавливали на 100 мл, и раствор после обработки представлял собой первую суспензию. Размер частиц определяли с помощью лазерного анализатора размера частиц (BT9300, Liaoning Dandong Bettersize Instrument Ltd.) и результаты являлись следующими.

| Давление и число циклов | D <sub>10</sub> (мкм) | D <sub>50</sub> (мкм) | D <sub>90</sub> (мкм) |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Необработанные          | 11,870                | 34,800                | 78,610                |
| 6 циклов при 800 бар    | 0,892                 | 4,244                 | 8,767                 |
| 2 цикла при 1200 бар    | 0,932                 | 3,028                 | 6,922                 |
| 4 цикла при 1200 бар    | 0,776                 | 2,770                 | 6,108                 |
| 6 циклов при 1200 бар   | 0,610                 | 1,343                 | 6,579                 |

Дополнительно получали инъекционный состав длительного действия в виде суспензии в соответствии с таблицей ниже.

|                                                      | 1a        | 1b        |
|------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Первая суспензия (1200 бар, 6 циклов, гомогенизация) | 100 мл    | 100 мл    |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7L2P)             | 1,5 г     | 2 г       |
| Tween-80                                             | 0,5 г     | 1 г       |
| Маннит                                               | 15 г      | 20 г      |
| 10 ммоль/л натрий-фосфатный буфер (pH 7,4)           | до 200 мл | до 200 мл |

Пример состава 2.

10 г соединения из примера получения 12 и 20 г маннита добавляли в 10 ммоль/л забуференный фосфатом натрия раствор (pH 7,4), перемешивали соответствующим образом для суспендирования и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Panda Plus 2000. Исследовали эффекты давления гомогенизации и числа циклов на размер частиц исходных веществ. Объем устанавливали на 100 мл, и раствор после обработки представлял собой первую суспензию. Размер частиц определяли с помощью лазерного анализатора размера частиц (BT9300, Liaoning Dandong Bettersize Instrument Ltd.) и результаты являлись следующими.

| Размер частиц         | D <sub>10</sub> | D <sub>50</sub> | D <sub>90</sub> |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Необработанные        | 3,767           | 18,767          | 42,287          |
| 2 цикла при 400 бар   | 1,990           | 8,306           | 17,280          |
| 4 цикла при 400 бар   | 1,586           | 7,107           | 14,890          |
| 6 циклов при 400 бар  | 1,524           | 4,885           | 11,199          |
| 2 цикла при 800 бар   | 1,374           | 4,221           | 8,196           |
| 4 цикла при 800 бар   | 1,218           | 4,088           | 8,107           |
| 6 циклов при 800 бар  | 1,268           | 3,502           | 6,994           |
| 2 цикла при 1200 бар  | 1,418           | 4,450           | 9,324           |
| 4 цикла при 1200 бар  | 1,338           | 4,238           | 8,798           |
| 6 циклов при 1200 бар | 1,245           | 3,807           | 8,744           |

Дополнительно получали инъекционный состав длительного действия в виде суспензии в соответствии с таблицей ниже.

|                                              | 2a                 | 2b               |
|----------------------------------------------|--------------------|------------------|
| Первая суспензия (6 циклов, гомогенизация)   | (1200 бар), 100 мл | (800 бар) 100 мл |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7М31F PH) | 4 г                | 0,5 г            |
| Tween-80                                     | 1 г                | 0,5 г            |
| Маннит                                       | 20 г               | 15 г             |
| 10 ммоль/л натрий-фосфатный буфер (pH 7,4)   | до 200 мл          | до 200 мл        |

#### Пример состава 3.

10 г соединения из примера получения 12 и 0,1 г Tween-80 добавляли в 10 ммоль/л забуференный фосфатом натрия раствор (pH 7,4) и разбавляли до 100 мл с помощью буферного раствора, перемешивали для суспендирования и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Panda Plus 2000, данную суспензию называли "первой суспензией". Размер частиц соединения после гомогенизации был следующим:  $D_{10}$  составлял 1,18 мкм,  $D_{50}$  составлял 4,06 мкм, и  $D_{90}$  составлял 15,29 мкм.

Дополнительно суспензию получали в соответствии с таблицей ниже. Суспензию распределяли во флаконы в объеме 10 мл на бутылку и лиофилизировали (лиофилизатор LGJ-18S). Добавляли 9 мл воды для инъекции для восстановления и суспендирования перед применением.

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| Первая суспензия (1200 бар, 6 циклов, гомогенизация) | 100 мл    |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7М31F PH)         | 1 г       |
| Tween-80                                             | 0,4 г     |
| Маннит                                               | 35 г      |
| 10 ммоль/л натрий-фосфатный буфер (pH 7,4)           | до 200 мл |

#### Пример состава 4.

10 г соединения из примера получения 12 и 0,5 г Tween-80 добавляли в 10 ммоль/л забуференный фосфатом натрия раствор (pH 7,4) и разбавляли до 100 мл с помощью буферного раствора, перемешивали для суспендирования и гомогенизировали с помощью цифрового гомогенизатора T18, данную суспензию называли "первой суспензией". Размер частиц соединения после гомогенизации (измеренный три раза) был следующим:  $D_{10}$  составлял от 3,70 до 4,08 мкм,  $D_{50}$  составлял от 13,28 до 16,80 мкм и  $D_{90}$  составлял от 28,44 до 49,01 мкм.

Дополнительно получали инъекционный состав длительного действия в виде суспензии в соответствии с таблицей ниже. Суспензию распределяли во флаконы в объеме 10 мл на бутылку и лиофилизировали путем применения лиофилизатора LGJ-18S в соответствии с процедурой повышения температуры лиофилизации, показанной в таблице ниже. Добавляли 9 мл воды для инъекции для восстановления и суспендирования перед применением.

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| Первая суспензия                             | 100 мл    |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7М31F PH) | 1 г       |
| Tween-80                                     | 0,5 г     |
| Маннит                                       | 35 г      |
| 10 ммоль/л натрий-фосфатный буфер (pH 7,4)   | до 200 мл |

#### Процедура повышения температуры лиофилизации

|                           | Температура | Время выдерживания |
|---------------------------|-------------|--------------------|
| Предварительная заморозка | -40°C       | 2 ч.               |
| Первое высушивание        | -20°C       | 2 ч.               |
|                           | -13°C       | 15 ч.              |
| Второе высушивание        | -5°C        | 2 ч.               |
|                           | 5°C         | 2 ч.               |
|                           | 30°C        | 15 ч.              |

#### Примеры состава 5-7.

10 г соединения из примера получения 29 измельчали в порошок с помощью струйной мельницы (струйная мельница типа J-20, Tecnologia Meccanica Srl, Италия).

0,1 г Tween-80, 0,6 г натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 5,0 г маннита и 0,28 г дигидрата дигидрофосфата натрия добавляли в 90 мл воды и перемешивали до растворения с получением матричного раствора.

4,82 г измельченного в порошок или не измельченного в порошок соединения (пример получения 29) добавляли в 90 мл матричного раствора, перемешивали до получения однородной суспензии, регулировали до pH от 6,5 до 7,5 с помощью 1 моль/л гидроксида натрия, затем разбавляли до 100 мл водой и перемешивали для суспендирования с получением инъекционного состава длительного действия в виде суспензии.

|                                                     |                       | Пример состава 5                                                                    | Пример состава 6                                                                    | Пример состава 7               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Исходное вещество                                   |                       | Предусмотренное количество (г)                                                      | Предусмотренное количество (г)                                                      | Предусмотренное количество (г) |
| Соединение из примера получения 29 (HYR-PB21)       |                       | 4,82                                                                                | 4,82                                                                                | 4,82                           |
| Способ обработки                                    |                       | Размол на струйной мельнице                                                         | Размол на струйной мельнице                                                         | Не измельченный в порошок      |
| Параметр измельчения в порошок                      |                       | Давление подачи: 4 кг,                                                              | Давление подачи: 3 кг,                                                              | —                              |
|                                                     |                       | давление измельчения в порошок: 4 кг, скорость вращения мотора подачи: 500 об./мин. | давление измельчения в порошок: 3 кг, скорость вращения мотора подачи: 500 об./мин. |                                |
| Размер частиц                                       | D <sub>10</sub> (мкм) | 0,997                                                                               | 1,689                                                                               | 5,314                          |
|                                                     | D <sub>50</sub> (мкм) | 2,845                                                                               | 5,873                                                                               | 25,088                         |
|                                                     | D <sub>90</sub> (мкм) | 5,963                                                                               | 11,466                                                                              | 70,305                         |
| Вспомогательные вещества                            |                       |                                                                                     |                                                                                     |                                |
| Tween-80                                            |                       | 0,10                                                                                | 0,10                                                                                | 0,10                           |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7М31F PH)        |                       | 0,60                                                                                | 0,60                                                                                | 0,60                           |
| Маннит                                              |                       | 5,00                                                                                | 5,00                                                                                | 5,00                           |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O |                       | 0,28                                                                                | 0,28                                                                                | 0,28                           |
| Гидроксид натрия                                    |                       | q.s.                                                                                | q.s.                                                                                | q.s.                           |
| Вода                                                |                       | до 100 мл                                                                           | до 100 мл                                                                           | до 100 мл                      |
| pH                                                  |                       | 7,06                                                                                | 7,04                                                                                | 7,05                           |
| Способность к введению через иглу                   |                       | 0,45 мм                                                                             | 0,45 мм                                                                             | 0,7 мм                         |
| Содержание                                          |                       | 88,31%                                                                              | 91,83%                                                                              | 99,02%                         |
| Состояние образца                                   |                       | Суспензия                                                                           | Суспензия                                                                           | Суспензия                      |

Примеры состава 8-10.

Соединение из примера получения 29 взвешивали в количестве, приведенном в таблице ниже, с получением первой суспензии и второго раствора соответственно. Первую суспензию гомогенизировали с помощью гомогенизатора Panda Plus 2000, добавляли второй раствор в первую суспензию и перемешивали с получением однородной суспензии. Суспензию регулировали до pH от 6,5 до 7,5 с помощью 1 моль/л гидроксида натрия и разбавляли до 1000 мл водой, смешивали с получением однородной суспензии. Холостой образец со вспомогательным веществом составляли один раз вторым путем суспендирования. Суспензией или раствором холостого образца со вспомогательным веществом заполняли флаконы в объеме 10 мл на бутылку и лиофилизировали в соответствии с процедурой лиофилизации в примере 4.

Результаты лиофилизации тестировали и результаты являлись следующими.

|                                                 |                                               | Пример<br>состава 8             | Пример<br>состава 9             | Пример<br>состава<br>10                       |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|
| Концентрация (указанное количество бупивакаина) |                                               | 100 мг                          | 300 мг                          | Холостой образец со вспомогательным веществом |
| Исходное вещество                               |                                               | Предусмотренное количество (г)  | Предусмотренное количество (г)  | Составленный один раз и негомогенизированный  |
| Первая суспензия                                | Соединение из примера получения 29 (HYR-PB21) | 17,36                           | 52,09                           | —                                             |
|                                                 | Tween-80                                      | 1,0                             | 1,0                             | 1,0                                           |
|                                                 | Маннит                                        | 20                              | 20                              | —                                             |
|                                                 | Вода                                          | 150                             | 150                             | —                                             |
| Второй раствор                                  | Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7М31F PH)  | 6,0                             | 6,0                             | 6,0                                           |
|                                                 | Маннит                                        | 25,0                            | 25,0                            | 45,0                                          |
|                                                 | Дигидрофосфат натрия (дигидрат)               | 1,56                            | 1,56                            | 1,56                                          |
|                                                 | Вода                                          | 800                             | 800                             | 900                                           |
| Гидроксид натрия                                |                                               | q.s                             | q.s                             | q.s                                           |
| Вода                                            |                                               | до 1000 мл                      | до 1000 мл                      | до 1000 мл                                    |
| Тесты после лиофилизации                        |                                               |                                 |                                 |                                               |
| Свойства в отношении качества                   | pH                                            | 7,15                            | 7,25                            | 6,80                                          |
|                                                 | Способность к введению через иглу             | Пропускание через иглу ф 0,5 мм | Пропускание через иглу ф 0,5 мм | —                                             |
|                                                 | Содержание                                    | 93,02%                          | 98,30%                          | —                                             |
|                                                 | Состояние образца                             | Бледно-желтая масса             | Бледно-желтая масса             | Белая масса                                   |
|                                                 | Содержание воды                               | 2,47%                           | 1,52%                           | 2,98%                                         |
|                                                 | Время восстановления                          | 30 секунд                       | 40 секунд                       | 40 секунд                                     |
|                                                 | Распределение частиц по размеру               | D <sub>10</sub> (мкм)           | 0,850                           | 0,825                                         |
|                                                 |                                               | D <sub>50</sub> (мкм)           | 2,232                           | 2,050                                         |
|                                                 |                                               | D <sub>90</sub> (мкм)           | 4,447                           | 3,917                                         |

Пример состава 11.

10 г соединения из примера получения 16 добавляли в 30 мл воды, перемешивали для суспендирования и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Panda Plus 2000 (1000 бар, 3 цикла). Размер частиц определяли с помощью лазерного анализатора размера частиц (BT9300, Liaoning Dandong Bettersize Instrument Ltd.), и D<sub>10</sub>, D<sub>50</sub> и D<sub>90</sub> составляли 0,923, 3,887 и 8,025 мкм соответственно. Данную суспензию называли "первой суспензией". Дополнительно получали инъекционный состав длительного действия в виде суспензии в соответствии с таблицей ниже.

|                                                     |                  |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Первая суспензия (1000 бар, 3 цикла, гомогенизация) | Как описано выше |
| Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СМС 7М31F PH)        | 1,2 г            |
| Tween-80                                            | 0,2 г            |
| Маннит                                              | 9 г              |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O | 0,312 г          |
| 10 ммоль/л натрий-фосфатный буфер (pH 7,4)          | до 200 мл        |

Вышеуказанную суспензию лиофилизировали в соответствии с процедурой лиофилизации в примере 4. Определяли порошковые рентгеновские дифрактограммы продукта и примера получения 11 (холостой образец со вспомогательным веществом). Из сравнения между ними и холостым образцом со вспомогательным веществом, полиморфом А и полиморфом С (см. фиг. 18 (четыре дифракционные рентгенограммы, принадлежащие полиморфу А, полиморфу С, холостому образцу со вспомогательным веществом и примером состава 11 сверху вниз соответственно)) обнаружили, что характеристический пик, соответствующий полиморфу А, при угле отклонения при дифракции 4,9°/9,8° по сути исчез, при этом характеристический пик, соответствующий полиморфу С (10,8/12,6°), был явным, указывая на то, что полиморф А превращался в полиморф С во время получения суспензии и лиофилизации.

Пример состава 12.

2,17 г соединения из примера получения 30, 0,045 г Tween-80 и 2,25 г маннита добавляли в 15 мл воды и однородно смешивали. К указанному добавляли pellets циркония и смесь размалывали с помощью шаровой мельницы (Puiverisette 7, шаровая мельница, PRITSCH). Параметры для размала с помо-

шью шаровой мельницы были следующими: скорость вращения: 1200 об./мин, время: 3 мин, время интервала: 15 мин и число циклов: 10. Получали первую суспензию. Размер частиц соединения после размола с помощью шаровой мельницы был следующим:  $D_{10}$  составлял 2,050 мкм,  $D_{50}$  составлял 6,7959 мкм, и  $D_{90}$  составлял 12,480 мкм.

1,0 г натрийкарбоксиметилцеллюлозы (СМС 7MF PH) и 0,128 г дигидрофосфата натрия добавляли в 27 мл воды, перемешивали до растворения, смешивали с подвергнутой размолу с помощью шаровой мельницы первой суспензией, перемешивали для однородного суспендирования, регулировали до pH от 6,5 до 7,5 с помощью 1 моль/л гидроксида натрия, затем разбавляли до 45 мл водой и перемешивали для суспендирования с получением инъекционного состава длительного действия в виде суспензии.

Пример состава 13.

100 г соединения из примера получения 29 измельчали в порошок с помощью струйной мельницы (струйная мельница типа J-20, Tecnologia Meccanica Srl, Италия). Параметры для измельчения в порошок являлись следующими: давление подачи: 4 кг, давление измельчения в порошок: 4 кг и скорость вращения мотора подачи: 500 об./мин. Размер частиц после измельчения в порошок являлся следующим:  $D_{10} = 1,125$  мкм,  $D_{50} = 3,017$  мкм,  $D_{90} = 6,224$  мкм.

0,1 г Tween-80, 1,0 г натрий-карбоксиметилцеллюлозы (7L2P), 2,5 г маннита, 2,0 г полиэтиленгликоля 400 и 0,28 г дигидрата дигидрофосфата натрия помещали в 100 мл воды, перемешивали до растворения и регулировали до pH от 6,5 до 7,5 с помощью 1 моль/л гидроксида натрия с получением специального растворителя.

0,174 г измельченного в порошок или не измельченного в порошок соединения и 10 мл специального растворителя помещали в контейнер соответственно и составляли непосредственно перед применением с получением инъекционного состава длительного действия в виде суспензии.

Пример состава 14.

100 г соединения из примера получения 29 измельчали в порошок с помощью струйной мельницы (струйная мельница типа J-20, Tecnologia Meccanica Srl, Италия). Параметры для измельчения в порошок являлись следующими: давление подачи: 4 кг, давление измельчения в порошок: 4 кг и скорость вращения мотора подачи: 500 об./мин. Размер частиц после измельчения в порошок являлся следующим:  $D_{10} = 1,125$  мкм,  $D_{50} = 3,017$  мкм,  $D_{90} = 6,224$  мкм.

0,1 г пропиленгликоля, 1,0 г натрийкарбоксиметилцеллюлозы (7L2P), 2,0 г полиэтиленгликоля 400 и 0,16 г дигидрата дигидрофосфата натрия помещали в 100 мл воды, перемешивали до растворения и регулировали до pH от 6,5 до 7,5 с помощью 1 моль/л гидроксида натрия с получением специального растворителя.

0,174 г измельченного в порошок или не измельченного в порошок соединения смешивали с 2,5 г маннита с получением твердых веществ в виде порошка. 0,314 г смешанных твердых веществ в виде порошка и 10 мл специального растворителя помещали в контейнер соответственно и составляли непосредственно перед применением с получением инъекционного состава длительного действия в виде суспензии.

#### Тесты в отношении свойств соединения

В настоящей заявке слаборастворимый комплекс, представленный формулой (I), или его сольват и состав на его основе в соответствии с настоящим изобретением тестировали в отношении растворимости *in vitro*, растворения, фармакокинетики при системном введении в организм животного и т.п.

Тестовый пример 1. Тест в отношении растворимости в жидкости, имитирующей жидкости организма

Приблизительно 200 мг твердых веществ в виде порошка из примера суспендировали в 50 мл фосфатно-солевого буферного раствора при pH 7,4 (0,01 M PBS, содержащий 8 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 136 mM NaCl и 2,6 mM KCl) и перемешивали при 37°C в течение 24 ч. Подходящие количества суспензии отбирали через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 6 и 24 ч соответственно, быстро фильтровали и разбавляли метанолом в два раза. Концентрацию лекарственного средства, растворенного в забуференном растворе, определяли с помощью способа HPLC-а. Результаты для соединений из примеров получения показаны в таблице ниже (табл. 1) и фиг. 10a-c.

Таблица 1. Данные в отношении растворимости соединений из примеров в жидкости, имитирующей жидкости организма

| Концентрация соединения (мМ)           | 5 мин.                               | 15 мин. | 30 мин. | 1 ч.    | 2 ч.    | 6 ч.    | 24 ч.   |                           |
|----------------------------------------|--------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------------------|
| Бупивакаин в виде свободного основания | Растворимость при насыщении: 1,45 мМ |         |         |         |         |         |         |                           |
| Ропивакаин в виде свободного основания | Растворимость при насыщении: 1,36 мМ |         |         |         |         |         |         |                           |
| Пример получения 1                     | 4,8846                               | 6,9872  | 7,7552  | 8,1960  | 7,9117  | 7,0061  | 5,7679  | Бупивакаин                |
|                                        | 4,9920                               | 7,1077  | 7,8666  | 8,2846  | 8,0155  | 7,5905  | 7,3037  | ДВТА                      |
| Пример получения 2                     | 0,8190                               | 1,5937  | 2,1332  | 2,8487  | 3,5654  | 6,5770  | 6,3896  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,7696                               | 1,5504  | 2,1838  | 3,0359  | 3,9533  | 6,3363  | 6,1227  | ДВТА                      |
| Пример получения 3                     | 7,9476                               | 7,8626  | 7,6622  | 7,5190  | 7,7193  | 7,8832  | 7,9178  | Бупивакаин                |
|                                        | 7,3163                               | 7,2446  | 7,0122  | 6,9006  | 7,0481  | 7,2117  | 7,2490  | ДТТА                      |
| Пример получения 4                     | 11,3894                              | 12,0091 | 11,4269 | 11,2567 | 11,2781 | 11,8518 | 11,6933 | Бупивакаин                |
|                                        | 5,1610                               | 5,3995  | 5,1350  | 5,0848  | 5,0683  | 5,3120  | 5,2197  | ДТТА                      |
| Пример                                 | 7,2687                               | 7,2155  | 7,2872  | 7,3437  | 7,6304  | 7,6041  | 7,6489  | Ропивакаин                |
| получения 5                            | 6,6768                               | 6,6128  | 6,7040  | 6,7521  | 6,9880  | 6,9718  | 7,0738  | ДТТА                      |
| Пример получения 6                     | 26,0585                              | 29,8888 | 38,6576 | 41,9836 | 41,0111 | 40,7778 | 47,4453 | Ропивакаин                |
|                                        | 13,3808                              | 15,0173 | 18,5864 | 19,9901 | 19,6790 | 19,6172 | 22,8439 | ДТТА                      |
| Пример получения 7                     | 0,2630                               | 0,2714  | 0,3105  | 0,2807  | 0,3148  | 0,3177  | 0,2684  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,2935                               | 0,2756  | 0,2643  | 0,2633  | 0,2789  | 0,2884  | 0,2646  | Нафтолфосфат              |
| Пример получения 8                     | 47,6783                              | 57,1254 | 68,3149 | 68,1958 | 68,9026 | 71,2539 | 66,0200 | Бупивакаин                |
|                                        | —                                    | —       | —       | —       | —       | —       | —       | Камфорсульфоновая кислота |
| Пример получения 9                     | 0,3479                               | 0,6026  | 0,8870  | 1,2856  | 1,6608  | 1,9440  | 1,9720  | Ропивакаин                |
|                                        | 0,3459                               | 0,6015  | 0,8803  | 1,2808  | 1,6684  | 1,9539  | 2,0523  | Памоевая кислота          |
| Пример получения 10                    | 0,7220                               | 0,8330  | 0,8859  | 0,9387  | 0,9097  | 0,0833  | 0,0670  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,7427                               | 0,8579  | 0,9168  | 0,9816  | 0,9957  | 1,8673  | 2,5605  | Памоевая кислота          |
| Пример получения 12                    | 0,1475                               | 0,2101  | 0,2474  | 0,2672  | 0,2802  | 0,2908  | 0,2848  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,0736                               | 0,1070  | 0,1274  | 0,1375  | 0,1400  | 0,1497  | 0,1429  | Памоевая кислота          |
| Пример получения 15                    | 0,1128                               | 0,1538  | 0,2394  | 0,2574  | 0,2875  | 0,2901  | 0,2903  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,0572                               | 0,0779  | 0,1202  | 0,1278  | 0,1415  | 0,1467  | 0,1430  | Памоевая кислота          |
| Пример получения 29                    | 0,1598                               | 0,1969  | 0,2415  | 0,2699  | 0,2713  | 0,2751  | 0,3050  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,0782                               | 0,0973  | 0,1221  | 0,1195  | 0,1400  | 0,1450  | 0,1516  | Памоевая кислота          |
| Пример получения 30                    | 0,1423                               | 0,2188  | 0,2337  | 0,2805  | 0,2773  | 0,2872  | 0,2869  | Бупивакаин                |
|                                        | 0,0757                               | 0,1116  | 0,1285  | 0,1356  | 0,1308  | 0,1379  | 0,1402  | Памоевая кислота          |

### Вывод

Как можно увидеть из результатов, поскольку различные слаборастворимые соли имеют различную растворимость и при этом растворимость большинства солей больше, чем растворимость свободного основания, поэтому получение слаборастворимых солей нельзя оценить исходя из рассуждений, основанных на традиционной технологии, и соотношение между кислотными радикалами и основной группой в суспензии является непостоянным для некоторых слаборастворимых солей в жидкости, имитирующей жидкости организма, что нельзя предположить из любой технологии и принципа. Для сравнения соединение из примера получения 7 (нафтолфосфат, приблизительно 0,3 мМ), соединение из примера получения 9 (ропивакаина памоат, приблизительно 2,0 мМ) и соединения из примеров 12, 15, 29 и 30 (бис(бупивакаин)памоат, приблизительно 0,3 мМ) характеризуются очень низкой растворимостью и сус-

пензии на их основе являются устойчивыми.

Тестовый пример 2.

Хорошая слаборастворимая соль также должна обладать свойством в отношении стабильного растворения при различных значениях pH.

#### Тест в отношении растворимости в среде при различных pH

Приблизительно 200 мг твердых веществ в виде порошка из примера получения 10 и примера получения 15 добавляли в 500 мл забуференного фосфатом раствора при различных значениях pH (50 ммоль/л, pH 5,5, pH 6,5, pH 7,4 и pH 8,0) соответственно, помещали в оборудование для проведения тестов растворения, поддерживали при постоянной температуре, составляющей 37°C, и перемешивали лопастной мешалкой при 50 об./мин. в течение 72 ч. Подходящие количества суспензии отбирали через 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 и 72 ч соответственно и немедленно центрифугировали (15000 об./мин, 5 мин). Надосадочную жидкость разбавляли метанолом в два раза. Концентрацию лекарственного средства, растворенного в буферном растворе РВ, определяли с помощью способа HPLC-b. Результаты в отношении растворимости примеров показаны в таблице ниже.

Таблица с данными о растворимости моно(бупивакаин)памоата (в соотношении 1:1)

| Молярная концентрация (ммоль/л) соединения из примера получения 10 |      | pH 5,5      |                  | pH 6,5      |                  | pH 7,4      |                  | pH 8,0      |                  |
|--------------------------------------------------------------------|------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
|                                                                    |      | Бупив акаин | Памоевая кислота | Бупив акаин | Памоевая кислота | Бупив акаин | Памоевая кислота | Бупив акаин | Памоевая кислота |
| Время/ч.                                                           | 0,25 | 0,047       | 0,046            | 0,05        | 0,053            | 0,0555      | 0,0605           | 0,0575      | 0,063            |
|                                                                    | 0,5  | 0,078       | 0,076            | 0,084       | 0,09             | 0,095       | 0,105            | 0,099       | 0,110            |
|                                                                    | 0,75 | 0,106       | 0,103            | 0,115       | 0,124            | 0,1315      | 0,1465           | 0,1375      | 0,154            |
|                                                                    | 1    | 0,136       | 0,132            | 0,148       | 0,160            | 0,170       | 0,190            | 0,178       | 0,200            |
|                                                                    | 2    | 0,188       | 0,182            | 0,274       | 0,296            | 0,288       | 0,320            | 0,308       | 0,344            |
|                                                                    | 4    | 0,222       | 0,218            | 0,384       | 0,414            | 0,386       | 0,430            | 0,416       | 0,468            |
|                                                                    | 6    | 0,234       | 0,232            | 0,396       | 0,424            | 0,428       | 0,476            | 0,494       | 0,554            |
|                                                                    | 8    | 0,234       | 0,23             | 0,404       | 0,448            | 0,440       | 0,486            | 0,558       | 0,624            |
|                                                                    | 24   | 0,246       | 0,244            | 0,186       | 0,440            | 0,426       | 0,550            | 0,610       | 0,688            |
|                                                                    | 32   | 0,248       | 0,248            | 0,15        | 0,426            | 0,402       | 0,592            | 0,622       | 0,702            |
|                                                                    | 48   | 0,198       | 0,236            | 0,14        | 0,428            | 0,204       | 0,498            | 0,592       | 0,694            |
|                                                                    | 72   | 0,142       | 0,224            | 0,128       | 0,416            | 0,166       | 0,458            | 0,44        | 0,7              |

Таблица с данными о растворимости бис(бупивакаин)памоата (в соотношении 2:1)

| Молярная концентрация (ммоль/л) соединения из примера получения 15 |      | pH 5,5      |                  | pH 6,5      |                  | pH 7,4      |                  | pH 8,0      |                  |
|--------------------------------------------------------------------|------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
|                                                                    |      | Бупива каин | Памоевая кислота | Бупива каин | Памоевая кислота | Бупив акаин | Памоевая кислота | Бупива каин | Памоевая кислота |
| Время/ч.                                                           | 0,25 | 0,050       | 0,020            | 0,046       | 0,024            | 0,038       | 0,020            | 0,036       | 0,020            |
|                                                                    | 0,5  | 0,070       | 0,034            | 0,076       | 0,038            | 0,080       | 0,042            | 0,092       | 0,050            |
|                                                                    | 0,75 | 0,140       | 0,070            | 0,138       | 0,076            | 0,192       | 0,100            | 0,252       | 0,138            |
|                                                                    | 1    | 0,196       | 0,092            | 0,202       | 0,106            | 0,240       | 0,134            | 0,328       | 0,182            |
|                                                                    | 2    | 0,198       | 0,094            | 0,204       | 0,108            | 0,246       | 0,134            | 0,336       | 0,186            |
|                                                                    | 4    | 0,198       | 0,092            | 0,202       | 0,106            | 0,242       | 0,134            | 0,338       | 0,192            |
|                                                                    | 6    | 0,198       | 0,094            | 0,198       | 0,104            | 0,234       | 0,13             | 0,338       | 0,190            |
|                                                                    | 8    | 0,198       | 0,092            | 0,198       | 0,106            | 0,232       | 0,128            | 0,334       | 0,186            |
|                                                                    | 24   | 0,192       | 0,088            | 0,198       | 0,106            | 0,226       | 0,124            | 0,326       | 0,182            |
|                                                                    | 32   | 0,196       | 0,092            | 0,202       | 0,106            | 0,226       | 0,124            | 0,328       | 0,186            |
|                                                                    | 48   | 0,198       | 0,092            | 0,200       | 0,106            | 0,230       | 0,126            | 0,336       | 0,186            |
|                                                                    | 72   | 0,190       | 0,084            | 0,196       | 0,100            | 0,224       | 0,120            | 0,336       | 0,184            |

#### Вывод

Молярные соотношения при тесте растворимости соли, содержащей бупивакаин и памоевую кислоту в молярном соотношении 1:1 (соединение из примера получения 10), в среде при pH 5,5, pH 7,4 и pH 8,0 оставались равными около 1,0 в течение 48 ч или меньше, при этом молярное соотношение в среде при pH 6,5 оставалось таким только в течение 8 ч и уменьшалось после более длительного периода времени, во время которого концентрация бупивакаина уменьшалась и концентрация памоевой кислоты увеличивалась, то есть кислота и основание отделялись друг от друга. Однако молярные соотношения при тесте растворимости соли, содержащей бупивакаин и памоевую кислоту в молярном соотношении 2:1 (соединение из примера получения 15), в среде при pH 5,5, pH 6,5, pH 7,4 и pH 8,0 оставались равными около 2,0 в течение по меньшей мере 72 ч и концентрации бупивакаина и памоевой кислоты по сути не изменялись, то есть кислота и основание не отделялись друг от друга.

Тестовый пример 3. Тест в отношении растворения инъекционного состава

Хроматографическую колонку (150×4,6 мм), действующую как проточная ячейка, промывали для удаления наполнителя. 1,5 мл образцов, полученных посредством повторного растворения примеров по-

лучения 3, 4, 6 и 8 вводили в колонку. Два конца колонки были туго завинчены. Колонку элюировали с помощью жидкой фазы для высокоэффективной жидкостной хроматографии. Среда для элюирования представляла собой водный раствор 1% Tween-80 и 10 ммоль/л PBS. Контролировали, чтобы расход при элюировании составлял 0,5 мл/мин. Элюаты собирали через 1, 2, 3, 4, 21, 27, 44, 51 и 69 ч соответственно, их разбавляли метанолом в два раза и встряхивали с получением раствора тестового образца. Подходящее количество контрольного образца с бупивакаинном точно взвешивали, дополняли метанолом для растворения и разбавляли до определенного объема с получением раствора, содержащего 500 мкг бупивакаина на 1 мл исходного контрольного раствора. Исходный контрольный раствор разбавляли до концентрации контрольного раствора 50 мкг/мл. 20 мкл каждого из контрольного раствора и раствора тестового образца точно отмеривали и вводили в жидкостной хроматограф соответственно. Записывали хроматограмму. Результаты рассчитывали из площади пика с помощью способа внешнего стандарта.

Результаты в отношении степени высвобождения для примеров получения 3, 4, 6 и 8 показаны в таблице ниже.

| Степень высвобождения (%) | 0 | 0,5 ч. | 1 ч. | 2 ч. | 4 ч. | 20 ч. | 24 ч. | 30 ч. | 51 ч. | 69 ч. |
|---------------------------|---|--------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Пример состава 3          | 0 | 23,9   | 42,6 | 55,1 | 67,7 | 86,7  | 88,7  | 92,0  | 93,2  | 97,2  |
| Пример состава 4          | 0 | 15,0   | 21,0 | 27,0 | 32,6 | 59,3  | 64,2  | 70,1  | -     | -     |
| Пример состава 6          | 0 | 20,2   | 35,4 | 50,0 | 59,7 | 77,7  | 85,4  | 89,3  |       |       |
| Пример состава 8          | 0 | 31,3   | 50,4 | 63,3 | 75,5 | 94,0  | 95,2  |       |       |       |

Тестовый пример 4. Фармакокинетическое исследование при системном введении суспензии бис(бупивакаин)памоата после однократной подкожной инъекции в три участка задней конечности крысам SD

Абсорбцию при системном введении и воздействие бис(бупивакаин)памоата в организме крысы дополнительно оценивали посредством проведения фармакокинетических исследований при системном введении в отношении крыс SD, которым однократно подкожно вводили посредством инъекции суспензии бис(бупивакаин)памоата (пример состава 3) в три участка левой задней конечности, и сравнивали с инъекционным составом, содержащим коммерческий бупивакаина гидрохлорид. Характеристику пролонгированного высвобождения, обеспечивающего длительное действие, бис(бупивакаин)памоата, подтверждали посредством сравнения фармакокинетических параметров бис(бупивакаин)памоата с коммерческим составом.

В примере выбирали 20 здоровых самцов крыс SD (Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., 190-210 г) и произвольным образом разделяли на 2 группы, т.е. группу для примера состава 3 и группу для инъекционного состава, содержащего коммерческий бупивакаина гидрохлорид (Wuhu Kangqi Pharmaceutical Co., Ltd.), с 10 животными в каждой группе. Подробная схема введения показана в таблице ниже.

**Таблица 2. Схема введения для сравнительного исследования фармакокинетики в отношении крыс SD, которым подкожно вводили суспензию бис(бупивакаин)памоата**

| Группа                                                  | Способ и частота введения | Доза (мг/кг) | Число животных |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|----------------|
| Группа для примера состава 3 (суспензия)                | Подкожная инъекция (одна) | 15           | 10             |
| Инъекционный состав, содержащий бупивакаина гидрохлорид | Подкожная инъекция (одна) | 5            | 10             |

Приблизительно 0,5 мл венозной крови забирали через 30 мин, 1, 2, 6, 8, 24, 48, 72 и 96 ч соответственно после введения для обеих групп лабораторных животных для определения концентрации в крови лекарственного средства, представляющего собой бупивакаин.

Кривая "концентрация в крови лекарственного средства-время" и фармакокинетические параметры для группы для примера состава 3 (суспензия) и группы для инъекционного состава, содержащего коммерческий бупивакаина гидрохлорид, показана на фиг. 11 и в табл. 3 соответственно. По сравнению с группой для коммерческого состава (5 мг/кг) значение  $C_{max}$  для трехкратных доз инъекционного состава, содержащего бис(бупивакаин)памоат, в виде суспензии (15 мг/кг) составляло только приблизительно 12% от значения в группе для коммерческого состава, при этом период полувыведения составлял 32 ч, более чем в 30 раз длительнее, чем период полувыведения в группе для коммерческого состава, и рассчитанный AUC относительно дозировки составлял только 70% от значения для коммерческого состава. Средняя концентрация в крови лекарственного средства в группе для примера состава 3 (суспензия) была больше, чем концентрация в группе для бупивакаина гидрохлорида через 6 ч после введения, и концентрация в крови лекарственного средства даже через 72 ч после введения все еще была больше, чем концентрация в группе для бупивакаина гидрохлорида в момент времени, составляющий 6 ч.

Результаты настоящего исследования показали, что состав, содержащий бис(бупивакаин)памоат, в виде суспензии твердых частиц обладал преимуществами в отношении фармакокинетики как состав с

продолжительным высвобождением для разработки местных анальгетиков длительного действия, применяемых после операции.

Таблица 3. Основные фармакокинетические параметры для сравнительного исследования в отношении крыс SD, которым однократно подкожно вводили посредством инъекции суспензию бис(бупивакаин)памоата и бупивакаина гидрохлорид соответственно в три участка левой задней конечности

| Группа                                   | AUC <sub>0-4</sub> (нг/мл*ч.) | C <sub>max</sub> (нг/мл) | T <sub>max</sub> (ч.) | T <sub>1/2</sub> (ч.) |
|------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Группа для примера состава 3 (суспензия) | 1496,3±132,1                  | 36,2±2,3                 | 0,63±0,2              | 32,2±2,4              |
| Группа для бупивакаина гидрохлорида      | 711,1±75,3                    | 329,6±39,1               | 0,63±0,2              | 1,0±0,3               |

Тестовый пример 5. Тесты в отношении способности к введению через иглу инъекционного состава

Способность к введению через иглу примера состава исследовали с применением различных типов игл для шприцов. Способность к введению через иглу исследовали посредством отбора инъекционного состава в виде суспензии с помощью большей иглы, установки иглы 18-22G и введения посредством инъекции инъекционного состава в виде суспензии путем проталкивания его через иглы 18-22G. Результаты показали, что все инъекционные составы в виде суспензии являлись подходящими для инъекции.

Баллы оценивали в соответствии со следующей системы оценок.

| Балл | Результат                                               |
|------|---------------------------------------------------------|
| 0    | Блокирует                                               |
| 1    | Проходит через иглу 18G (с внутренним диаметром 0,9 мм) |
| 2    | Проходит через иглу 19G (с внутренним диаметром 0,7 мм) |
| 3    | Проходит через иглу 20G (с внутренним диаметром 0,6 мм) |
| 4    | Проходит через иглу 21G (с внутренним диаметром 0,5 мм) |
| 5    | Проходит через иглу 22G (с внутренним диаметром 0,4 мм) |

Результаты исследования являлись следующими.

|      | Пример состава 1a | Пример состава 1b | Пример состава 2a | Пример состава 2b | Пример состава 3 | Пример состава 4 |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Балл | 5                 | 2                 | 4                 | 4                 | 5                | 3                |

Тестовый пример 6. Эффект дозы инъекционного состава и размера частиц на фармакокинетику у крыс

Выбирали 15 здоровых самцов крыс SD (Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., 190-210 г) и разделяли на 5 групп с 3 животными в каждой группе. Лекарственное средство из каждого примера состава однократно подкожно вводили посредством инъекции в одной дозе в несколько участков (3 участка). Приблизительно 0,5 мл венозной крови забирали через 5, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 96 ч соответственно после введения для определения концентрации в крови лекарственного средства, представляющего собой бупивакаин. Подробная информация касательно группы, схемы введения и фармакокинетических параметров кратко изложена далее.

| Группа                                 | Группа 17A<br>(20 мг/кг)                        | Группа 17B<br>(40 мг/кг) | Группа 17C<br>(60 мг/кг) | Группа 18<br>(20 мг/кг) | Группа 19<br>(20 мг/кг) |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Введение                               | Пример состава 5                                |                          |                          | Пример<br>состава 6     | Пример<br>состава 7     |
| Размер частиц D <sub>50</sub><br>(мкм) | 2,845                                           |                          |                          | 5,873                   | 25,088                  |
| Время (ч.)                             | Уровень лекарственного средства в крови (нг/мл) |                          |                          |                         |                         |
| 0,083                                  | 20,258                                          | 36,224                   | 38,012                   | 16,271                  | 12,749                  |
| 0,5                                    | 51,296                                          | 86,249                   | 84,761                   | 36,075                  | 23,761                  |
| 1                                      | 53,705                                          | 71,847                   | 93,665                   | 37,707                  | 26,668                  |
| 2                                      | 42,89                                           | 47,841                   | 89,415                   | 37,868                  | 27,97                   |
| 4                                      | 53,908                                          | 60,683                   | 102,787                  | 52,39                   | 39,204                  |
| 6                                      | 97,798                                          | 106,777                  | 168,019                  | 64,722                  | 47,734                  |
| 8                                      | 79,585                                          | 120,815                  | 170,296                  | 72,501                  | 42,648                  |
| 24                                     | 43,069                                          | 69,681                   | 126,884                  | 43,545                  | 24,552                  |
| 48                                     | 21,628                                          | 35,42                    | 65,019                   | 21,055                  | 14,999                  |
| 72                                     | 9,333                                           | 17,16                    | 32,632                   | 11,156                  | 11,679                  |
| 96                                     | 5,378                                           | 13,147                   | 18,626                   | 7,251                   | 7,554                   |
| Фармакокинетический<br>параметр        |                                                 |                          |                          |                         |                         |
| AUC(0-t)                               | 2821,85                                         | 4409,805                 | 7431,822                 | 2723,385                | 1855,703                |
| AUC(0-∞)                               | 2966,329                                        | 4707,339                 | 7951,607                 | 2990,26                 | 2322,823                |
| MRT(0-t)                               | 26,744                                          | 29,466                   | 30,781                   | 30,448                  | 33,38                   |
| t <sub>1/2z</sub>                      | 21,21                                           | 23,969                   | 23,062                   | 27,642                  | 43,217                  |
| T <sub>max</sub>                       | 6                                               | 7,333                    | 6,667                    | 8                       | 6,667                   |
| C <sub>max</sub>                       | 97,798                                          | 134,091                  | 175,224                  | 72,501                  | 48,847                  |

Результаты показывают, что для всех размеров частиц и каждой из доз наблюдали фармакокинетические характеристики с явным пролонгированным высвобождением, значения AUC находились по сути в линейной зависимости доза-ответ. Однако линейная зависимость для C<sub>max</sub> была более слабо выраженной, то есть концентрация в крови лекарственного средства была более стабильной с избеганием отрицательного эффекта, вызванного чрезмерно высокой концентрацией в крови лекарственного средства при высоких дозах. Дополнительно t<sub>1/2</sub> увеличивалось вместе с увеличением размера частиц, и время пролонгированного высвобождения и время поддержания эффективности в отношении обезболивания можно контролировать путем регулирования размера частиц.

Тестовый пример 7. Фармакокинетическое исследование бупивакаина памоата после однократного подкожного введения посредством инъекции в модели грыжи у кролика

Нормальным кроликам и кроликам, служащим моделью, с хирургическим вмешательством в отношении грыжи вводили бупивакаина памоат (примеры состава 8 и 9) соответственно. Для сравнения кроликам, служащим моделью, с хирургическим вмешательством в отношении грыжи вводили посредством инъекции инъекционный состав, содержащий коммерческий бупивакаина гидрохлорид, оценивали отличия касательно абсорбции при системном введении и воздействии бупивакаина у животных, служащих моделью, с хирургическим вмешательством в отношении грыжи, которым вводили бупивакаина памоат посредством инъекции, и также исследовали отличия касательно абсорбции и воздействия бупивакаина между нормальными кроликами и кроликами, служащим моделью, с хирургическим вмешательством в отношении грыжи после введения бупивакаина памоата. Характеристику пролонгированного высвобождения, обеспечивающего длительное действие, бупивакаина памоата, подтверждали путем сравнения фармакокинетических параметров состава, содержащего бупивакаина памоат, с коммерческим составом.

Выбирали 16 здоровых новозеландских белых кроликов (Yizheng Anlimao Biological Technology Co., Ltd., 2,5-3,5 кг) и разделяли на 4 группы, т.е. три группы для примеров составов и одной группы для инъекционного состава, содержащего коммерческий бупивакаина гидрохлорид (Wuhu Kangqi Pharmaceutical Co., Ltd.), с 4 животными в каждой группе, половина из которых являлась самцами, а половина - самками. Подробная схема введения показана в таблице ниже.

Схема введения для сравнительного исследования фармакокинетики на кроликах, которым подкожно вводили бупивакаина памоат посредством инъекции

| Группа   | Лекарственное средство                                                                    | Способ и частота введения | Доза (мг/кг) | Число животных |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|----------------|
| Группа 1 | Группа с введением примера состава 8 (суспензия) после хирургического вмешательства       | Подкожная инъекция (одна) | 10           | 4              |
| Группа 2 | Группа с введением примера состава 9 (суспензия) после хирургического вмешательства       | Подкожная инъекция (одна) | 30           | 4              |
| Группа 3 | Группа с введением примера состава 9 (суспензия) без хирургического вмешательства         | Подкожная инъекция (одна) | 30           | 4              |
| Группа 4 | Введение бупивакаина гидрохлорида посредством инъекции после хирургического вмешательства | Подкожная инъекция (одна) | 10           | 4              |

Приблизительно 0,3 мл венозной крови забирали через 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 и 96 ч соответственно после введения лекарственного средства у всех экспериментальных животных для определения концентрации в крови лекарственного средства, представляющего собой бупивакаин.

Кривая "концентрация в крови лекарственного средства-время" и фармакокинетические параметры показаны в таблице ниже. Для сравнения с группой с введением коммерческого состава (10 мг/кг) значение  $C_{\max}$  для трехкратных доз в группах для примеров составов (30 мг/кг) составляло только не более приблизительно 15,85% от значения в группе для коммерческих составов, при этом период полувыведения составлял 98 ч, более чем в 16 раз длившееся, чем период полувыведения в группе для коммерческого состава. Значение AUC для группы 1 для примера составляло приблизительно 106% от значения для коммерческого состава, и значения AUC для группы 2 и группы 3 для примеров составов с высокой концентрацией составляли приблизительно 55

и 50% от значений для коммерческого состава соответственно. Средняя концентрация в крови лекарственного средства в группах для примеров составов (суспензия) была больше, чем концентрация в группе для бупивакаина гидрохлорида через 8 ч после введения. Концентрация в крови лекарственного средства в группе с низкой дозой даже через 72 ч после введения все еще была близкой к концентрации в группе для бупивакаина гидрохлорида в момент времени, составляющий 8 ч, и концентрация в крови лекарственного средства в группе с высокой дозой даже через 96 ч после введения все еще была в приблизительно 2 раза больше, чем концентрация в группе для бупивакаина гидрохлорида в момент времени, составляющий 8 ч.

Вышеуказанные результаты исследования указывают на то, что состав, содержащий бупивакаина памоат, в виде суспензии твердых частиц обладает хорошей фармакокинетической характеристикой пролонгированного высвобождения, поддержания концентрации активного лекарственного средства в течение 96 ч или больше и, таким образом, обладает хорошей перспективой разработки обеспечения пролонгированного высвобождения, обеспечивающего длительное действие, и местных анальгетиков, применяемых после операции; и при этом воздействие бупивакаина в плазме крови у животных после хирургического вмешательства в значительной степени не увеличивалось по сравнению с воздействием у животных после хирургического вмешательства, что эффективно обеспечивает безопасность введения после хирургического вмешательства.

Таблица. Данные в отношении зависимости концентрации лекарственного средства от времени сравнительного исследования фармакокинетики в отношении кроликов, которым подкожно вводили суспензию бупивакаина памоата посредством инъекции

|                               | Группа 1                                | Группа 2 | Группа 3 | Группа 4 |
|-------------------------------|-----------------------------------------|----------|----------|----------|
| Время, ч.                     | Уровень лекарственного средства в крови |          |          |          |
| 0                             | 0,0                                     | 0,0      | 0,0      | 0,0      |
| 1                             | 97,8                                    | 91,4     | 55,5     | 757,4    |
| 2                             | 99,5                                    | 89,8     | 83,0     | 516,0    |
| 4                             | 97,0                                    | 92,4     | 96,4     | 303,8    |
| 8                             | 92,7                                    | 93,5     | 99,9     | 169,6    |
| 24                            | 76,6                                    | 108,5    | 88,0     | 26,2     |
| 48                            | 42,0                                    | 69,5     | 67,4     | 2,8      |
| 72                            | 23,1                                    | 64,4     | 54,6     |          |
| 96                            | 14,1                                    | 47,0     | 45,4     |          |
| Фармакокинетический параметр  |                                         |          |          |          |
| AUC <sub>0-4</sub> (нг/мл*ч.) | 4730                                    | 7386     | 6692     | 4442     |
| C <sub>max</sub> (нг/мл)      | 109                                     | 120      | 104      | 757      |
| T <sub>max</sub> (ч.)         | 9                                       | 18       | 6        | 1        |
| T <sub>1/2</sub> (ч.)         | 34                                      | 72       | 98       | 6        |

Тестовый пример 8. Исследование в отношении эффективности в качестве местного анестетика при внутрикожных введениях состава, содержащего бупивакаина памоат, у морских свинок

Местные анестезирующие и обезболивающие эффекты бупивакаина памоата в месте инъекции и их интенсивность исследовали посредством внутрикожного введения бупивакаина памоата посредством инъекции морским свинкам линии Хартли. Длительное действие местного обезболивающего эффекта бупивакаина памоата подтверждали посредством сравнения его с инъекционным составом, содержащим коммерческий бупивакаина гидрохлорид.

В данном примере выбирали 6 здоровых морских свинок (район размножения округ Цинлун, район Цзяннин, Нанкин) и разделяли на 3 группы, т.е. группу с низкой концентрацией бупивакаина памоата (примеры составов 8), группу с высокой концентрацией бупивакаина памоата (примеры составов 9) и группу с коммерческим составом (инъекционный состав, содержащий бупивакаина гидрохлорид, Shang-hai Zhaohui Pharmaceutical Co., Ltd.), с 2 в каждой группе. Подробная схема введения показана в таблице ниже.

Таблица 1. Информация в отношении дозы для каждой группы и информация в отношении групп животных

| Группа                                         | Образец                                                 | Концентрация (мг/мл) | Объем дозы (мл/индивидуум) | Число животных (n) |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|
| 1 (группа с низкой концентрацией)              | Пример состава 8                                        | 10                   | 0,4                        | 2                  |
| 2 (группа с высокой концентрацией)             | Пример состава 9                                        | 30                   | 0,4                        | 2                  |
| 3 (контрольная группа с коммерческим составом) | Инъекционный состав, содержащий бупивакаина гидрохлорид | 5                    | 0,4                        | 2                  |

Перед введением, на коже посередине 1/3 участка спины на левой стороне от позвоночного столба животного удаляли шерстяной покров и соответствующее лекарственное средство внутрикожно вводили посредством инъекции с помощью иглы 5 калибра в лишенный шерстяного покрова участок (близкие места инъекции выбирали в различных положениях, насколько это возможно). Папулу после инъекции делали круглой насколько это возможно. Через 0,5, 3, 6, 12, 24 и 48 ч. после введения участок введения с папулой морской свинки подвергали иглоукалыванию с помощью иглы 3 калибра (места иглоукалывания для различных животных делали близко насколько это возможно). Иглоукалывание проводили 9 раз для каждого теста. Болевую реакцию записывали, когда кожа морской свинки сморщивалась или морская свинка ревела или в ином случае записывали безболевою реакцию. Общее число случаев безболевой реакции записывали с расчетом показателя частоты безболевой реакции для последующего сравнения обезболивающих эффектов.

Кривые "число случаев безболевой реакции-время" для групп с низкой и высокой концентрацией для бупивакаина памоата и группы с введением бупивакаина гидрохлорида посредством инъекции показаны на фиг. 15. Через 0,5 ч после введения показатели частоты безболевой реакции групп с низкой концентрацией (10 мг/мл) и высокой концентрацией (30 мг/мл) бупивакаина памоата и группы с введением бупивакаина гидрохлорида посредством инъекции (5 мг/мл) являлись сравнимыми, от 8 до 9 раз (показатель частоты безболевой реакции 89%~100%); через 12 ч после введения значения числа случаев без-

болевой реакции в группе с низкой концентрацией и группе с высокой концентрацией бупивакаина памоата составляли от 7,5 до 9 раз (показатель частоты безболевой реакции 83-100%) и через 24 ч после введения все значения числа случаев безболевой реакции поддерживались на уровне 4 раз (показатель частоты безболевой реакции 44%); и через 48 ч после введения значения числа случаев безболевой реакции поддерживались на уровне одного раза (показатель частоты безболевой реакции 11%). Значения числа случаев безболевой реакции в группе с введением бупивакаина гидрохлорида посредством инъекции уменьшились до одного раза (показатель частоты безболевой реакции 11%) через 6 ч после введения.

Указанные выше результаты исследования показали, что бупивакаина памоат обладает потенциальным местным обезболивающим эффектом длительного действия, и эффективность в отношении местного обезболивания можно поддерживать в течение до 48 ч.

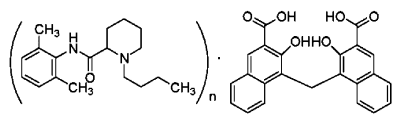
Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения описаны подробно выше со ссылкой на графические материалы. Однако настоящее изобретение не ограничивается конкретными подробностями указанных выше вариантов осуществления. Различные простые изменения могут быть осуществлены в отношении технических решений согласно настоящему изобретению в пределах технической идеи настоящего изобретения, и все данные простые изменения попадают в пределы объема правовой охраны настоящего изобретения.

Дополнительно следует отметить, что различные конкретные технические признаки, описанные в указанных выше конкретных вариантах осуществления, можно объединять любым подходящим образом без противоречия. С целью избегания ненужного повторения различные возможные комбинации дополнительно не описаны в настоящем изобретении.

Кроме того, отличающиеся различные варианты осуществления настоящего изобретения также можно объединять любым образом, при условии, что они не отступают от сущности настоящего изобретения, и комбинации также следует рассматривать как попадающие в пределы настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Комплекс формулы (I) или его сольват



где n составляет от 1 до 4.

2. Комплекс или его сольват по п.1, где n равняется 2.

3. Комплекс или его сольват по п.2, где сольват представляет собой сольват с метанолом, сольват с этанолом или гидрат.

4. Комплекс или его сольват по п.2, где комплекс или сольват представляют собой сольват с этанолом, предусматривающий полиморф А, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях 2 $\theta$ , составляющих 4,9 $\pm$ 0,2, 9,8 $\pm$ 0,2 и 12,0 $\pm$ 0,2.

5. Комплекс или его сольват по п.4, где порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа А содержит дифракционные пики при значениях 2 $\theta$ , составляющих 4,9 $\pm$ 0,2, 9,8 $\pm$ 0,2, 10,9 $\pm$ 0,2, 12,0 $\pm$ 0,2, 12,9 $\pm$ 0,2, 13,7 $\pm$ 0,2, 14,7 $\pm$ 0,2, 15,6 $\pm$ 0,2, 16,3 $\pm$ 0,2, 17,6 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,7 $\pm$ 0,2, 20,2 $\pm$ 0,2, 24,7 $\pm$ 0,2 и 26,1 $\pm$ 0,2.

6. Комплекс или его сольват по п.2, где комплекс или его сольват представляют собой сольват с метанолом, предусматривающий полиморф В, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях 2 $\theta$ , составляющих приблизительно 10,9 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2 и 13,7 $\pm$ 0,2.

7. Комплекс или его сольват по п.6, где порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа В содержит дифракционные пики при значениях 2 $\theta$ , составляющих 10,9 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2, 13,7 $\pm$ 0,2, 14,2 $\pm$ 0,2, 15,7 $\pm$ 0,2, 16,7 $\pm$ 0,2, 17,3 $\pm$ 0,2, 18,3 $\pm$ 0,2, 18,9 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 25,1 $\pm$ 0,2, 26,4 $\pm$ 0,2, 29,0 $\pm$ 0,2 и 34,6 $\pm$ 0,2.

8. Комплекс или его сольват по п.2, где комплекс или его сольват представляют собой гидрат, предусматривающий полиморф С, при этом его порошковая рентгеновская дифрактограмма, измеренная с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , содержит дифракционные пики при значениях 2 $\theta$ , составляющих приблизительно 10,8 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2 и 13,7 $\pm$ 0,2.

9. Комплекс или его сольват по п.8, где порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа С содержит дифракционные пики при значениях 2 $\theta$ , составляющих 10,8 $\pm$ 0,2, 12,6 $\pm$ 0,2, 13,7 $\pm$ 0,2, 16,5 $\pm$ 0,2, 18,2 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 20,0 $\pm$ 0,2 и 27,0 $\pm$ 0,2.

10. Комплекс или его сольват по п.1 или 2, где комплекс или его сольват находятся в аморфной форме.

11. Комплекс или его сольват по любому из пп.1-10, где комплекс или его сольват характеризуются медианным размером частиц D<sub>50</sub>, находящимся в диапазоне от 0,1 до 50 мкм.

12. Способ получения комплекса или его сольвата по любому из пп.1-3, предусматривающий сме-

шивание бупивакаина и памоевой кислоты в молярном соотношении, которое больше 1:1 и меньше или равняется 4:1, в растворителе и нагревание полученной смеси, при этом растворитель выбран из группы, состоящей из метанола, ацетона, этанола, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, воды и смешанного растворителя, содержащего один или более из них.

13. Способ по п.12, где молярное соотношение бупивакаина и памоевой кислоты равняется 2:1 или больше.

14. Способ получения комплекса или его сольвата по п.4, предусматривающий смешивание бупивакаина и памоевой кислоты в молярном соотношении, равном 2:1 или больше, в растворителе и нагревание полученной смеси, при этом растворитель содержит этанол и необязательно содержит один или более компонентов, выбранных из группы, состоящей из метанола, ацетона, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида и воды.

15. Способ получения комплекса или его сольвата по п.6, предусматривающий смешивание бупивакаина и памоевой кислоты в молярном соотношении, равном 2:1 или больше, в растворителе и нагревание полученной смеси, при этом растворитель содержит метанол и необязательно содержит один или более компонентов, выбранных из группы, состоящей из ацетона, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида и воды.

16. Способ получения комплекса или его сольвата по п.8, предусматривающий превращение комплекса или его сольвата по любому из пп.4, 6 и 10 в бис(бупивакаин)памоата гидрат в воде.

17. Способ получения комплекса по п.10, предусматривающий превращение комплекса или его сольвата по любому из пп.4, 6 и 8 в аморфные порошки посредством их нагревания с удалением растворителя или получение аморфных порошков из бупивакаина и памоевой кислоты посредством способа с использованием расплава.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество комплекса или его сольвата по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из суспендирующего средства, поверхностно-активного вещества, наполнителя, консерванта, средства, обеспечивающего изотоничность, модификатора pH, буфера и воды.

20. Фармацевтическая композиция по п.18, где комплекс или его сольват представляют собой твердые частицы, характеризующиеся медианным размером частиц  $D_{50}$ , находящимся в диапазоне от 0,2 до 20 мкм.

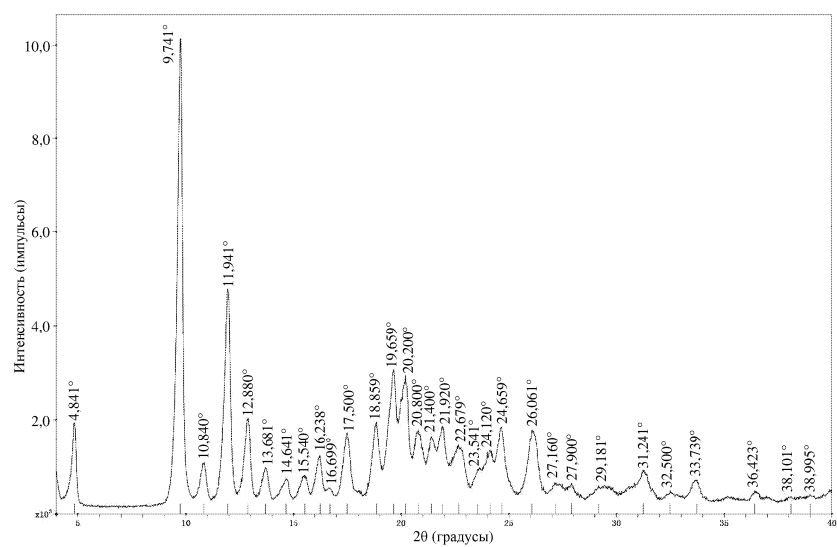
21. Фармацевтическая композиция по п.18, где фармацевтическая композиция представляет собой суспензию и при этом в 1 мл суспензии содержится от 1 до 300 мг комплекса или его сольвата.

22. Фармацевтическая композиция по п.18, где фармацевтическая композиция не содержит воды и содержит 10 вес.% или больше комплекса или его сольвата.

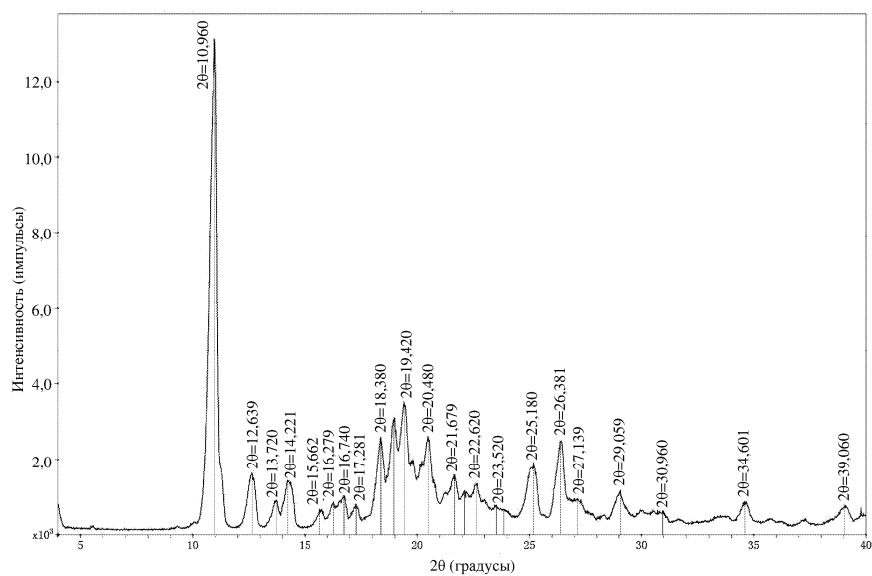
23. Фармацевтическая композиция по п.19, где суспендирующее средство представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы или ее натриевой соли, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксизтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гиалуроната натрия и поливинилпирролидона; поверхностно-активное вещество представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из полисорбата-20, полисорбата-40, полисорбата-60, полисорбата-65, полисорбата-80, полисорбата-85, полиоксиэтилированного касторового масла, полиоксиэтилированного гидрогенизированного касторового масла, лецитина, поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, простых эфиров полиэтиленоксида и полипропиленоксида и полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарата; наполнитель представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, сахарозы, мальтозы, ксилита, лактозы, глюкозы, крахмала и сорбита; консервант представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из бензойной кислоты, бензилового спирта, эфира бутилированного гидрокситолуола, бутилированного гидрокситолуола, хлорбутанола, галлата, гидроксибензоата, этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее соли, хлоркрезола, м-крезола, метилбензетония хлорида, миристил-γ-метилпиридина хлорида, фенилмеркурацетата и тиомерсала; средство, обеспечивающее изотоничность, представляет собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из маннита, сорбита, хлорида натрия, глюкозы, сахарозы, фруктозы и лактозы; и буфер представляет собой один или более буферов, выбранных из группы, состоящей из фосфатного, ацетатного, цитратного буферов и буферного раствора на основе трис(гидроксиметил)аминометана.

24. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.18-23 в предупреждении или лечении боли при хирургических вмешательствах, интраоперационной боли и послеоперационной боли.

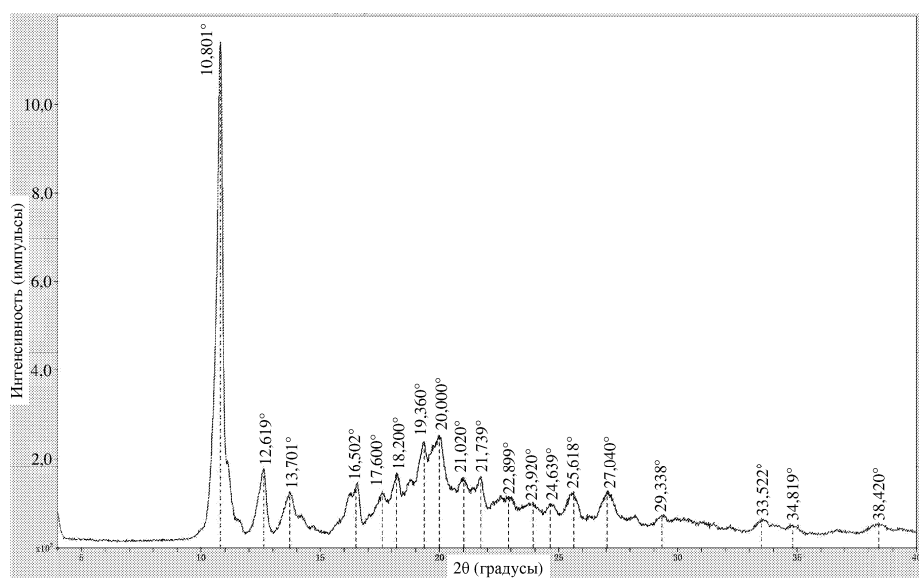
25. Применение по п.24, где фармацевтическая композиция вводится посредством подкожной инъекции, внутримышечной инъекции или внутримышечной инъекции.



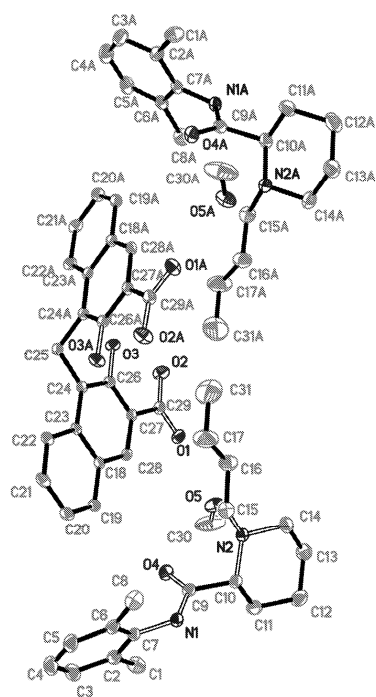
Фиг. 1



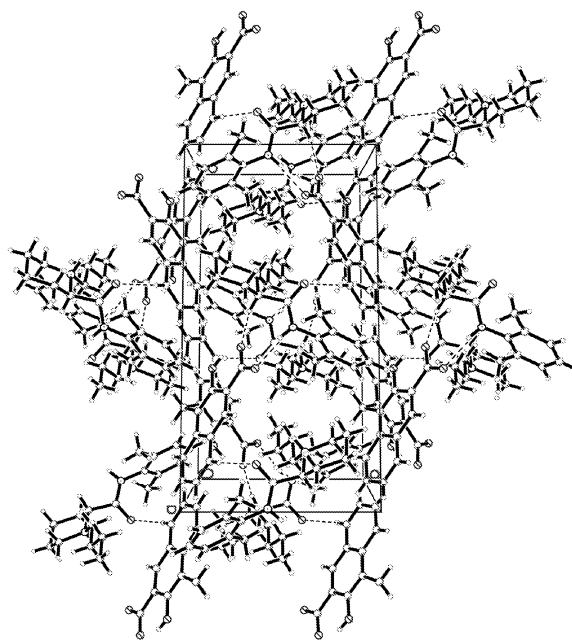
Фиг. 2



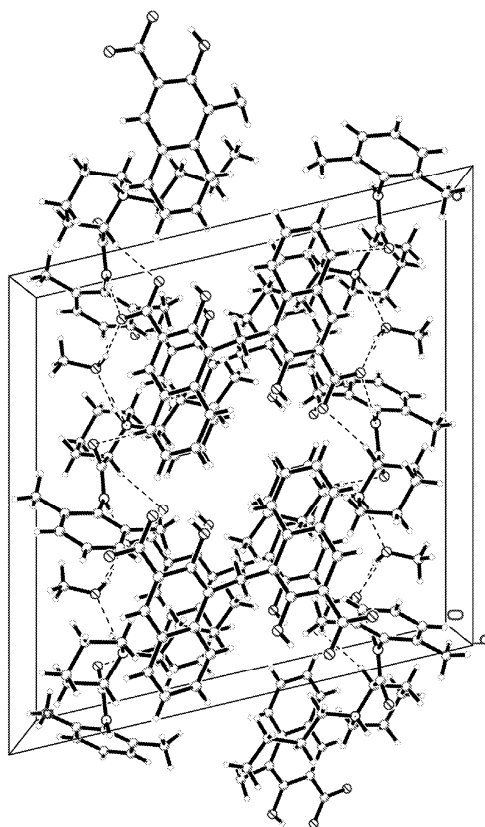
Фиг. 3



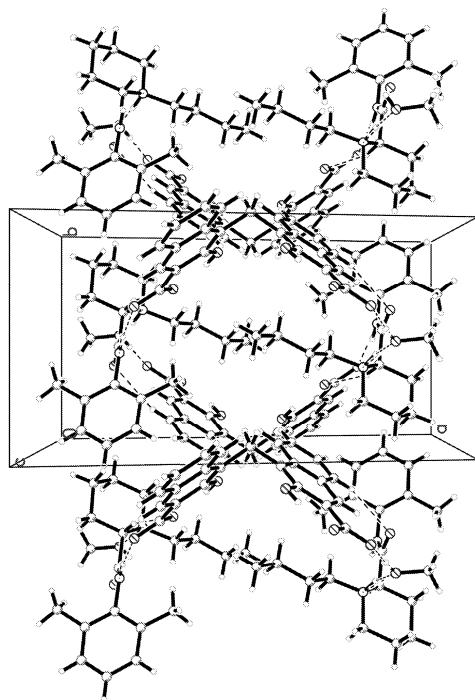
Фиг. 4



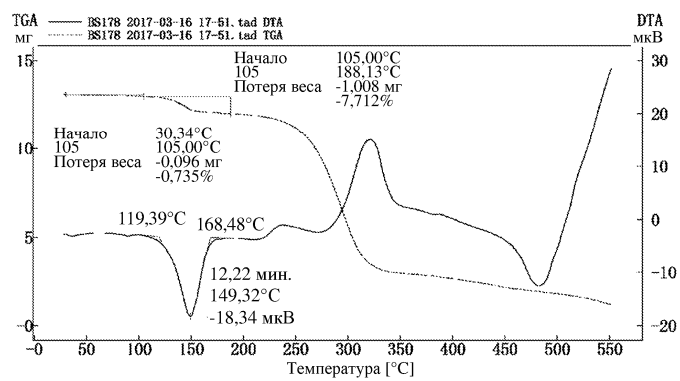
Фиг. 5



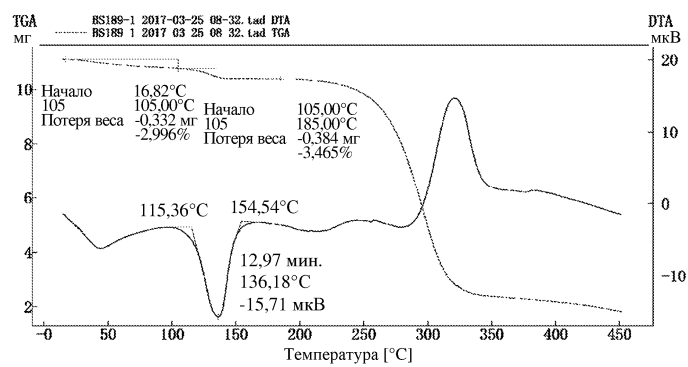
Фиг. 6



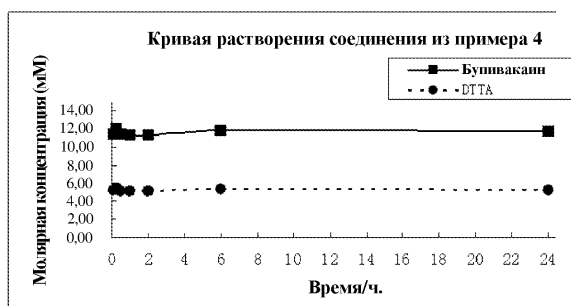
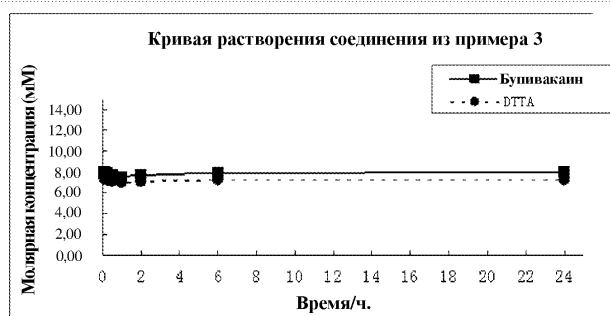
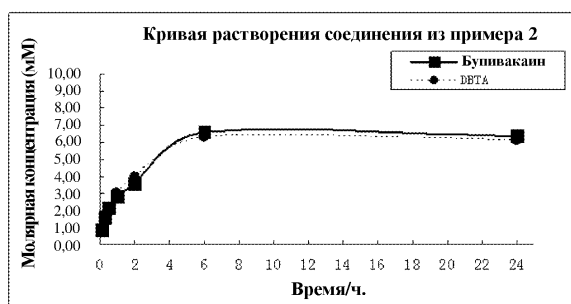
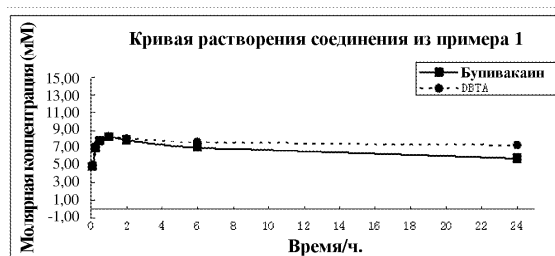
Фиг. 7



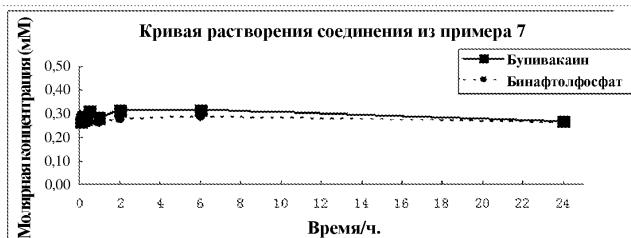
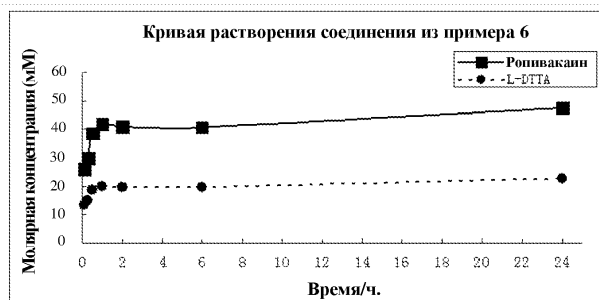
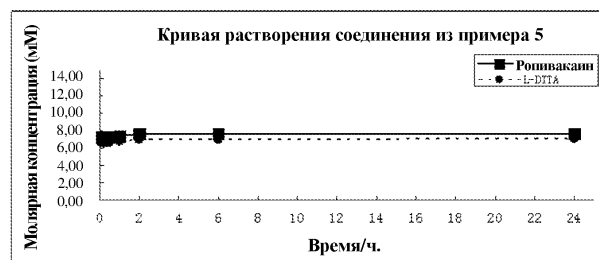
Фиг. 8



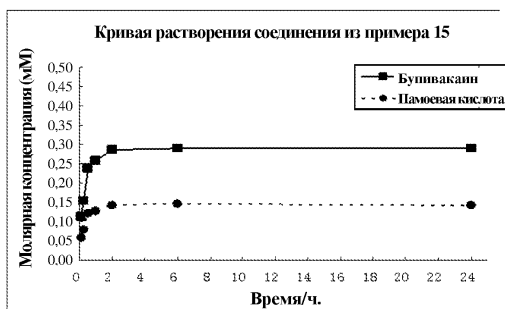
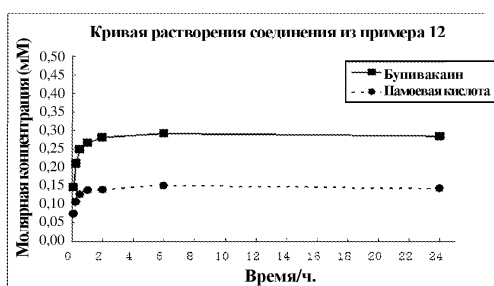
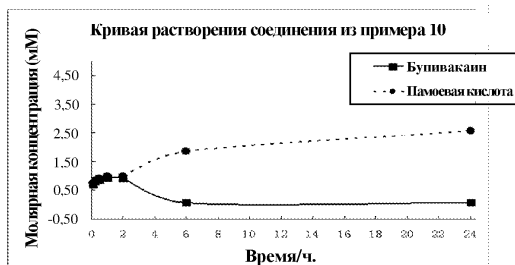
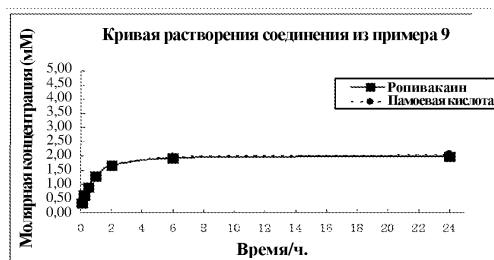
Фиг. 9



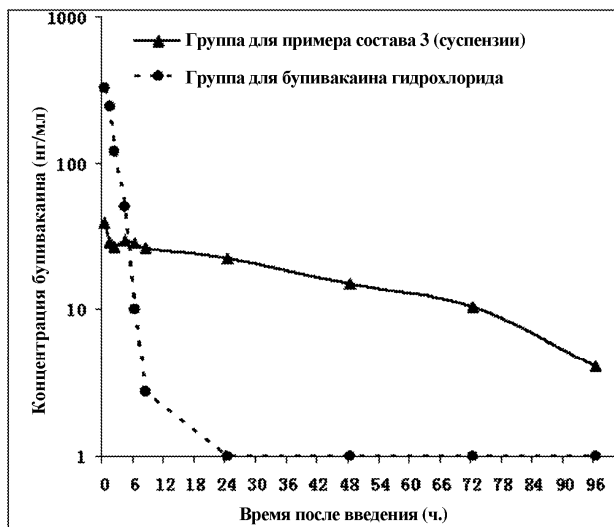
Фиг. 10а



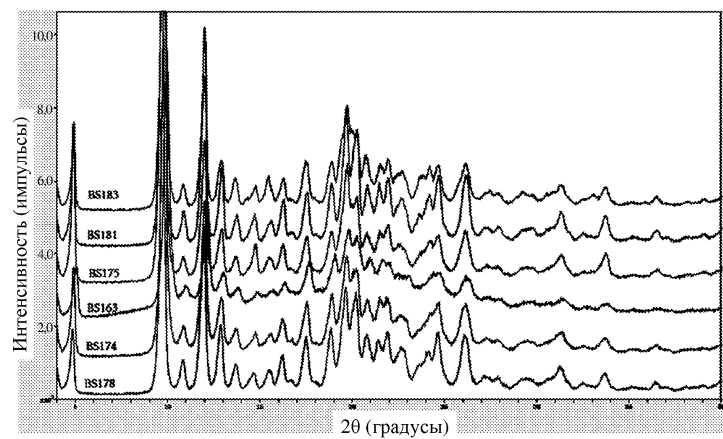
Фиг. 10b



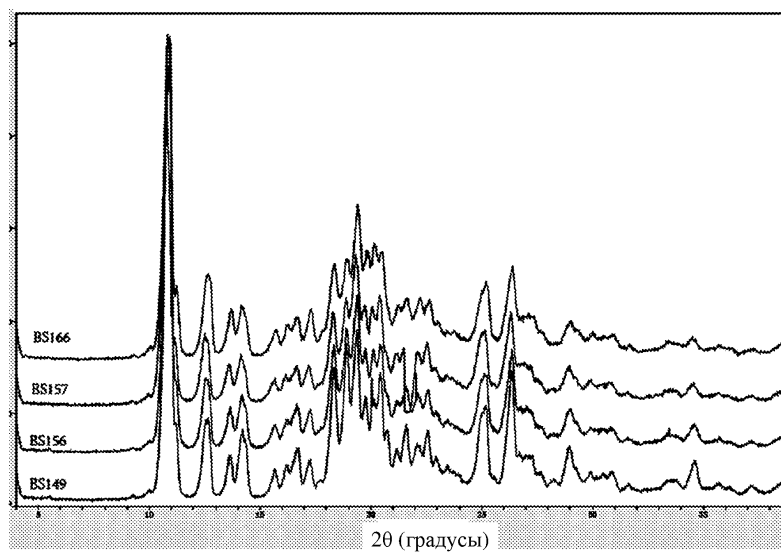
Фиг. 10с



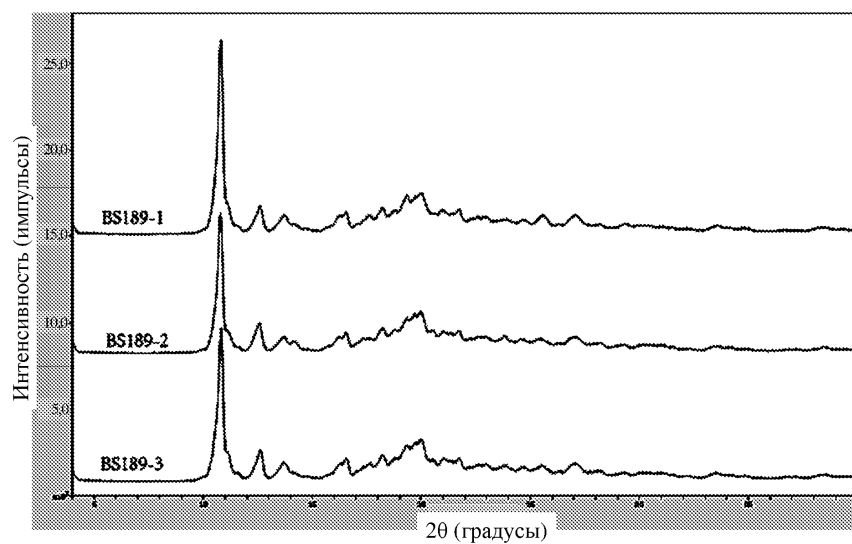
Фиг. 11



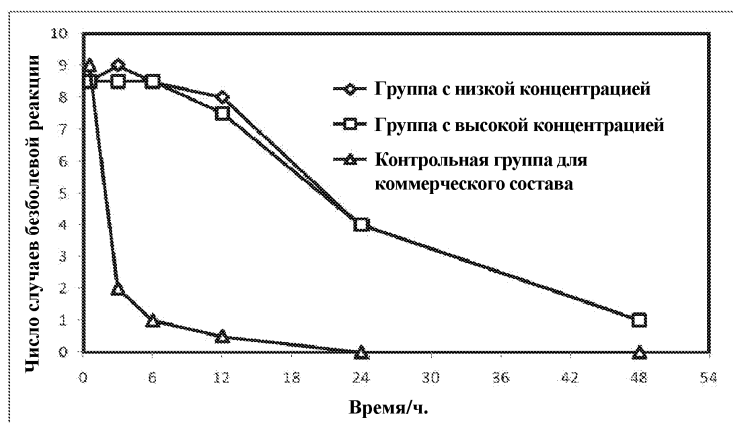
Фиг. 12



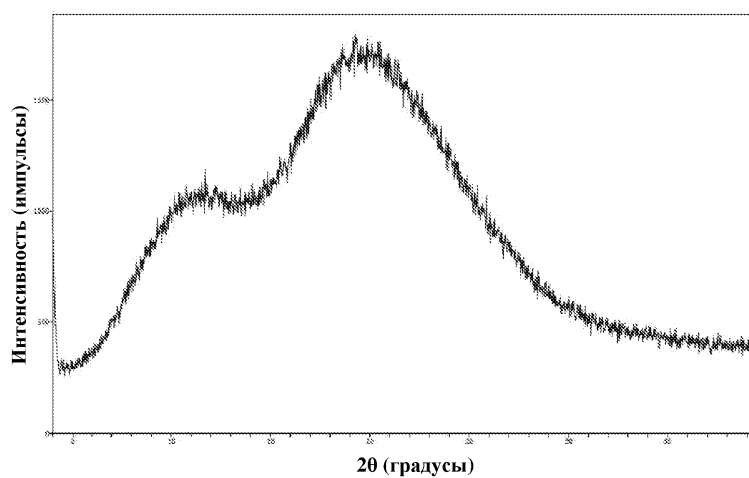
Фиг. 13



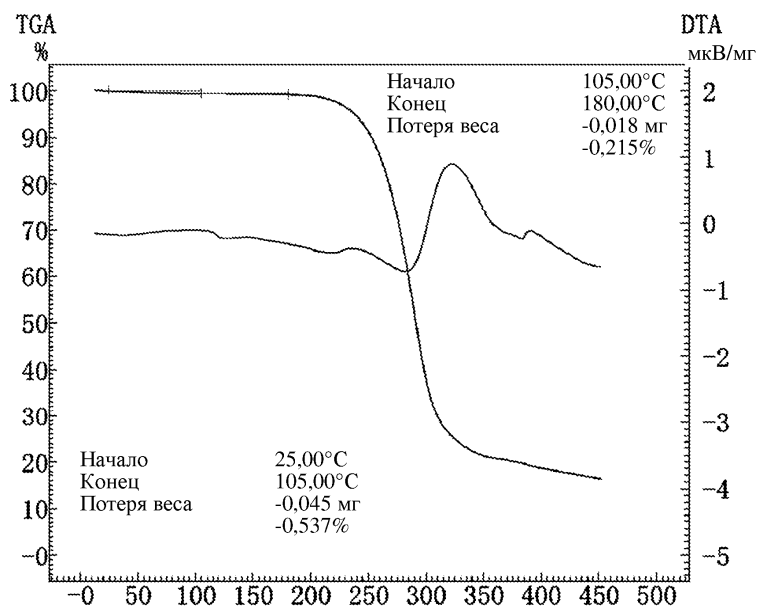
Фиг. 14



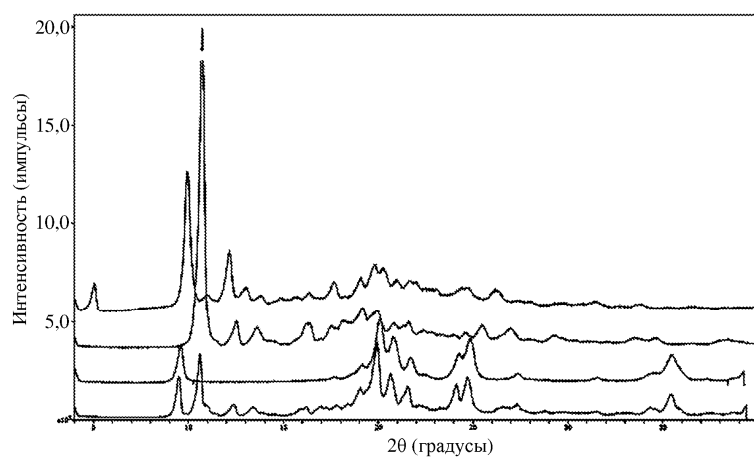
Фиг. 15



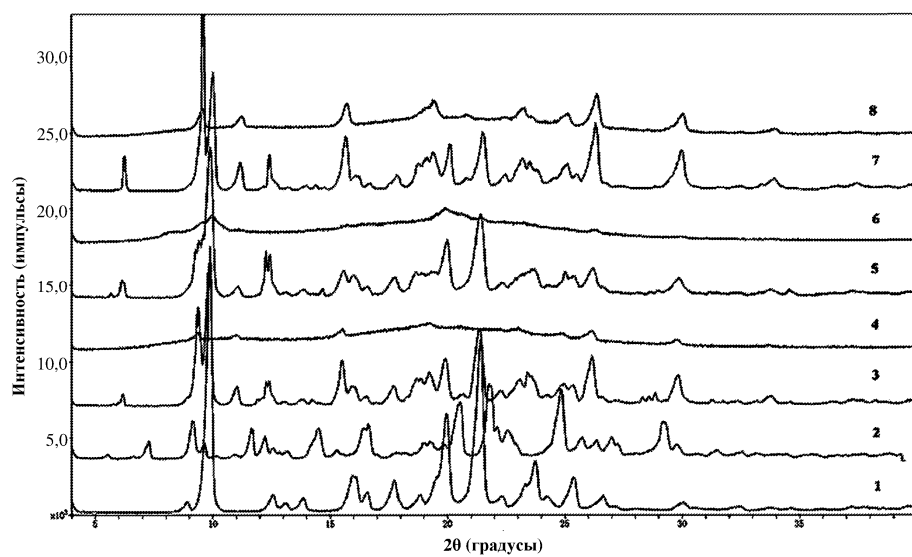
Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

