

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290547 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.22

(22) Дата подачи заявки
2020.08.24

(51) Int. Cl. A61K 38/07 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ АМИДА С ПЕПТИДНОЙ СВЯЗЬЮ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 201910751700.7

(32) 2019.08.23

(33) CN

(86) PCT/CN2020/110760

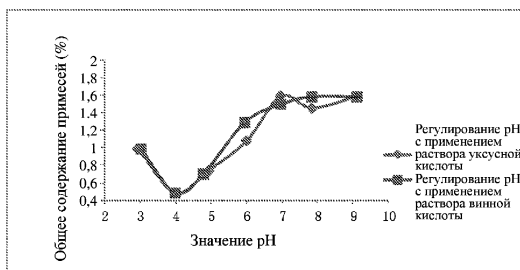
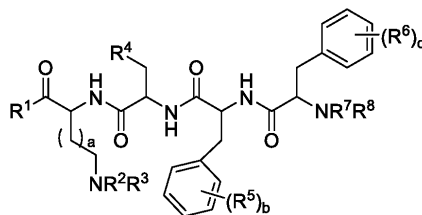
(87) WO 2021/036975 2021.03.04

(71) Заявитель:
СЫЧУАНЬ ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД.; ЛЯОНИН ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.;
ХАЙСКО ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП
ИНК. (CN)

(72) Изобретатель:
Мо И, Ли Хунху, Чжан Ли, Ма
Сянлин, Чжао Цань (CN)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты композиция на основе соединения, представляющего собой амид с пептидной связью, способ ее получения и ее применение в медицине. Конкретно, композиция содержит соединение формулы (I) и регуляторы pH, и при этом pH ее раствора составляет 3-5,5. Композиция является устойчивой, для нее требуется небольшое количество вспомогательных веществ и она является устойчивой в условиях клинического применения.



A1

202290547

202290547

A1

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ АМИДА С ПЕПТИДНОЙ СВЯЗЬЮ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

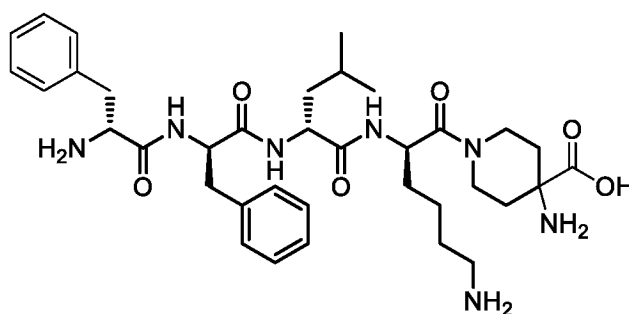
Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины и относится к композиции на основе соединения, представляющего собой амид с пептидной связью, обладающей обезболивающими эффектами, к способу ее получения и к ее применению в медицине.

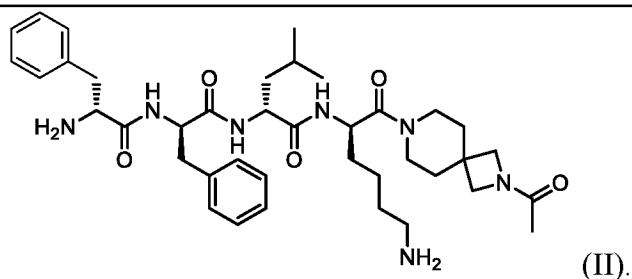
Уровень техники

Опиоидные лекарственные средства применялись для лечения видов боли в течение многих тысяч лет, и они играют физиологическую роль в основном за счет связывания с тремя известными классическими опиоидными рецепторами, т. е. μ -дельта- и каппа-опиоидными рецепторами. Все эти три рецептора являются членами семейства рецепторов, сопряженных с G-белком, в основном они распространены в центральной нервной системе, а также присутствуют во многих периферических тканях. Одним из наиболее классических лекарственных средств является морфин, который проявляет обезболивающий эффект в основном за счет действия на μ -опиоидные рецепторы.

В CN 101627049 раскрыт класс синтетических лигандов каппа-опиоидных рецепторов на основе амида с пептидной связью, которые обладают эффектами лечения видов боли, воспаления, зуда, отека, гипонатриемии, гипокалиемии, кишечной непроходимости, кашля и глаукомы, и включают соединение, характеризующееся структурой, указанной ниже, и кодом разработки CR845:



В WO 2019015644 A1 раскрыты класс соединений, представляющих собой амид с пептидной связью, обладающих обезболивающими эффектами, воздействующих на каппа-опиоидные рецепторы, и соединение, характеризующееся структурой, указанной ниже, которое называется соединением II:



Доклинические исследования в отношении соединения демонстрируют, что соединение имеет сильные и длительные эффекты обезболивания и лечения зуда, и при оказывании периферического обезболивания и противозудного действия соединение может снизить побочные эффекты, связанные с действием опиоидных лекарственных средств на центральную нервную систему.

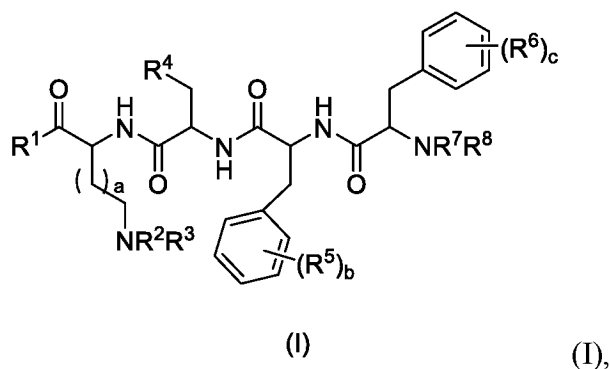
В настоящее время на рынке не доступны соединения, представляющие собой амид с пептидной связью, воздействующие на каппа-опиоидные рецепторы, и не раскрыты композиции на их основе и связанные способы их получения.

Краткое описание изобретения

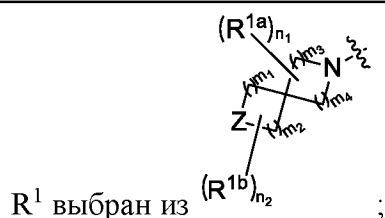
Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции с надлежащей стабильностью, высокой эффективностью, низкой дозой, надлежащей безопасностью, хорошим соблюдением режима терапии и низкой стоимостью. Композиция по настоящему изобретению может представлять собой раствор для инъекций небольшого объема или стерильный лиофилизированный порошок для инъекций.

Композицию по настоящему изобретению можно получать в большом масштабе, и полученный продукт является устойчивым и превосходным в отношении безопасности и может использоваться в качестве лекарственных препаратов для лечения острой и хронической боли, зуда и т. д.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), указанной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль и регулятор pH, где композиция характеризуется значением pH, составляющим 3-5,5,



где



R^1 выбран из $(R^{1b})_{n_2}$;

каждый из m_1 и m_2 независимо выбран из 1, 2, 3 или 4;

каждый из m_3 и m_4 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что m_3 и m_4 одновременно не равняются 0;

каждый из n_1 и n_2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Z выбран из $CR^{z1}R^{z2}$ или NR^{z3} ;

каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_q-C(=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_q-NR^{le}R^{lf}$, $-(CH_2)_q-COOH$, $-(CH_2)_q-CONH_2$, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , $=O$, карбоксила, нитро, циано, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S, и если гетероатом представляет собой S, гетероциклил может необязательно содержать S, $S=O$ или $S(=O)_2$;

каждый из R^{le} и R^{lf} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ карбоциклила, или $-C(=O)O-(CH_2)_q$ 3-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

или R^{z1} и R^{z2} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-10-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где кольцо необязательно дополнительно замещено заместителем, выбранным из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , циано, нитро, $=O$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из F, CF_3 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S;

R^{z3} независимо выбран из H, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)-C_{3-8}$ карбоциклила, $-C(=O)O-C_{3-8}$ карбоциклила, $-C(=O)O-(3-8\text{-членный-гетероцикл})$, $-S(=O)_p-C_{1-6}$ алкила, $-S(=O)_p-C_{3-8}$ карбоциклила, $-S(=O)_p-(3-8\text{-членный-гетероцикл})$, $-C(=O)NR^{lg}R^{lh}$, $-S(=O)_p-NR^{li}R^{lj}$ или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоцикл или гетероцикл обязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , нитро, циано, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, обязательно выбранные из N, O или S;

каждый из R^{lg} , R^{lh} , R^{li} и R^{lj} независимо выбран из H или C_{1-6} алкила;

или R^{lg} и R^{lh} вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, где кольцо обязательно дополнительно замещено заместителем, выбранным из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или $-S(=O)_p-C_{1-6}$ алкила, и при этом гетероциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

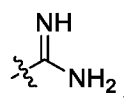
q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

p выбран из 0, 1 или 2;

a выбран из 0, 1, 2 или 3;

R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или $-(CH_2)_q-C_{3-8}$ карбоциклила, где алкил, алкенил, алкинил или карбоцикл обязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CN, CF_3 , NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

каждый из R^2 , R^3 , R^7 и R^8 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ карбоциклила, $-C(=O)O-(CH_2)_q-3-8\text{-членного гетероциклила}$ или



, где алкил, карбоцикл или гетероцикл обязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, обязательно выбранные из N, O или S;

b выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

c выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

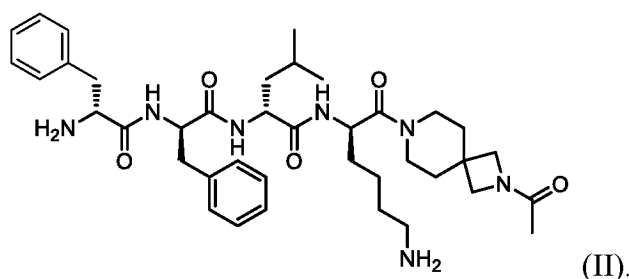
каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из F, Cl, Br, I, CF_3 , циано, нитро, C_{1-4} алкила, $-OR^{5a}$, $-C(O)OR^{5b}$, $-SR^{5c}$, $-S(O)R^{5d}$, $-S(O)_2R^{5e}$ или $-NR^{5f}R^{5g}$;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} независимо выбран из H или C_{1-4} алкила;

или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S.

Композиция характеризуется рН, составляющим 3-5,5, и при этом композиция является устойчивой. В определенных вариантах осуществления значение рН композиции составляет 3-5; в определенных вариантах осуществления значение рН составляет 3-4,5; в определенных вариантах осуществления значение рН составляет 3,5-4,5; в определенных вариантах осуществления значение рН составляет 4-4,5, и в определенных вариантах осуществления значение рН составляет 3,5-4,3.

Соединение формулы (I) в настоящем изобретении характеризуется структурой формулы (II):



Значение рН композиции по настоящему изобретению регулируют с помощью регулятора рН, где регулятор рН может представлять собой любую фармацевтически приемлемую неорганическую кислоту или органическую кислоту, где неорганическая кислота включает серную кислоту, хлористоводородную кислоту, фосфорную кислоту и т. д., и органическая кислота включает уксусную кислоту, бензойную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, метансульфоновую кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту и т. д. Регулятор рН также может представлять собой буфер, состоящий из кислот и солей, и характеризующийся значением рН в диапазоне 3-5,5, и при этом буфер представляет собой буферную систему, состоящую из кислоты и ее соответствующей соли, такую как буферная система уксусная кислота-ацетат, буферная система винная кислота-тарtrat и буферная система бензойная кислота-бензоат.

Регулятор рН в композиции по настоящему изобретению выбран из буфера, который выбран из буфера уксусная кислота-ацетат, буфера фосфорная кислота-фосфат, буфера винная кислота-тарtrat или буфера бензойная кислота-бензоат; в определенных вариантах осуществления буфер выбран из буфера уксусная кислота-ацетат натрия, буфера фосфорная кислота-фосфат (натриевая соль) и буфера винная кислота-тарtrat (натриевая соль); и в определенных вариантах осуществления буфер выбран из буфера уксусная кислота-ацетат натрия.

Регулятор pH в настоящем изобретении выбран из буфера. Концентрация буфера может составлять 1 ммоль/л - 500 ммоль/л; в определенных вариантах осуществления концентрация составляет 2 ммоль/л - 100 ммоль/л; в определенных вариантах осуществления концентрация составляет 2 ммоль/л - 80 ммоль/л; в определенных вариантах осуществления концентрация составляет 5 ммоль/л - 80 ммоль/л; и в определенных вариантах осуществления концентрация составляет 10 ммоль/л - 50 ммоль/л.

Следует отметить, что концентрация регулятора pH представляет собой сумму концентраций слабой кислоты и всех ее соответствующих солей. В случае буферной системы на основе слабой монокислоты, такой как буфер уксусная кислота-ацетат натрия, концентрация регулятора pH представляет собой сумму концентраций HAc (уксусной кислоты) и Ac⁻ (ацетат-иона); и в случае буферной системы на основе слабой поликислоты, такой как буфер фосфорная кислота-фосфат, концентрация регулятора pH представляет собой сумму концентраций H₃PO₄, H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻ и PO₄³⁻, присутствующих в растворе.

В композиции по настоящему изобретению соотношение вес/объем, вес/об., соединения формулы (I) составляет 0,001% - 5%; в определенных вариантах осуществления вес/об. составляет 0,001% - 2%; в определенных вариантах осуществления вес/об. составляет 0,001% - 1%; в определенных вариантах осуществления вес/об. составляет 0,001% - 0,5%; в определенных вариантах осуществления вес/об. составляет 0,002% - 0,05%; в определенных вариантах осуществления вес/об. составляет 0,01% - 0,5%; и в определенных вариантах осуществления вес/об. составляет 0,01% - 0,05%. Концентрация вышеуказанного лиофилизированного препарата относится к концентрации активных ингредиентов в водном растворе, составленном перед помещением в лиофилизатор.

Композиция по настоящему изобретению представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций или раствор для инъекций.

Если композиция по настоящему изобретению представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций, значение pH относится к значению pH водного раствора, составленного перед помещением в лиофилизатор.

В случае композиции по настоящему изобретению содержание активного вещества в одной дозе составляет 0,01 мг-5 мг.

В дополнение к активному веществу, т. е. соединению формулы (I), и регулятору pH композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать стабилизатор. Стабилизатор может быть выбран из полигидроксисоединений, таких как сахар, сахарный спирт и полиол; сахар включает без ограничения моносахарид или дисахарид, такой как глюкоза, трегалоза, рафиноза или сахароза; сахарный спирт включает без ограничения

маннит, сорбит или инозитол; и полиол включает без ограничения глицерин или пропиленгликоль или их смесь.

Если композиция представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций, ее стабилизатор также может представлять собой один из следующих полимеров, таких как HES (изэтионовая кислота), PVP (поливинилпирролидон), PEG (полиэтиленгликоль), глюкан и альбумин, или любую их комбинацию; при этом стабилизатор также может быть выбран из поверхностно-активного вещества, такого как Tween-80 и Tween-20, или аминокислот, таких как L-серин, глутамат натрия, аланин и глицин; и при этом стабилизатор может быть дополнительно выбран из неводного растворителя, такого как глицерин, диметилсульфоксид и трет-бутанол.

В определенных вариантах осуществления полигидроксисоединения выбраны из маннита или пропиленгликоля.

Концентрация стабилизатора составляет 0% - 20% (вес/об.) от всего раствора; в определенных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет 0% - 10% (вес/об.) от всего раствора; в определенных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет 0% - 5% (вес/об.) от всего раствора; в определенных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет 0% - 1% (вес/об.) от всего раствора; в определенных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет 1% - 2% (вес/об.) от всего раствора; в определенных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет 2% - 5% (вес/об.) от всего раствора; и в определенных вариантах осуществления концентрация стабилизатора составляет 3% - 10% (вес/об.) от всего раствора.

В дополнение к активному веществу, т. е. соединению формулы (I), и регулятору pH композиция может дополнительно содержать регулятор изотоничности, и при этом регулятор изотоничности может быть выбран из глицерина, хлорида натрия, сахаров, сахарного спирта; сахара выбраны без ограничения из глюкозы, фруктозы, мальтозы и т. д.; сахарный спирт выбран без ограничения из сорбита, ксилита, маннита и т. д.; в определенных вариантах осуществления регулятор изотоничности выбран из маннита, глюкозы, трегалозы или хлорида натрия; и в определенных вариантах осуществления регулятор изотоничности выбран из маннита.

Соотношение вес/объем (вес/об.) регулятора изотоничности составляет 0% - 10%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/об. составляет 0% - 5%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/об. составляет 0% - 1%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/об. составляет 1% - 2%; и в определенных вариантах осуществления соотношение вес/об. составляет 2% - 5%.

В дополнение к активному веществу, т. е. соединению формулы (I), и регулятору pH композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать антиоксидант, и при этом антиоксидант может быть выбран из пиросульфита натрия (который также может применяться в качестве антибактериального средства), сульфита натрия, гидросульфита натрия, метабисульфита калия, тиосульфата натрия, динатрия эдетата (который также может применяться в качестве антибактериального средства), кальция динатрия эдетата (который также может применяться в качестве антибактериального средства) и т. д.

Соотношение вес/объем (вес/об.) антиоксиданта составляет 0-2%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) антиоксиданта составляет 0% - 1%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) антиоксиданта составляет 0% - 0,5%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) антиоксиданта составляет 0,001% - 1%; и в определенных вариантах осуществления концентрация вес/объем (вес/об.) антиоксиданта составляет 0,001% - 0,05%.

В дополнение к активному веществу, т. е. соединению формулы (I), и регулятору pH композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать антибактериальное средство, и при этом антибактериальное средство может быть выбрано из пиросульфита натрия (который также может применяться в качестве антиоксиданта), динатрия эдетата (который также может применяться в качестве антиоксиданта), кальция динатрия эдетата (который также может применяться в качестве антиоксиданта), метилбензоата, октаноата натрия, крезол, бензилового спирта, фенола, бензоата натрия, фенэтилового спирта, хлорбутанола, фенилэтанола, метилгидроксibenзоата, пропилгидроксibenзоата и т. д.; и в определенных вариантах осуществления антибактериальное средство выбрано из динатрия эдетата.

Соотношение вес/объем (вес/об.) антибактериального средства составляет 0-2%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) антибактериального средства составляет 0,001% - 1%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) антибактериального средства составляет 0,001% - 0,005%; и в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) антибактериального средства составляет 0% - 0,005%.

В дополнение к активному веществу, т. е. соединению формулы (I), и регулятору pH композиция по настоящему изобретению может содержать все или один или несколько из регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора и антибактериального средства, или ни одно из них не присутствует в композиции по настоящему изобретению. В

дополнение к указанным средствам композиция также может содержать другие вспомогательные вещества, подходящие для препаратов в виде водного раствора.

Если композиция представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций, то в дополнение к активному веществу, т. е. соединению формулы (I), и регулятору pH композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать наполнитель. Наполнитель может быть выбран из одного из трегалозы, лактозы, сахарозы, глюкозы, маннита, глюкана, дигидрофосфата натрия, хлорида натрия, гидрофосфата динатрия, цистеина, глицина, сорбита, лактобионата кальция, декстрана, поливинилпирролидона, производных циклодекстрина (таких как гидроксипропил- β -циклодекстрин) или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления наполнитель выбран из одного из трегалозы, маннита и глюкозы или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления наполнитель выбран из трегалозы.

Соотношение вес/объем (вес/об.) наполнителя составляет 0% - 20%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) наполнителя составляет 0% - 10%; в определенных вариантах осуществления соотношение вес/объем (вес/об.) наполнителя составляет 0% - 5%; и в определенных вариантах осуществления процентное соотношение вес/объем (вес/об.) наполнителя составляет 1% - 5%.

Композиция по настоящему изобретению представляет собой препарат в виде водного раствора или стерильный лиофилизированный порошок для инъекций, и ее вводят посредством внутривенной инъекции или инфузии. Значение pH раствора составляет 3-5,5. Композиция содержит 0,001% вес/об. - 0,5% вес/об. активного вещества, т. е. соединения формулы (I), подходящее количество регулятора pH, 0% вес/об. - 20% вес/об. стабилизатора, 0% вес/об. - 10% вес/об. регулятора изотоничности, 0-2% вес/об. антиоксиданта, 0-2% вес/об. антибактериального средства и 0% вес/об. - 20% вес/об. наполнителя. В определенных вариантах осуществления композиция содержит 0,01% вес/об. - 0,05% вес/об. активного вещества, т. е. соединения формулы (I), подходящее количество регулятора pH, 0% вес/об. - 10% вес/об. стабилизатора, 0% вес/об. - 5% вес/об. регулятора изотоничности, 0,001% вес/об. - 1% вес/об. антиоксиданта, 0,001% вес/об. - 1% вес/об. антибактериального средства и 0% вес/об. - 10% вес/об. наполнителя. В определенных вариантах осуществления композиция содержит 0,01% вес/об. - 0,05% вес/об. активного вещества, т. е. соединения формулы (I), подходящее количество регулятора pH, 0% вес/об. - 10% вес/об. стабилизатора, 0% вес/об. - 5% вес/об. регулятора изотоничности, 0,001% вес/об. - 1% вес/об. антиоксиданта, 0-0,005% вес/об. антибактериального средства и 0% вес/об. - 5% вес/об. наполнителя. В определенных вариантах осуществления композиция содержит 0,001% вес/об. - 0,5% вес/об. активного вещества, т. е. соединения формулы (I), и

подходящее количество регулятора pH. В определенных вариантах осуществления композиция содержит 0,002% вес/об. - 0,05% вес/об. активного вещества, т. е. соединения формулы (I), и подходящее количество регулятора pH.

Содержание в "вес/об." каждого компонента в настоящем изобретении относится к процентному содержанию вес/объем, т. е. "вес каждого компонента (г)/объем раствора до распределения (мл)".

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения композиции, при этом способ включает следующие стадии:

- (1) растворение ингредиентов, отличных от активного вещества, в воде для инъекций;
- (2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1); и
- (3) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения композиции, при этом способ включает следующие стадии:

- (1) растворение регулятора pH, регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя в воде для инъекций;
- (2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1); и
- (3) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения композиции, при этом способ включает следующие стадии:

- (1) растворение регулятора pH, регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя (подходящих для лиофилизированного препарата) в воде для инъекций и затем добавление активного вещества,

где регулятор pH представляет собой буферный раствор, состоящий из слабой кислоты и ее соответствующей соли, и при этом количество регулятора pH рассчитывают на основе значения pH раствора, составляющего 3-5,5;

композиция может содержать все или один или несколько из регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя, или ни одно из них не содержится в композиции; в определенных вариантах осуществления композиция содержит только регулятор pH, такой как буфер уксусная кислота-ацетат натрия; в определенных вариантах осуществления композиция содержит регулятор pH и стабилизатор, такие как уксусная кислота-ацетат натрия и маннит; если композиция

представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций, то в композиции может присутствовать наполнитель;

объем воды для инъекций обычно составляет 40% - 90% от общего объема, и наконец постоянный объем достигается путем добавления воды для инъекций; и

(2) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

Получают препарат в виде раствора, и инъекционный раствор может быть получен путем наполнения и укупоривания; в качестве альтернативы препарат в виде раствора также может быть дополнительно лиофилизирован и получен в виде стерильного лиофилизированного порошка для инъекций.

Композиция по настоящему изобретению также может быть получена в соответствии со следующим способом получения, который включает следующие стадии:

- (1) растворение ингредиентов, отличных от активного вещества, в воде для инъекций;
- (2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1);
- (3) регулирование значения pH с помощью регулятора pH до значения в диапазоне 3,0-5,5 и
- (4) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

Композиция по настоящему изобретению также может быть получена в соответствии со следующим способом получения, который включает следующие стадии:

- (1) растворение регулятора pH, регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя в воде для инъекций;
- (2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1);
- (3) регулирование значения pH с помощью регулятора pH до значения в диапазоне 3,0-5,5 и
- (4) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

Композиция по настоящему изобретению также может быть получена в соответствии со следующим способом получения, который включает следующие стадии:

- (1) растворение регулятора pH, регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя (подходящих для лиофилизированного препарата) в воде для инъекций;
- (2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1);

(3) определение значения pH раствора, полученного на стадии (2), и на основе значения pH осуществление выбора одного из компонентов, представляющего собой регулятор pH, с регулировкой значения pH раствора до 3-5,5, и

(4) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр (например, с размером пор 0,22 мкм), наполнение и укупоривание.

Получают препарат в виде раствора, и инъекционный раствор может быть получен путем наполнения и укупоривания; в качестве альтернативы препарат в виде раствора также может быть дополнительно лиофилизирован и получен в виде стерильного лиофилизированного порошка для инъекций.

Препаратом в виде раствора можно наполнять и укупоривать апирогенные флаконы, такие как пенициллиновые флаконы и ампульные флаконы. Объем апирогенных флаконов может составлять 1-10 мл, например 1 мл, 2 мл, 3 мл, 5 мл, 7 мл и 10 мл.

Если композиция по настоящему изобретению представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций, и она получена на основе препарата в виде раствора, то дополнительно включена стадия лиофилизации.

В определенных вариантах осуществления стадия лиофилизации включает:

(1) предварительное замораживание;

(2) охлаждение разделительных перегородок до -35°C или ниже и выдерживание в течение 1-2 ч.; затем охлаждение камеры до -50°C или ниже и вакуумирование до 20 Па или ниже; открывание клапана с ограниченной утечкой; повышение температуры до -5°C за 3-5 ч. и поддержание в течение еще 1-3 ч.; повышение температуры до 10°C за 2-4 ч. и поддержание до тех пор, пока температура препарата не достигнет 0°C или выше; повышение температуры до 35°C за 2-3 ч. и поддержание до тех пор, пока температура препарата не достигнет 25°C или выше, и затем закрывание клапана с ограниченной утечкой и поддержание температуры в течение 1-3 ч.; и

(3) вакуумирование или загрузка азота, полное закрывание пробкой и затем извлечение из камеры и укупоривание.

В определенных вариантах осуществления стадия лиофилизации включает:

(1) предварительное замораживание;

при этом раствор, который подвергали стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр (например, с размером пор 0,22 мкм), распределяют в пенициллиновые флаконы подходящих размеров (например, с обозначением размера 3 мл) в соответствии с указанным количеством, таким как 1 мл, и флаконы частично закрывают пробкой и помещают в лиофилизатор для предварительного замораживания;

(2) осуществление способа лиофилизации: охлаждение разделительных перегородок до -35°C или ниже и выдерживание в течение 1-2 ч.; затем охлаждение камеры до -50°C или ниже и вакуумирование до 20 Па или ниже; открывание клапана с ограниченной утечкой; повышение температуры до -5°C за 3-5 ч. и поддержание в течение еще 1-3 ч.; повышение температуры до 10°C за 2-4 ч. и поддержание до тех пор, пока температура препарата не достигнет 0°C или выше; повышение температуры до 35°C за 2-3 ч. и поддержание до тех пор, пока температура препарата не достигнет 25°C или выше, и затем закрывание клапана с ограниченной утечкой, и поддержание температуры в течение 1-3 ч.; и

(3) вакуумирование или загрузка азота, полное закрывание пробкой и затем извлечение из камеры и укуповивание.

Способ получения стерильного лиофилизированного порошка для инъекций по настоящему изобретению является простым и легким в реализации, он способствует долговременному хранению и удобной транспортировке и является преимущественным для производства в большом масштабе.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболевания или состояния, ассоциированного с каппа-опиоидными рецепторами, у млекопитающего, где способ включает введение композиции по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, ассоциированное с каппа-опиоидными рецепторами, выбрано из группы, состоящей из боли, воспаления, зуда, отека, гипонатриемии, гипокалиемии, кишечной непроходимости, кашля и глаукомы.

В определенных вариантах осуществления боль выбрана из нейропатической боли, соматической боли, висцеральной боли и кожной боли; в частности, нейропатической боли.

Настоящее изобретение также относится к применению указанной композиции в получении лекарственного препарата, направленного на заболевание или состояние, ассоциированное с каппа-опиоидными рецепторами.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, ассоциированное с каппа-опиоидными рецепторами, выбрано из боли, воспаления, зуда, отека, гипонатриемии, гипокалиемии, кишечной непроходимости, кашля и глаукомы.

В определенных вариантах осуществления боль выбрана из нейропатической боли, соматической боли, висцеральной боли и кожной боли; в частности, нейропатической боли.

Способ получения композиции по настоящему изобретению, в частности водного раствора для инъекций и лиофилизированного порошка для инъекций, является простым и не предусматривает применение вспомогательных веществ или предусматривает применение только нескольких типов и небольшого количества вспомогательных веществ,

что приводит к сниженной стоимости; и при этом их устойчивость при хранении и безопасность соответствует национальным стандартам для лекарственных средств, они являются сравнимыми с коммерчески доступными препаратами и являются подходящими для клинических видов применения.

Если не указано иное, термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или галогена, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и при этом атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или галогена, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород) и тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

"Алкил" означает одновалентную насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, при этом основная цепь содержит 1-10 атомов углерода, предпочтительно 1-8 атомов углерода, более предпочтительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно 1-4 атома углерода и наиболее предпочтительно 1-2 атома углерода. Примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т. д. Алкил может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, $-\text{SR}^{19}$, нитро, циано, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -гидроксиалкила, C_{1-6} -алкокси, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{3-8} -карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{S}(=\text{O})_j-\text{R}^{19}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ или $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19a}$, где каждый из R^{19} и R^{19a} независимо выбран из H, гидроксила, amino, карбоксила, C_{1-8} -алкила, C_{1-8} -алкокси, C_{2-8} -алкенила, C_{2-8} -алкинила, 3-10-членного карбоциклила, 4-10-членного гетероциклила, 3-10-членного карбоциклокси или 4-10-членного гетероциклокси, а выбран из 0, 1, 2 или 3, k выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и j выбран из 0, 1 или 2. "Алкил", "a", "k", "j", " R^{19} " и " R^{19a} " в данном документе являются такими, как определено выше.

"Алкилен" означает двухвалентную насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, включая $-(\text{CH}_2)_v-$ (v представляет собой целое число от 1 до 10),

и примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. д. Алкилен может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, $-SR^{19}$, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, $-(CH_2)_a-C(=O)-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-O-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-NR^{19}R^{19a}$, $-(CH_2)_k-S(=O)_j-R^{19}$, $-O-C(=O)-O-R^{19}$ или $-NR^{19}R^{19a}$. Если число заместителей в алкилене равняется 2 или больше, то заместители могут быть конденсированы вместе с образованием циклической структуры. "Алкилен" в данном документе является таким, как определено выше.

"Алкокси" означает одновалентную группу О-алкила, где алкил является таким, как определено в данном документе, и примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси, 1-бутокси, 2-метил-1-пропокси, 2-бутокси, 2-метил-2-пропокси, 1-пентилокси, 2-пентилокси, 3-пентилокси, 2-метил-2-бутокси, 3-метил-2-бутокси, 3-метил-1-бутокси, 2-метил-1-бутокси и т. д.

"Алкенил" означает одновалентную ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи, при этом основная цепь содержит 2-10 атомов углерода, более предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атома углерода. Примеры алкенила включают без ограничения винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д. Алкенил может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, $-SR^{19}$, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксилалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, $-(CH_2)_a-C(=O)-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-O-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-NR^{19}R^{19a}$, $-(CH_2)_k-S(=O)_j-R^{19}$, $-O-C(=O)-O-R^{19}$ или $-NR^{19}R^{19a}$. "Алкенил" в данном документе является таким, как определено выше.

"Алкинил" означает одновалентную ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи, при этом основная цепь содержит 2-10 атомов углерода, более предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атома углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-метил-2-пропинил, 4-пентинил, 3-пентинил, 1-метил-2-бутинил, 2-гексинил,

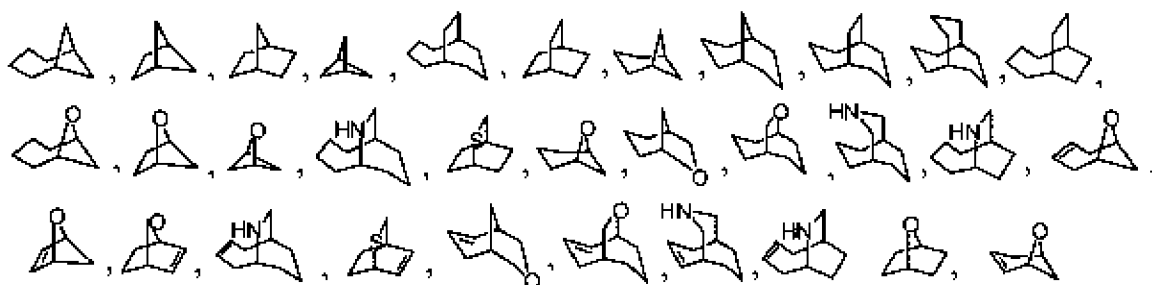
3-гексинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 3-октинил, 3-нонинил, 4-децинил и т. д. Алкинил может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, $-SR^{19}$, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, $-(CH_2)_a-C(=O)-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-O-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-NR^{19}R^{19a}$, $-(CH_2)_k-S(=O)_j-R^{19}$, $-O-C(=O)-O-R^{19}$ или $-NR^{19}R^{19a}$. "Алкинил" в данном документе является таким, как определено выше.

"Циклоалкил" означает одновалентную насыщенную карбоциклическую углеводородную группу, обычно содержащую 3-10 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. д. Циклоалкил может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, $-SR^{19}$, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, $-(CH_2)_a-C(=O)-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-O-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-NR^{19}R^{19a}$, $-(CH_2)_k-S(=O)_j-R^{19}$, $-O-C(=O)-O-R^{19}$ или $-NR^{19}R^{19a}$. "Циклоалкил" в данном документе является таким, как определено выше.

"Карбоцикл" или "карбоциклил" означает ароматическое кольцо или насыщенное или ненасыщенное неароматическое кольцо. Ароматическое или неароматическое кольцо может представлять собой без ограничения 3-10-членное моноциклическое кольцо, 4-12-членное бициклическое кольцо или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему. Карбоциклил может быть замещен заместителями, при этом любые два из них вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют моноциклическое, конденсированное кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо, и заместители могут быть выбраны из моноциклического, конденсированного кольца, кольца с мостиковой связью или спирокольца; и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопентил-1-алкенил, 1-циклопентил-2-алкенил, 1-циклопентил-3-алкенил, циклогексил, 1-цилогексил-2-алкенил, 1-цилогексил-3-алкенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил, фенил или нафтил. Карбоциклил может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, $-SR^{19}$, нитро, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, $-(CH_2)_a-C(=O)-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-O-R^{19}$, $-(CH_2)_k-C(=O)-NR^{19}R^{19a}$, $-(CH_2)_k-S(=O)_j-R^{19}$, $-O-C(=O)-O-R^{19}$ или $-NR^{19}R^{19a}$. "Карбоцикл" или "карбоциклил" в данном документе являются такими, как определено выше.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" означает ароматическое кольцо или насыщенное или ненасыщенное неароматическое кольцо, которое содержит гетероатом(гетероатомы); и при этом ароматическое или неароматическое кольцо может представлять собой 3-10-членную моноциклическую систему, 4-12-членную бициклическую систему или 10-15-членную трициклическую систему, и содержит 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S, предпочтительно 3-8-членный гетероциклил, где необязательно замещенные N и S в кольце гетероциклила могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклил может быть связан с другими группами (такими как группа в исходном ядре или заместитель в гетероциклиле) посредством гетероатома или атома углерода в гетероциклиле. Гетероциклил может быть замещен заместителями, любые два из которых вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют моноциклическое, конденсированное кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо, и при этом заместители могут быть выбраны из моноциклического, конденсированного кольца, кольца с мостиковой связью или спирокольца; и неограничивающие примеры включают эпоксиэтил, эпоксипропил, азациклопропил, оксациклобутил, азациклобутил, тиогетеробутил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксогексил, азациклогептил, оксепанил, тиоциклогептил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, пиридил, пиперидинил, гомопиперидинил, фурил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, имидазолил, морфолинил, тиоморфолинил, оксатианил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дитиапентанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензимидазолил, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофурил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, дигидроиндолил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксан, 1,3-диоксолил, пиразолинил, дитиаалкил, дитиаценил, дигидротиенил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, азабицикло[2.2.2]гексил, 3Н-индолилхиназинил, N-пиридилмочевину, 1,1-диоксотiomорфолинил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонанил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и окаспиро[3.3]гептил. Гетероциклил может быть необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, -SR¹⁹, нитро, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆гидроксилалкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈карбоциклила, 3-8-членного гетероциклила, -(CH₂)_a-C(=O)-R¹⁹, -(CH₂)_k-C(=O)-O-R¹⁹, -(CH₂)_k-C(=O)-NR¹⁹R^{19a}, -(CH₂)_k-S(=O)_j-R¹⁹, -O-C(=O)-O-R¹⁹ или -NR¹⁹R^{19a}. "Гетероцикл" или "гетероциклил" в данном документе определены, как описано выше.

"Кольцо с мостиковой связью" или "кольцевая группа с мостиковой связью" означает полициклическую группу, содержащую любые два атома углерода, которые не являются непосредственно связанными, которая может содержать 0 или больше двойных связей и может быть замещенной или незамещенной; при этом любое кольцо в кольцевой системе с мостиковой связью может содержать 0-5 гетероатомов или групп, выбранных из N, S(=O)_n или O (где n равняется 0, 1 или 2). Атомы кольца предусматривают 5-20 атомов, предпочтительно 5-14 атомов, более предпочтительно 5-12 атомов и еще более предпочтительно 5-10 атомов. Неограничивающие примеры включают

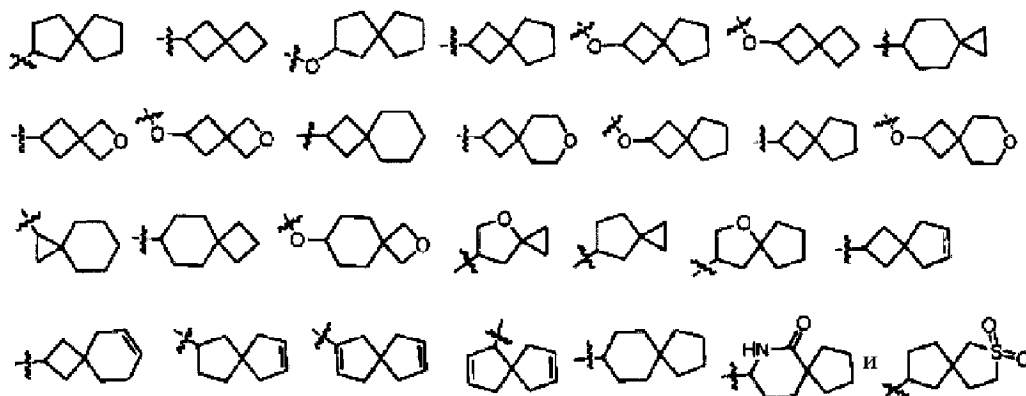


и

адамантан. Если кольцо с мостиковой связью или кольцевая группа с мостиковой связью замещены, заместители представляют собой 1-5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклила, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонил, трифторметилсульфонил. В качестве альтернативы R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы.

"Спирокольцо" или "спирокольцевая группа" означает 5-20-членную полициклическую группу, содержащую один общий атом углерода (называемый спироатомом) между замещенными или незамещенными моноциклическими кольцами, которые могут содержать 0-5 двойных связей и могут содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S(=O)_n. Спирокольцо или спирокольцевая группа предпочтительно представляют собой 6-14-членные, более предпочтительно 6-12-членные и более

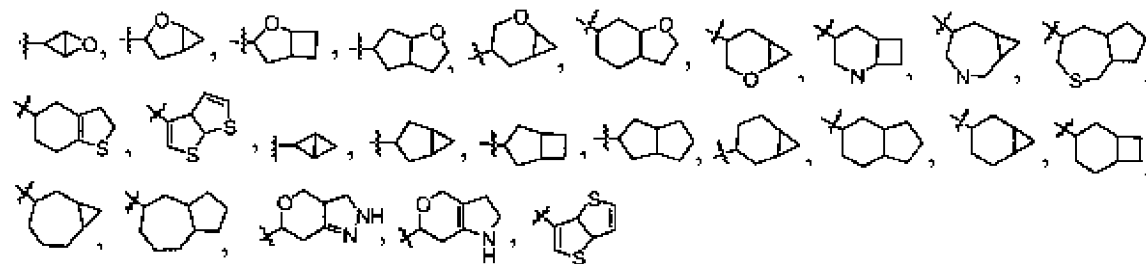
предпочтительно 6-10-членные спирокольцо или спирокольцевую группу; и неограничивающие примеры включают



Если

спирокольцо или спирокольцевая группа замещены, заместители представляют собой 1-5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклила, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила, трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы.

"Конденсированное кольцо" или "конденсированная кольцевая группа" относится к полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов углерода с другими кольцами в системе, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше двойных связей, которые могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, $S(=O)_n$ или O. Конденсированное кольцо или конденсированная кольцевая группа предпочтительно представляют собой 5-20-членные, более предпочтительно 5-14-членные, более предпочтительно 5-12-членные и еще более предпочтительно 5-10-членные конденсированное кольцо или конденсированную кольцевую группу; и неограничивающие примеры включают



и



. Если конденсированное кольцо или конденсированная кольцевая группа замещены, заместители представляют собой 1-5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклила, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$, где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила, трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы.

"Необязательный" или "необязательно" относится к тому, что события или обстоятельства, описанные далее, могут произойти, но это необязательно, и описание включает случаи, когда события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, "алкил необязательно замещен F" означает, что алкил может быть замещен F, но не обязательно, и описание включает случаи, когда алкил замещен F, и случаи, когда алкил не замещен F.

При отсутствии противоречия вышеуказанные варианты осуществления можно объединять друг с другом в произвольном порядке.

Краткое описание графических материалов

На фигуре 1 продемонстрированы кривые зависимости общего содержания примесей в растворе соединения II от значений pH, которые регулировали с помощью ледяной уксусной кислоты или винной кислоты.

На фигуре 2 продемонстрирована кривая зависимости общего содержания примесей в растворе соединения II от разных значений pH.

Подробное описание вариантов осуществления

Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно ниже вместе с графическими материалами и примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

Если не указано иное, винная кислота получена от Merck, Germany.

Пример 1. Диапазон pH

750 мл воды для инъекций отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение приблизительно 20 мин. и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 50°C или меньше. Взвешивали 37,5 мг соединения II, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций и перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Раствор (1) регулировали ледяной уксусной кислотой (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и винной кислотой до разных значений pH соответственно, и получали водные растворы, содержащие соединение II при разных значениях pH. Водные растворы помещали в условия 40°C $\pm$ 2°C в течение 10 дней, и исследовали характеристики в отношении родственных примесей в растворах при разных значениях pH (включая раствор при значении pH, которое не регулировали), при этом данные показаны в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования родственных примесей в растворах, содержащих соединение II, при разных значениях pH

Условие хранения образца	Образец	Значение pH	Общее содержание примесей (%)
40°C ± 2°C, 10 дней	Раствор соединения II (при значении pH, которое регулировали ледяной уксусной кислотой)	2,94	0,986
		3,99	0,490
		4,94	0,742
		6,01	1,079
		6,97	1,588
		7,86	1,450
		9,12 (раствор при значении pH, которое не регулировали)	1,586
	Раствор соединения II (при значении pH, которое регулировали винной кислотой)	3,03	0,980
		3,99	0,486
		4,79	0,702
		5,95	1,289
		6,97	1,496
		7,86	1,580
		9,12 (раствор при значении pH, которое не регулировали)	1,586

Кривые зависимости общего содержания примесей от pH, которые построены с помощью данных о значениях pH и общем содержании примесей в растворе соединения II (при значении pH, которое регулировали ледяной уксусной кислотой) и в растворе соединения II (при значении pH, которое регулировали винной кислотой) в таблице 1 соответственно, показаны на фигуре 1. Из таблицы 1 и фигуры 1 можно увидеть, что водные растворы соединения II, полученные таким образом, обладают наилучшей стабильностью при значении pH приблизительно 4; и родственные примеси в растворах соединения II при значении pH, которое регулировали ледяной уксусной кислотой и винной кислотой, демонстрируют по сути такую же тенденцию изменений.

Принимая во внимание пригодность для промышленного производства, авторы настоящего изобретения исследовали стабильность растворов при pH в диапазоне 3-5,5. 750 мл воды для инъекций отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение приблизительно 20 мин. и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 50°C или меньше. Взвешивали 37,5 мг соединения II, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций и перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Раствор (1) регулировали ледяной уксусной кислотой (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) до разных значений pH и получали водные растворы, содержащие соединение II при разных значениях pH. Водные растворы помещали в условия 40°C ± 2°C в течение 10 дней и исследовали характеристики в отношении родственных примесей в растворах при разных значениях pH, при этом данные показаны в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования родственных примесей в растворах, содержащих соединение II, при разных значениях pH

Условие хранения образца	Образец	Значение pH	Общее содержание примесей (%)
40°C ± 2°C, 10 дней	Раствор соединения II (при значении pH, которое регулировали ледяной уксусной кислотой)	2,98	1,005
		3,22	0,842
		3,49	0,624
		3,74	0,537
		3,99	0,498
		4,25	0,506
		4,48	0,602
		4,77	0,695
		5,00	0,755
		5,24	0,866
		5,51	0,921

Кривая зависимости общего содержания примесей от pH, которая построена с помощью данных о значении pH и общем содержании примесей в растворе соединения II в таблице 2, показана на фигуре 2. Из таблицы 2 и фигуры 2 можно увидеть, что данный продукт является устойчивым при pH в диапазоне 3-5,5.

Пример 2. Состав 1

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	0,525 г
Ацетат натрия	0,207 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 1.

Образец раствора для инъекций с составом 1 помещали в условия 40°C ± 2°C в течение 5 дней; исходный материал, представляющий собой соединение II (хранимый в условиях охлаждения при 2°C - 8°C), применяли в качестве контроля и исследовали изменения в родственных примесях в образце, при этом данные показаны в таблице 3.

Таблица 3. Результаты исследования родственных примесей для раствора для инъекций с составом 1

Образец	Условие хранения образца	Общее содержание примесей (%)
Соединение II	0 дней	1,098
Раствор для инъекций с составом 1	40°C ± 2°C, 5 дней	1,164

После помещения образца, полученного в соответствии с примером 2, в условия 40°C ± 2°C для ускоренного испытания при высокой температуре в течение 5 дней, уровень общего содержания примесей значительно не отличался от уровня для исходного материала в день 0, что указывает на то, что состав 1 обладает хорошей стабильностью.

Пример 3. Состав 2

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	1,050 г
Ацетат натрия	0,415 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 2.

Раствор для инъекций с составом 2 помещали в условия 40°C ± 2°C в течение 5 дней; исходный материал, представляющий собой соединение II (хранимый в условиях охлаждения при 2°C - 8°C), применяли в качестве контроля и исследовали изменения в родственных примесях в образце, при этом данные показаны в таблице 4.

Таблица 4. Результаты исследования родственных примесей для раствора для инъекций с составом 2

Образец	Условие хранения образца	Общее содержание примесей (%)
Соединение II	0 дней	1,098
Раствор для инъекций с составом 2	40°C ± 2°C, 5 дней	1,132

После помещения образца раствора для инъекций с составом 2 в условия 40°C ± 2°C для ускоренного испытания при высокой температуре в течение 5 дней, уровень общего содержания примесей значительно не отличался от уровня для исходного материала в день

0, что указывает на то, что раствор для инъекций с составом 2 обладает хорошей стабильностью.

Пример 4. Состав 3

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	1,260 г
Ацетат натрия	0,518 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 3.

Раствор для инъекций с составом 3 помещали в условия 40°C ± 2°C в течение 5 дней; исходный материал, представляющий собой соединение II (хранимый в условиях охлаждения при 2°C - 8°C), применяли в качестве контроля и исследовали изменения в родственных примесях в образце, при этом данные показаны в таблице 5.

Таблица 5. Результаты исследования родственных примесей для раствора для инъекций с составом 3

Образец	Условие хранения образца	Общее содержание примесей (%)
Соединение II	0 дней	1,098
Раствор для инъекций с составом 3	40°C ± 2°C, 5 дней	1,119

После помещения раствора для инъекций с составом 3 в условия 40°C ± 2°C для ускоренного испытания при высокой температуре в течение 5 дней, уровень общего

содержания примесей значительно не отличался от уровня для исходного материала в день 0, что указывает на то, что состав 3 в виде раствора для инъекций обладает хорошей стабильностью.

Пример 5. Состав 4

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	0,525 г
Ацетат натрия	0,207 г
Маннит	1,0 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Маннит (источник: Merck, Germany) взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до осветления с получением раствора (2). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (2), и перемешивали до осветления, и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 4.

Раствор для инъекций с составом 4 помещали в условия 40°C ± 2°C в течение 9 дней; исходный материал, представляющий собой соединение II (хранимый в условиях охлаждения при 2°C - 8°C), применяли в качестве контроля и исследовали изменения в родственных примесях в образце, при этом данные показаны в таблице 6.

Таблица 6. Результаты исследования родственных примесей для раствора для инъекций с составом 4

Образец	Условие хранения образца	Общее содержание примесей (%)
Соединение II	0 дней	1,238
Раствор для инъекций с составом 4	40°C ± 2°C, 9 дней	1,281

После помещения раствора для инъекций с составом 4 в условия 40°C ± 2°C для ускоренного испытания при высокой температуре в течение 9 дней, уровень общего содержания примесей значительно не отличался от уровня для исходного материала в день 0, что указывает на то, что состав 4 в виде раствора для инъекций обладает хорошей стабильностью.

Пример 6. Состав 5

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	0,525 г
Безводный ацетат натрия	0,207 г
Маннит	10,0 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Маннит (источник: Merck, Germany) взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до осветления с получением раствора (2). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (2), и перемешивали до осветления, и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 5.

Раствор для инъекций с составом 5 помещали в условия $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 9 дней; исходный материал, представляющий собой соединение II (хранимый в условиях охлаждения при $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), применяли в качестве контроля и исследовали изменения в родственных примесях в образце, при этом данные показаны в таблице 7.

Таблица 7. Результаты исследования родственных примесей для раствора для инъекций с составом 5

Образец	Условие хранения образца	Общее содержание примесей (%)
Соединение II	0 дней	1,238
Раствор для инъекций с составом 5	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 9 дней	1,279

После помещения раствора для инъекций с составом 5 в условия $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ для ускоренного испытания при высокой температуре в течение 9 дней, уровень общего содержания примесей значительно не отличался от уровня для исходного материала в день 0, что указывает на то, что состав 5 в виде раствора для инъекций обладает хорошей стабильностью.

Пример 7. Состав 6

Состав являлся следующим.

Вещества	Состав
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	0,466 г
Ацетат натрия	0,302 г
Маннит	50,0 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение

II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали с получением раствора (2). Маннит (источник: Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., Ltd.) взвешивали, добавляли к раствору (2), и перемешивали до осветления, и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 6.

Раствор для инъекций с составом 6 помещали в условия $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ и $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ соответственно, и исследовали изменения значения pH и родственные примеси для каждого образца, при этом данные показаны в таблице 8.

Таблица 8. Результаты исследования значений pH и родственных примесей для раствора для инъекций с составом 6

Условие хранения образца	Значение pH	Общее содержание примесей (%)
$2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, 81 день	4,22	0,651
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 81 день	4,22	0,686

Вывод: В условиях хранения при разных температурах значения pH и уровни общего содержания примесей являлись по сути такими же, и общее содержание примесей являлось низким, что указывает на то, что состав 6 обладал хорошей стабильностью.

Пример 8. Состав 7

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	0,466 г
Ацетат натрия	0,302 г
Глюкоза	50,0 г
Вода для инъекций, доведение объема до	1000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Chengdu Jinshan Chemical Test Co., Ltd.) добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение

II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали с получением раствора (2). Глюкозу (источник: Weifang Shengtai Medicine Co., Ltd.) взвешивали, добавляли к раствору (2), и перемешивали до осветления, и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, и затем осуществляли наполнение и укупоривание, и получали раствор для инъекций с составом 7.

Пример 9. Состав 8

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,2 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Duksan Pure Chemicals Co., Ltd. of Republic of Korea) и тригидрат ацетата натрия (источник: Duksan Pure Chemicals Co., Ltd. of Republic of Korea) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и после прохождения проверки получали раствор для инъекций с составом 8.

Пример 10. Состав 9

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и после прохождения проверки получали раствор для инъекций с составом 9.

Пример 11. Состав 10

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	5,00 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 10.

Раствор для инъекций с составом 8, полученный в примере 9, помещали в условия $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, и $\text{RH } 60\% \pm 5\%$, и $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$; измеряли показатели качества препарата через 3 месяца, и результаты показаны на таблице 9.

Таблица 9. Стабильность раствора для инъекций с составом 8

Условие	$2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$	25°C
Время	3 месяца	3 месяца
Свойства	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Значение pH	4,23	4,28
Общее содержание примесей (%)	0,291	0,317

Вывод: По сравнению с образцом в условиях $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ в течение 3 месяцев образец в условиях 25°C в течение 3 месяцев не продемонстрировал значительное отличие в различных показателях качества, что указывает на то, что стабильность раствора для инъекций с составом 8 являлась хорошей в пределах 3 месяцев.

Раствор для инъекций с составом 9, полученный в примере 10, помещали в условия $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и $\text{RH } 60\% \pm 5\%$; измеряли показатели качества препарата через 6 месяцев, и результаты показаны в таблице 10.

Таблица 10. Стабильность раствора для инъекций с составом 9

Время		0 месяцев	6 месяцев
Свойства		Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Значение pH		4,3	4,3
Цвет		Бесцветный	Бесцветный
Родственные примеси	Максимальное содержание отдельных примесей (%)	0,28	0,29
	Общее содержание примесей (%)	0,90	1,05
Содержание (%)		102,2	102,5

Вывод: По сравнению с образцом в месяц 0 образец в месяц 6 не продемонстрировал значительного изменения в различных показателях качества, что указывает на то, что раствор для инъекций с составом 9 обладает хорошей стабильностью.

Раствор для инъекций с составом 10, полученный в примере 11, помещали в условия $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и $\text{RH } 60\% \pm 5\%$; измеряли показатели качества препарата через 6 месяцев, и результаты показаны в таблице 11.

Таблица 11. Стабильность раствора для инъекций с составом 10

Время		0 месяцев	6 месяцев
Свойства		Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Значение pH		4,5	4,5
Цвет		Бесцветный	Бесцветный
Родственные примеси	Максимальное содержание отдельных примесей (%)	0,20	0,21
	Общее содержание примесей (%)	0,91	0,99
Содержание (%)		99,9	100,2

Вывод: По сравнению с образцом в месяц 0 образец в месяц 6 не продемонстрировал значительного изменения в различных показателях качества, что указывает на то, что образец, полученный в настоящем изобретении, обладает хорошей стабильностью.

Пример 12. Состав 11

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды

контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 11.

Пример 13. Состав 12

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	10,00 г
Ледяная уксусная кислота	13,98 г
Безводный ацетат натрия	5,46 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 90% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 12.

Пример 14. Состав 13

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	50,00 г
Ледяная уксусная кислота	46,6 г
Безводный ацетат натрия	18,2 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 90% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 13.

Пример 15. Состав 14

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Маннит	500 г
Динатрия эдетат	0,5 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Маннит (источник: Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., LTD.), ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan

Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.), ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и динатрия эдетат (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 14.

Пример 16. Состав 15

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	10,00 г
Маннит	500 г
Динатрия эдетат	0,5 г
Ледяная уксусная кислота	23,3 г
Безводный ацетат натрия	9,1 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Маннит (источник: Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., LTD.), ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.), ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и динатрия эдетат (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 15.

Пример 17. Состав 16

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	0,10 г
Маннит	500 г
Динатрия эдетат	0,5 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Маннит (источник: Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., LTD.), ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.), ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и динатрия эдетат (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 16.

Пример 18. Состав 17

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	2,00 г
Маннит	100 г
Динатрия эдетат	0,5 г
Ледяная уксусная кислота	9,32 г
Безводный ацетат натрия	3,64 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Маннит (источник: Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co., LTD.), ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.), ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и динатрия эдетат (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 17.

Пример 19. Состав 18

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Динатрия эдетат	0,5 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.), ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и динатрия эдетат (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 18.

Пример 20. Состав 19

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Динатрия эдетат	1,00 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.), ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и динатрия эдетат (источник: Hunan Erkang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 19.

Пример 21. Состав 20

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Трегалоза	200 г
Ледяная уксусная кислота	4,66 г
Безводный ацетат натрия	1,82 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm), ледяную уксусную кислоту (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) и

ацетат натрия (источник: Taishan Xinning Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 20.

Пример 22. Состав 21

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	5,00 г
Хлорид натрия	90,00 г
Фосфат натрия	31,20 г
Фосфорная кислота	Регулирование значения pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Хлорид натрия (источник: Tianjin Haiguang Pharmaceutical Co., Ltd.) и фосфат натрия (источник: Sichuan Xilong Chemical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления и регулировали фосфорной кислотой (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) до значения pH 3-5,5 с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 21.

Пример 23. Состав 22

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	5,00 г
Хлорид натрия	90,00 г
Бензоат натрия	10,00 г
Винная кислота	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Бензоат натрия (источник: Chengdu Huayi Pharmaceutical Excipient Manufacturing Co., Ltd.) и хлорид натрия (источник: Tianjin Haiguang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения. Добавляли подходящее количество винной кислоты для регулирования pH до 3-5,5 и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 22.

Пример 24. Состав 23

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Трегалоza	1000 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды

контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Reagent Factory) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления; добавляли подходящее количество гидроксида натрия (Sichuan Xilong Chemical Co., Ltd.) для регулирования pH до 3-5,5 и получали раствор (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 23.

Раствор для инъекций с составом 23, полученный в примере 24, помещали в условия 25°C $\pm$ 2°C и RH 60% $\pm$ 5%; измеряли показатели качества препарата через 1 месяц, и результаты показаны в таблице 12.

Таблица 12. Стабильность раствора для инъекций с составом 23

	0 месяцев	25°C, 1 месяц
Свойства	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Значение pH	4,22	4,53
Общее содержание примесей (%)	0,565	0,608

Вывод: По сравнению с образцом в месяц 0 образец в месяц 1 не продемонстрировал значительного изменения в различных показателях качества, что указывает на то, что раствор для инъекций с составом 23 обладает хорошей стабильностью.

Пример 25. Состав 24

Состав являлся следующим.

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Трегалоза	400 г
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Reagent Factory) отвешивали, добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании и затем перемешивали до растворения и осветления; добавляли подходящее количество гидроксида натрия (Sichuan Xilong Chemical Co., Ltd.) для регулирования pH до 3-5,5 и получали раствор (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 24.

Раствор для инъекций с составом 24, полученный в примере 25, помещали в условия 40°C ± 2°C и RH 75% ± 5%; измеряли показатели качества препарата через 15 дней, и результаты показаны в таблице 13.

Таблица 13. Стабильность раствора для инъекций с составом 24

Время	0 месяцев	40°C, 15 дней
Свойства	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Значение pH	4,20	4,20
Общее содержание примесей (%)	0,560	0,628

Вывод: По сравнению с образцом в месяц 0 образец в условиях 40°C в течение 15 дней не продемонстрировал значительное изменение в различных показателях качества, что указывает на то, что раствор для инъекций с составом 24 обладает хорошей стабильностью.

Пример 26. Состав 25

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали; подавали азот под поверхность жидкости в течение 20 мин. или больше и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Винную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Reagent Factory) взвешивали и перемешивали до растворения и осветления; добавляли подходящее количество гидроксида натрия (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) для регулирования pH до 3-5,5 и получали раствор (1). Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм и затем осуществляли наполнение и укупоривание; проводили обнаружение протечки и получали раствор для инъекций с составом 25.

Раствор для инъекций с составом 25, полученный в примере 26, помещали в условия $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и RH $60\% \pm 5\%$; измеряли показатели качества препарата через 13 дней, и результаты показаны в таблице 14.

Таблица 14. Стабильность раствора для инъекций с составом 25

	0 месяцев	25°C , 13 дней
Свойства	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Значение pH	4,18	4,20
Общее содержание примесей (%)	0,518	0,487

Вывод: По сравнению с образцом в месяц 0 образец в условиях 25°C в течение 13 дней не продемонстрировал значительное изменение в различных показателях качества, что указывает на то, что раствор для инъекций с составом 25 обладает хорошей стабильностью.

Стерильный лиофилизированный порошок для инъекций

Пример 27. Состав 26

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Трегалоза	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Reagent Factory) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) для регулирования значения Н до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Лиофилизированный образец с составом 26, полученный в примере 27, помещали в условия $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и $\text{RH } 60\% \pm 5\%$; измеряли показатели качества препарата через 6 месяцев, и результаты показаны в таблице 15.

Таблица 15. Стабильность лиофилизированного образца с составом 26

	0 месяцев	10 дней	3 месяца	6 месяцев
Свойства	Белое рыхлое твердое вещество	Белое рыхлое твердое вещество	Белое рыхлое твердое вещество	Белое рыхлое твердое вещество
Внешний вид восстановленно го раствора	Бесцветный прозрачный раствор	Бесцветный прозрачный раствор	Бесцветный прозрачный раствор	Бесцветный прозрачный раствор
pH восстановленно го раствора	4,15	4,17	\	4,20
Общее содержание примесей	0,614	0,577	0,621	0,629

Вывод: По сравнению с образцом в месяц 0 образец в месяц 6 не продемонстрировал значительного изменения в различных показателях качества, что указывает на то, что образец, полученный в настоящем изобретении, обладает хорошей стабильностью.

Пример 28. Состав 27

Вещества	Содержание
Соединение II	0,2 г
Трегалоza	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование рН до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения рН до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 29. Состав 28

Вещества	Содержание
Соединение II	5 г
Трегалоза	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование рН до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения рН до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 30. Состав 29

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Трегалоza	1000 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения pH до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 31. Состав 30

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Лактоза	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование рН до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Лактозу (источник: MEGGLE GmbH & Co. KG, Germany) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения рН до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 32. Состав 31

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Сахароза	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Сахарозу (источник: Merck, Germany) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения pH до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 33. Состав 32

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Гидроксипропил- β -циклодекстрин	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Гидроксипропил- β -циклодекстрин (источник: Roquette, France) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения pH до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 34. Состав 33

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Трегалоza	400 г
Винная кислота	45 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения pH до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 35. Состав 34

Вещества	Содержание
Соединение II	1,00 г
Трегалоza	400 г
Винная кислота	7,5 г
Гидроксид натрия	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения pH до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 36. Состав 35

Вещества	Содержание
Соединение II	10,00 г
Трегалоза	500 г
Фосфат натрия	78,01 г
Фосфорная кислота	Регулирование pH до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и фосфат натрия (источник: Sichuan Xilong Chemical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли фосфорную кислоту (источник: Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.) для регулирования значения Н до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Пример 37. Состав 36

Вещества	Содержание
Соединение II	0,1 г
Трегалоза	400 г
Винная кислота	15 г
Гидроксид натрия	Регулирование рН до 3-5,5
Вода для инъекций, доведение объема до	10000 мл

Воду для инъекций в объеме 95% от постоянного объема отмеряли и отбирали и температуру воды контролировали так, чтобы она составляла 30°C или меньше. Трегалозу (источник: Ron Pharm) и винную кислоту (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) отвешивали и добавляли к вышеуказанной воде для инъекций при перемешивании; применяли гидроксид натрия (источник: Hunan Er-kang Pharmaceutical Co., Ltd.) для регулирования значения рН до 3-5,5 и смесь перемешивали до растворения и осветления с получением раствора (1).

Соединение II взвешивали, добавляли к раствору (1) и перемешивали до полного растворения и достигали постоянного объема путем добавления воды.

После стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм проводили наполнение и укупоривание, где полученным раствором наполняли пенициллиновые флаконы объемом 3 мл в загрузочном количестве 1 мл/флакон, и флаконы частично закрывали пробками и помещали в лиофилизатор для предварительного замораживания.

Разделительные перегородки охлаждали до температуры -35°C или ниже, которую поддерживали в течение 1-2 ч.; затем камеру охлаждали до -50°C или ниже и вакуумировали до 20 Па или ниже; открывали клапан с ограниченной утечкой и температуру повышали до -5°C за 5 ч., которую поддерживали в течение еще 2 ч.; температуру повышали до 10°C за 4 ч., которую поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 0°C или выше; температуру повышали до 35°C за 3 ч., ее поддерживали до тех пор, пока температура препарата не достигала 25°C или выше; и затем клапан с ограниченной утечкой закрывали, и температуру поддерживали в течение 2 ч.

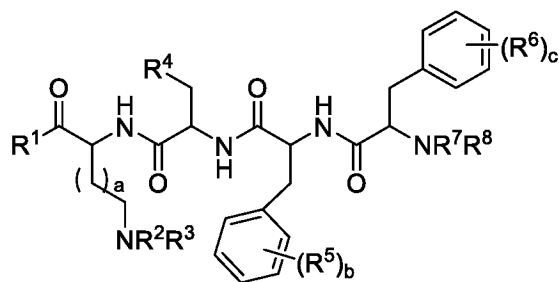
Проводили вакуумирование или загрузку азота и флаконы полностью закрывали пробками, извлекали из камеры и укупоривали.

Указанные выше варианты осуществления представляют собой только предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не предназначены

для ограничения настоящего изобретения. Специалистом в данной области техники также могут быть сделаны несколько улучшений, модификаций и эквивалентных замещений без отступления от принципов настоящего изобретения, и такие улучшения, модификации и эквивалентные замещения находятся в пределах объема защиты настоящего изобретения.

Формула изобретения

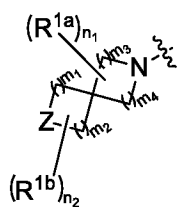
1. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), указанной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль и регулятор pH, где композиция характеризуется значением pH, составляющим 3-5,5,



(I)

(I),

где



R^1 выбран из $(R^{1a})_{n_1}$;

каждый из m_1 и m_2 независимо выбран из 1, 2, 3 или 4;

каждый из m_3 и m_4 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что m_3 и m_4 одновременно не равняются 0;

каждый из n_1 и n_2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

Z выбран из $CR^{z1}R^{z2}$ или NR^{z3} ;

каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_q-C(=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-(CH_2)_q-NR^{1e}R^{1f}$, $-(CH_2)_q-COOH$, $-(CH_2)_q-CONH_2$, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , $=O$, карбоксила, нитро, циано, amino, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S, и если гетероатом представляет собой S, гетероциклил может необязательно содержать S, $S=O$ или $S(=O)_2$;

каждый из R^{1e} и R^{1f} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкила, $-C(=O)O-(CH_2)_q-C_{3-8}$ карбоциклила или $-C(=O)O-(CH_2)_q-3-8$ -членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5

заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF₃, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

или R^{z1} и R^{z2} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-10-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где кольцо необязательно дополнительно замещено заместителем, выбранным из F, Cl, Br, I, OH, CF₃, циано, нитро, =O, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из F, CF₃, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF₃, нитро, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S;

R^{z3} независимо выбран из H, -C(=O)-C₁₋₆алкила, -C(=O)O-C₁₋₆алкила, -C(=O)-C₃₋₈карбоциклила, -C(=O)O-C₃₋₈карбоциклила, -C(=O)O-(3-8-членный-гетероциклил), -S(=O)_p-C₁₋₆алкила, -S(=O)_p-C₃₋₈карбоциклила, -S(=O)_p-(3-8-членный-гетероциклил), -C(=O)NR^{1g}R^{1h}, -S(=O)_p-NR¹ⁱR^{1j} или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF₃, нитро, циано, amino, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S;

каждый из R^{1g}, R^{1h}, R¹ⁱ и R^{1j} независимо выбран из H или C₁₋₆алкила;

или R^{1g} и R^{1h} вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 3-10-членное гетероциклическое кольцо, где кольцо необязательно дополнительно замещено заместителем, выбранным из F, Cl, Br, I, OH, CF₃, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила или -S(=O)_p-C₁₋₆алкила, и при этом гетероциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

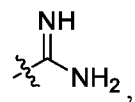
p выбран из 0, 1 или 2;

a выбран из 0, 1, 2 или 3;

R⁴ независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила или -(CH₂)_q-C₃₋₈карбоциклила, где алкил, алкенил, алкинил или карбоциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, NO₂, C₁₋₆алкила, C₁₋

6алкокси, C₂-6алкенила, C₂-6алкинила, C₃-8карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

каждый из R², R³, R⁷ и R⁸ независимо выбран из H, C₁-6алкила, -C(=O)O-C₁-4алкила, -C(=O)O-(CH₂)_q-C₃-8карбоциклила, -C(=O)O-(CH₂)_q-3-8-членного гетероциклила или



где алкил, карбоциклил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, CF₃, нитро, циано, C₁-6алкила, C₁-6алкокси, C₂-6алкенила, C₂-6алкинила, C₃-8карбоциклила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S;

b выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

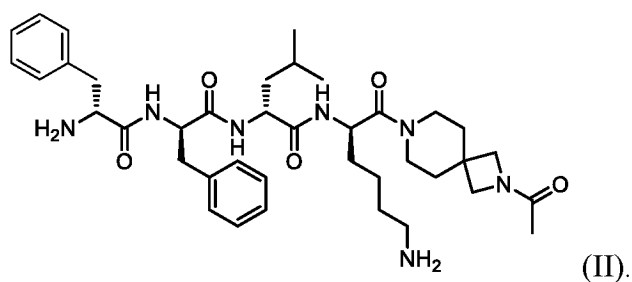
c выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо выбран из F, Cl, Br, I, CF₃, циано, нитро, C₁-4алкила, -OR^{5a}, -C(O)OR^{5b}, -SR^{5c}, -S(O)R^{5d}, -S(O)₂R^{5e} или -NR^{5f}R^{5g};

каждый из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f} и R^{5g} независимо выбран из H или C₁-4алкила;

или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, необязательно выбранные из N, O или S.

2. Композиция по п. 1, где соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (II):



3. Композиция по п. 1, где регулятор pH выбран из уксусной кислоты, фосфорной кислоты, винной кислоты, бензойной кислоты или буферных растворов, образованных из вышеуказанных кислот и их соответствующих солей.

4. Композиция по п. 3, где регулятор pH выбран из буферной системы уксусная кислота-ацетат натрия, буферной системы винная кислота-гидротартрат натрия или совместной буферной системы винная кислота-гидротартрат натрия-тартрат натрия.

5. Композиция по п. 4, где регулятор pH присутствует в концентрации 1 ммоль/л - 500 ммоль/л, предпочтительно 10 ммоль/л - 50 ммоль/л.

6. Композиция по любому из пп. 3-5, где винная кислота выбрана из D-винной кислоты, L-винной кислоты или их рацемата.

7. Композиция по п. 1, где соединение формулы (I) характеризуется соотношением вес/объем, вес/об., составляющим 0,001% - 1%, и предпочтительно вес/об., составляющим 0,002% - 0,05%.

8. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для инъекций или раствор для инъекций.

9. Композиция по п. 1, где композиция может дополнительно содержать стабилизатор.

10. Композиция по п. 9, где стабилизатор выбран из маннита, глюкозы или трегалозы.

11. Композиция по п. 1, где композиция может дополнительно содержать антиоксидант.

12. Композиция по п. 11, где антиоксидант выбран из динатрия эдетата или натрия кальция эдетата.

13. Композиция по п. 1, где композиция может дополнительно содержать регулятор изотоничности или антибактериальное средство.

14. Способ получения композиции по любому из пп. 1-13, при этом способ включает следующие стадии:

- (1) растворение ингредиентов, отличных от активного вещества, в воде для инъекций;
- (2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1), где активное вещество представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; и

(3) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

15. Способ получения композиции по любому из пп. 1-13, при этом способ включает следующие стадии:

(1) растворение регулятора pH, регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя в воде для инъекций;

(2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1); и

(3) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

16. Способ получения композиции по любому из пп. 1-13, при этом способ включает следующие стадии:

(1) растворение ингредиентов, отличных от активного вещества, в воде для инъекций;

(2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1), где активное вещество представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль;

(3) регулирование значения pH с помощью регулятора pH до значения в диапазоне 3,0-5,5 и

(4) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

17. Способ получения композиции по любому из пп. 1-13, при этом способ включает следующие стадии:

(1) растворение регулятора pH, регулятора изотоничности, антиоксиданта, стабилизатора, антибактериального средства и наполнителя в воде для инъекций;

(2) добавление активного вещества к раствору, полученному на стадии (1);

(3) регулирование значения pH с помощью регулятора pH до значения в диапазоне 3,0-5,5 и

(4) добавление воды до постоянного объема, проведение стерилизующей фильтрации через фильтр с размером пор 0,22 мкм, наполнение и укупоривание.

18. Способ по любому из пп. 14-17, дополнительно включающий стадию лиофилизации.

19. Способ по п. 18, где стадия лиофилизации включает:

(1) предварительное замораживание;

(2) охлаждение разделительных перегородок до -35°C или ниже и выдерживание в течение 1-2 ч.; затем охлаждение камеры до -50°C или ниже и вакуумирование до 20 Па или ниже; открывание клапана с ограниченной утечкой; повышение температуры до -5°C за 3-5 ч. и поддержание в течение еще 1-3 ч.; повышение температуры до 10°C за 2-4 ч. и поддержание до тех пор, пока температура препарата не достигнет 0°C или выше; повышение температуры до 35°C за 2-3 ч. и поддержание до тех пор, пока температура препарата не достигнет 25°C или выше, и затем закрывание клапана с ограниченной утечкой и поддержание температуры в течение 1-3 ч.; и

(3) вакуумирование или загрузка азота, полное закрывание пробкой и затем извлечение из камеры и укупоривание.

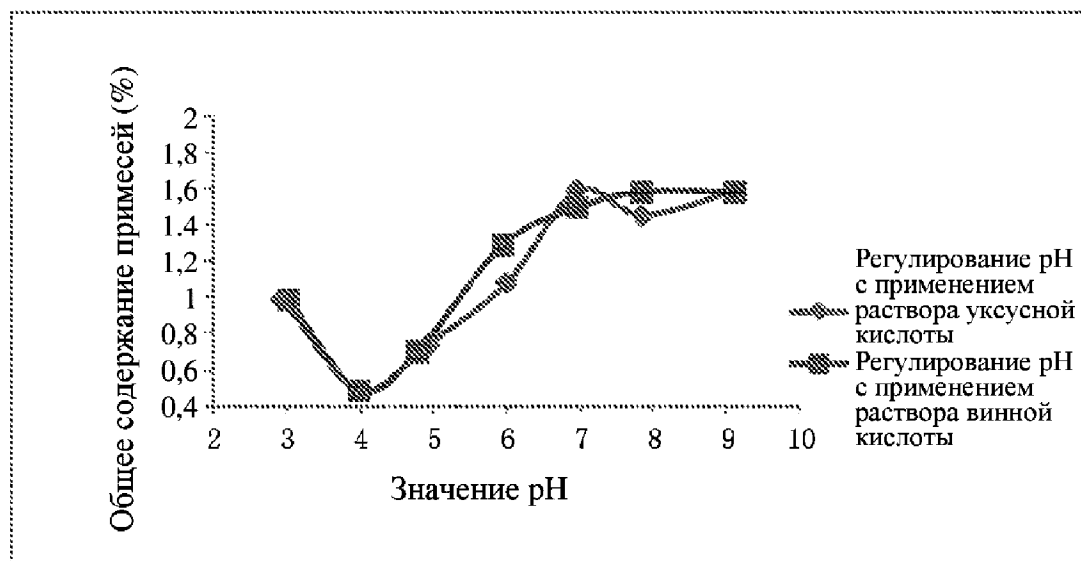
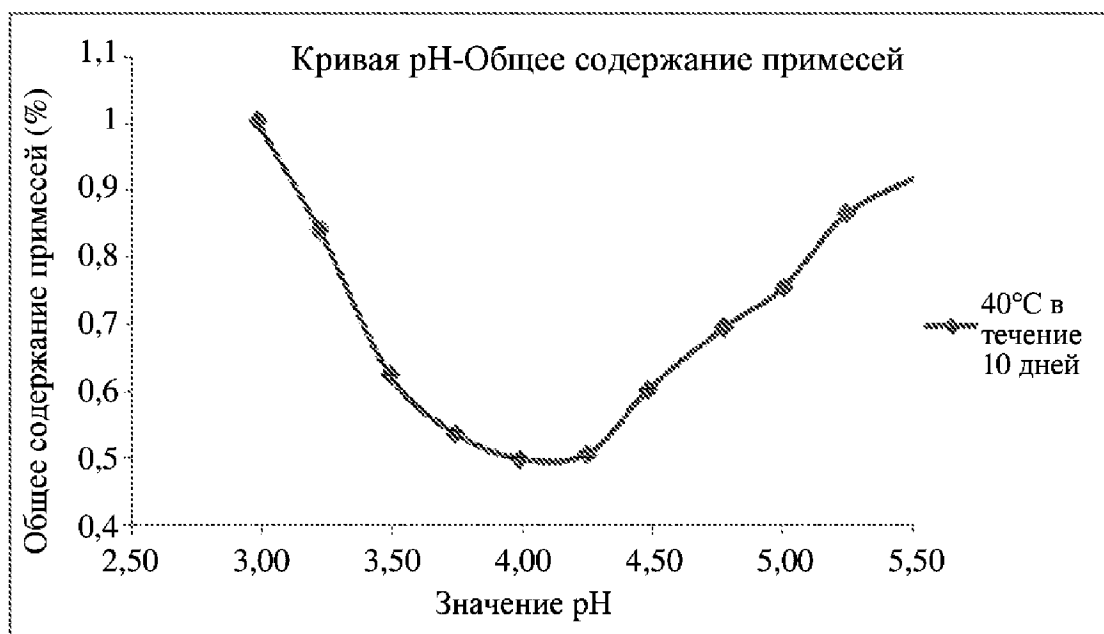
20. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, ассоциированного с каппа-опиоидными рецепторами, у млекопитающего, где способ включает введение композиции по любому из пп. 1-13.

21. Способ по п. 20, где заболевание или состояние, ассоциированное с каппа-опиоидными рецепторами, выбрано из группы, состоящей из боли, воспаления, зуда, отека, гипонатриемии, гипокалиемии, кишечной непроходимости, кашля и глаукомы.

22. Способ по п. 21, где боль выбрана из нейропатической боли, соматической боли, висцеральной боли и кожной боли.

23. Применение композиции по любому из пп. 1-13 в получении лекарственного препарата, направленного на заболевание или состояние, ассоциированное с каппа-опиоидными рецепторами, где заболевание или состояние, ассоциированное с каппа-опиоидными рецепторами, выбрано из боли, воспаления, зуда, отека, гипонатриемии, гипокалиемии, кишечной непроходимости, кашля и глаукомы.

24. Применение по п. 23, где боль выбрана из нейропатической боли, соматической боли, висцеральной боли и кожной боли.

**Фиг. 1****Фиг. 2**