

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292670** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.11.14

(51) Int. Cl. *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.22

(54) **СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ВЫСОКОЙ ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ, И ПОЛУЧЕННАЯ ИЗ НЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(31) PCT/CN2020/080477

(72) Изобретатель:

(32) 2020.03.20

Юй Чунси (US), Сюй Лина (CN)

(33) CN

(74) Представитель:

(86) PCT/CN2021/082173

Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2021/185382 2021.09.23

(71) Заявитель:

ТЕКФИЛДЗ ИНК. (US)

(57) В изобретении раскрыты фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно лекарственное средство с высокой проникающей способностью (HPD), которое содержит в своей молекуле по меньшей мере одну протонированную аминогруппу и способно проникать через один или большее количество биологических барьеров с высокими скоростями, способы повышения стабильности фармацевтических композиций и способы применения фармацевтических композиций для предупреждения, диагностирования и/или лечения патологического состояния или заболевания у людей, животных и растений.

A1

202292670

202292670

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575777EA/025

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ВЫСОКОЙ ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ, И ПОЛУЧЕННАЯ ИЗ НЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно лекарственное средство с высокой проникающей способностью (HPD), которое содержит в своей молекуле по меньшей мере одну протонированную аминогруппу и способно проникать через один или большее количество биологических барьеров с высокими скоростями, способам повышения стабильности фармацевтической композиции и способам применения фармацевтической композиции для предупреждения, диагностирования и/или лечения патологического состояния или заболевания у людей, животных и растений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Активные средства или лекарственные средства, которые эффективны *in vitro*, могут не быть эффективными *in vivo* вследствие трудности доставки *in vivo*, в частности, их ограниченной проникающей способности через один или большее количество биологических барьеров до поступления на участок воздействия, на котором проявляются заболевания *in vivo*, затем средства или лекарственные средства остаются в общем кровотоке в течение длительного времени и в печени, почках и других органах средства или лекарственные средства подвергаются метаболизму до попадания на участок воздействия, на котором проявляются заболевания.

В настоящее время многие лекарственные средства вводят системным путем, таким как пероральное или парентеральное введение, для попадания на участок воздействия для патологического состояния или заболевания. Поскольку для попадания на удаленные участки при систематическом введении требуются более высокие дозы лекарственных средств, лекарственные средства, доставляемые таким путем, могут вызвать побочные реакции.

Например, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAIDs) широко используют для лечения острых или хронических патологических состояний, когда проявляются боль и воспаление. Хотя NSAIDs всасываются в желудке и слизистой оболочке кишечника, пероральное введение обычно сопровождается побочными реакциями лекарственного средства, такими как желудочно-кишечные (GI) эффекты и почечные эффекты. Например, известно, что аспирин вызывает повреждение клеток слизистой оболочки желудка. Побочные эффекты NSAIDs представляются зависимыми от дозы и во многих случаях достаточно тяжелые и приводят к опасности диспепсии, гастродуоденального кровотечения, язвы желудка, гастрита, прободения язвы и даже смерти.

Желудочно-кишечные, кожные и другие биологические мембраны обладают липофильными барьерами. Большинство лекарственных средств, которые способны проникать через биологические мембраны со значительной скоростью, являются липофильными; однако желудочно-кишечный сок, кровеносная система и влага кожи в основном являются водой и липофильные агенты или лекарственные средства очень плохо растворяются в этих системах.

В предшествующих заявках на патенты (PCT/IB2006/052732, PCT/IB2006/052318, PCT/IB2006/052732, PCT/IB2006/052318, PCT/IB2006/052461, PCT/IB2006/052815, PCT/IB2006/052563, PCT/IB2006/052575, PCT/IB2006/053091, PCT/IB2006/053090, PCT/IB2006/053594, PCT/IB2006/052549, PCT/IB2006/053619, PCT/IB2006/054170, PCT/IB2006/054724, PCT/IB2006/053741, PCT/IB2007/050122, PCT/IB2007/050322, PCT/IB2007/052090, PCT/US2009/066884, PCT/CN2010/072561, PCT/CN2010/073743, PCT/CN2013/072693, PCT/CN2013/072728) заявитель раскрыл много композиций новых HPDs, которые являются липофильными и гидрофильными и могут растворяться в липиде и воде и проникать через липидные или водные барьеры.

Однако многие из этих новых HPDs не очень стабильны в водной среде и их нельзя хранить в течение долгого времени, которое необходимо для приемлемого срока годности фармацевтических продуктов. Поэтому необходимо улучшить стабильность HPDs или композиций, чтобы их можно было эффективно доставлять на участок воздействия патологического состояния (например, заболевания) для предупреждения, ослабления или лечения патологического состояния у биологического субъекта.

СОДЕРЖАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одним объектом настоящего изобретения является способ повышения стабильности фармацевтической композиции, которая содержит НРД и фармацевтически приемлемый носитель, способ включает: отдельную упаковку НРД и фармацевтически приемлемого носителя; и восстановление раствора фармацевтической композиции путем смешивания НРД с фармацевтически приемлемым носителем, когда пациент намерен его применять; отличающийся тем, что рН раствора для восстановления фармацевтической композиции поддерживают в диапазоне от примерно 2 до примерно 6.

В контексте настоящего изобретения НРД означает пролекарство, которое содержит в своей молекуле по меньшей мере одну протонированную аминогруппу и способно проникать через один или большее количество биологических барьеров с высокими скоростями, например, в 10 раз, в 50 раз, в 100 раз, в 200 раз, в 300 раз, в 500 раз или даже в 1000 раз более высокими, чем скорость проникновения соответствующего исходного лекарственного средства.

Является преимуществом, если НРД при введении пациенту содержит в своей молекуле одну или две протонированные аминогруппы.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемым носителем является водный носитель. Фармацевтически приемлемым носителем может быть вода, спирт, ацетон, или диметилсульфоксид (DMSO) или их смесь.

Предпочтительно, если фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор, содержащий 0-70 об.% этанола. Более предпочтительно, если фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор, содержащий 10-35 об.% этанола.

Является преимуществом, если фармацевтическую композицию наносят чрескожно в виде раствора для распыления.

В предпочтительном варианте осуществления способ, предлагаемый в настоящем изобретении, дополнительно включает стадию хранения восстановленного раствора в холодильнике при температуре, равной 2-8°C.

В способе, предлагаемом в настоящем изобретении, фармацевтическая композиция также может включать регулирующий pH и буферный реагент. В предпочтительном варианте осуществления НРД представляет собой пептид с высокой проникающей способностью и регулирующий pH и буферный реагент представляет собой соль натрия, калия, кальция, лития или магния органической кислоты. Предпочтительно, регулирующий pH и буферный реагент представляет собой соль натрия, калия или лития уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, бензойной кислоты, молочной кислоты, салициловой кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты или малеиновой кислоты.

Является преимуществом, если pH восстановленного раствора фармацевтической композиции равен 3-6, предпочтительно 3-5, более предпочтительно 3,5-4,5.

Является преимуществом, если концентрация НРД в восстановленном растворе равна 1%-30 мас.%, предпочтительно 1%-20 мас.%, более предпочтительно 3%-10 мас.%.

В предпочтительном варианте осуществления НРД выбрано из группы, состоящей из следующих: 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1H-инден-3-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1H-пиррол-2-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1H-пиррол-2-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетоксиацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.HCl, 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl и 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl. Является преимуществом, если концентрация НРД в восстановленном растворе равна 3-8 мас.%, pH восстановленного раствора равен 3-5 и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий

15-35 об.% этанола.

В другом предпочтительном варианте осуществления НРД выбрано из группы, состоящей из следующих: Н-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, Н-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl, Н-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, Н-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂.HCl и Н-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂.HCl. Является преимуществом, если концентрация НРД в восстановленном растворе равна 3-8 мас.%, рН восстановленного раствора равен 3-5, регулирующий рН и буферный реагент представляет собой ацетат натрия и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об.% этанола.

НРД, предлагаемое в настоящем изобретении, стабильно при комнатной температуре и может храниться в течение более 2 лет при поддержании в сухом состоянии. Способом, предлагаемым в настоящем изобретении, фармацевтическую композицию, содержащую НРД и фармацевтически приемлемый носитель при восстановлении в виде раствора можно хранить в течение разумного времени, например, более одного месяца или даже более двух месяцев.

Другим объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, полученные в рамках любых вариантов осуществления указанного выше способа.

Другим объектом настоящего изобретения являются способы применения фармацевтических композиций, раскрытых для предупреждения, диагностирования и/или лечения патологического состояния или заболевания у людей, животных и растений.

Другим объектом настоящего изобретения являются наборы для лечения, основанные на улучшенных способах и НРД композициях для обеспечения удобства введения и стабильности полученных фармацевтических композиций.

Другие объекты и преимущества настоящего изобретения будут лучше поняты из последующего подробного описания, примеров и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если лекарственное средство вводят в твердой, полужидкой форме или в форме суспензии, скорость всасывания часто контролируется тем, как частицы лекарственного средства растворяются в жидкости или влаге на месте введения (PDR Generics, 1996, second edition, Medical Economics, Montvale, New Jersey, pg 21). НРД, которые были раскрыты в предыдущих заявках на патенты, обладают двумя общими структурными особенностями: липофильным участком и гидрофильным участком, содержащим первичную, вторичную или третичную аминогруппу в протонированной форме. Они обладают очень высокой растворимостью в желудочном соке, кровеносной системе или влаге на коже и обладают высокой растворимостью в масле, что позволяет им легко проникать через биологические мембраны. Эти особенности делают приготовление НРДs намного более простым.

Чрескожные системы доставки не допускают прямое поступление в желудочно-кишечный тракт и инактивацию лекарственных средств, вызванную "пресистемным

метаболизмом" в желудочно-кишечном тракте и печени. Они могут обеспечить локальную доставку лекарственного средства в подходящих концентрациях на участок воздействия без системного воздействия. Fishman et al. (патент U.S. № 7052715) показали, что дополнительным затруднением, связанным с пероральными лекарственными средствами является то, что концентрации, создающиеся в кровотоке, должны быть значительными для эффективного лечения боли или воспаления на отдаленных участках. Эти концентрации часто намного больше, чем необходимые, если бы было можно точно направить средство на конкретный участок боли или поражения. При регулировании скорости высвобождения чрескожные системы доставки обеспечивают создание постоянно оптимальных концентраций в крови для увеличения эффективности и уменьшения побочных эффектов лекарственных средств.

HPDs могут находиться в форме пролекарств. Хорошее пролекарство должно быть способно легко высвобождать исходное лекарственное средство в плазме и/или в других органах/тканях. Очень хорошим линкером между функциональным звеном (исходное лекарственное средство) и транспортным (или переносящим) звеном (по меньшей мере с одной аминогруппой) является сложноэфирная связь, которая за короткое время может расщепиться в большинстве тканей. Прежде чем лекарственное средство сможет проникать через кожу, GI систему или другие биологические барьеры, его нужно растворить в каком-то растворителе, который не повреждает кожу, GI систему или другие биологические барьеры. Для перорального введения применим твердый препарат, поскольку GI система может удерживать лекарственное средство внутри и большое количество GI соков может растворить лекарственное средство, но пероральное введение обладает недостатком "пресистемного метаболизма" и 100% лекарственных средств/пролекарств проходят через GI систему и могут сильно повреждать GI систему. Для чрескожного введения лекарственное средство следует растворить или суспендировать в какой-то среде. Большинство органических растворителей повреждает кожу и вода является наилучшим растворителем для местного и чрескожного введения. Гидролиз сложного эфира в воде могут ускорить кислоты и основания, и сильно кислая и щелочная среда повреждает кожу или другие биологические барьеры. Поскольку аминогруппа в транспортном звене является основной и способствует гидролизу сложноэфирной связи, большая часть аминогрупп должна находиться в протонированной форме.

Одним объектом настоящего изобретения является способ повышения стабильности фармацевтической композиции, которая содержит лекарственное вещество с высокой проникающей способностью и фармацевтически приемлемый носитель, способ включает:

упаковку лекарственного вещества с высокой проникающей способностью и фармацевтически приемлемого носителя в отдельные контейнеры; и

восстановление раствора фармацевтической композиции путем смешивания лекарственного вещества с высокой проникающей способностью с фармацевтически

приемлемым носителем до введения нуждающемуся в нем пациенту;

отличающийся тем, что рН раствора для восстановления фармацевтической композиции поддерживают в диапазоне от 2 до 6.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если лекарственное вещество с высокой проникающей способностью при введении пациенту содержит в своей молекуле одну или две протонированные аминогруппы.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если фармацевтически приемлемым носителем является водный носитель.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если фармацевтически приемлемым носителем является вода, спирт, ацетон, DMSO или их смесь.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор, содержащий 0-70 об.% этанола.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор, содержащий 10-35 об.% этанола.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если восстановленный раствор наносят чрескожно в виде раствора для распыления.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если способы дополнительно включают хранение восстановленного раствора в холодильнике при температуре, равной 2-8°C.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если фармацевтическая композиция дополнительно включает регулирующий рН и буферный реагент в фармацевтически приемлемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если лекарственное средство с высокой проникающей способностью представляет собой пептид с высокой проникающей способностью; и регулирующий рН и буферный реагент представляет собой соль натрия, калия, кальция, лития или магния органической кислоты.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если регулирующий рН и буферный реагент представляет собой соль натрия, калия или лития органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из следующих: уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, валериановая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, салициловая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, янтарная кислота и малеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления рН восстановленного раствора фармацевтической композиции находится в диапазоне от 3 до 6.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если рН восстановленного раствора фармацевтической композиции находится в диапазоне от 3 до 5.

В некоторых вариантах осуществления иногда более предпочтительно, если рН восстановленного раствора фармацевтической композиции равен 3,5-4,5.

В некоторых вариантах осуществления концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе находится в диапазоне 1%-30 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе находится в диапазоне 1%-20 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления иногда более предпочтительно, если концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе находится в диапазоне 3%-10 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное вещество с высокой проникающей способностью выбрано из группы, состоящей из следующих: 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1Н-инден-3-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-2-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетоксиацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1Н-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.HCl, 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl и 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе равна 3-8 мас. %, рН восстановленного раствора равен 3-5, и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об. % этанола.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство с высокой проникающей способностью выбрано из группы, состоящей из следующих: H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl, H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂.HCl и H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂.HCl.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если

концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе равна 3-8%, рН восстановленного раствора равен 3-5, регулирующий рН и буферный реагент представляет собой ацетат натрия и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об.% этанола.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, полученная в любом варианте осуществления раскрытых способов.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, полученной в любом варианте осуществления раскрытых способов.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если фармацевтическая композиция представляет собой свежеприготовленный восстановленный раствор, полученный путем смешивания лекарственного вещества с высокой проникающей способностью с фармацевтически приемлемым носителем из отдельных контейнеров, в соответствии с любым вариантом осуществления раскрытых способов.

Другим объектом настоящего изобретения является набор для лечения, включающий: лекарственное вещество с высокой проникающей способностью в первом контейнере, фармацевтически приемлемый носитель во втором контейнере и регулирующий рН и буферный реагент в первом контейнере, втором контейнере или отдельном третьем контейнере, где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью содержит одну или две протонированные аминогруппы, и где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью, фармацевтически приемлемый носитель и регулирующий рН и буферный реагент можно смешать с получением восстановленного раствора, готового для введения нуждающемуся в нем субъекту.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если восстановленный раствор обладает рН в диапазоне от 2 до 6 и стабилен при хранении при температуре в диапазоне 2-20°C в течение периода времени до введения нуждающемуся в нем субъекту.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если лекарственное вещество с высокой проникающей способностью выбрано из группы, состоящей из следующих: 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-2-(п-изобутилфенил)пропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метиле]-1Н-инден-3-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-

нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетокси)ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.HCl, 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl, H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl, H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂.HCl и H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂.HCl; и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь алифатического C₁-C₆ спирта и воды.

В некоторых вариантах осуществления иногда предпочтительно, если концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе равна 3-8%, pH восстановленного раствора равен 3-5, регулирующий pH и буферный реагент представляет собой ацетат натрия и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об.% этанола.

Другим объектом настоящего изобретения является лечение заболевания или нарушения у субъекта с использованием наборов для лечения, полученных в соответствии с любым вариантом осуществления раскрытых способов. Такие наборы для лечения можно использовать для введения фармацевтической композиции субъекту работником здравоохранения или для самостоятельного введения субъектом, что возможно.

Заболевание или нарушение, которое можно лечить с помощью фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, может представлять собой любое заболевание или нарушение, для которого лекарственное вещество с высокой проникающей способностью может обеспечить желательные терапевтические эффекты с преимуществами высокой скорости проникновения через некоторые биологические барьеры. Некоторые неограничивающие примеры заболеваний или нарушений приведены в настоящем изобретении и они все входят в объем настоящего изобретения.

Другим объектом настоящего изобретения является способ применения композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции для лечения патологического состояния у биологического субъекта. Способ включает введение фармацевтической композиции биологическому субъекту.

Некоторые примеры патологических состояний, которые можно лечить способом, включают патологические состояния, которые можно лечить исходным лекарственным средством НРД. Например, без наложения ограничений, удар, артрит, депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мигрень, сексуальная дисфункция, сепсис,

резистентные к лекарственным средствам бактериальные инфекции, эпилепсия, диабет, псориаз, красная волчанка, язвенный энтерит, астма, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, зуд и слизисто-водянистые выделения из носа.

Одно или большее количество HPDs или содержащих их фармацевтических композиций можно вводить биологическому субъекту любым путем введения, известным в данной области техники, включая без наложения ограничений, пероральное, энтеральное, буккальное, назальное, местное, ректальное, вагинальное, аэрозольное, чрескожное, кожное, чрескожное, кожное, офтальмологическое, легочное, подкожное и/или парентеральное введение. Фармацевтические композиции можно вводить в виде множества разовых дозированных форм в зависимости от методики введения.

Парентеральное введение означает путь введения, который обычно относится к инъекции и включает, но не ограничивается только ими внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутриоболочечную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, внутрипозвоночную и/или надчрепную инъекцию и/или вливание.

Одно или большее количество HPDs или содержащих его фармацевтических композиций можно давать субъекту в виде составов или препаратов, пригодных для каждого пути введения. Препараты, применимые в способах, предлагаемых в настоящем изобретении, включают одно или большее количество HPDs, один или большее количество его фармацевтически приемлемых носителей, и необязательно другие терапевтические ингредиенты. Препараты с удобством можно использовать в разовой дозированной форме и можно получить по любой методике, хорошо известной в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалом носителя с получением разовой дозированной формы, меняется в зависимости от субъекта, подвергающегося лечению, и конкретного пути введения. Количество HPD, которое можно объединить с материалом носителя с получением фармацевтически эффективной дозы, обычно является таким, как количество HPD, которое обеспечивает терапевтический эффект.

Способы получения этих препаратов или композиций включают стадию приведения HPD в ассоциацию с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и необязательно с одним или большим количеством вспомогательных ингредиентов. Обычно препараты получают путем равномерного и тщательного приведения HPD в ассоциацию с жидкими носителями.

Жидкие дозированные формы для перорального, чрескожного или местного введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к HPD жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и

эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые, окрашивающие, ароматизирующие и консервирующие агенты.

Суспензии в дополнение к НРД могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовая камедь и их смеси.

Препараты для местного или чрескожного или эпидермального или кожного введения композиции НРД включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, примочки, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активный компонент можно смешать при стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. Мази, пасты, кремы и гели в дополнение к НРД композиции могут содержать инертные наполнители, такие как животные и растительные жиры, масла, воска, парафины, крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси. Порошки и спреи в дополнение к НРД композиции могут содержать инертные наполнители, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразные полиамиды или смеси этих веществ. Спреи дополнительно могут содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан. Наилучшими препаратами для местного или чрескожного введения являются чистая вода, раствор, водный раствор, этанол и водный раствор, и изопропанол и водный раствор.

Чрескожные пластыри также можно использовать для доставки НРД композиций на целевой участок. Такие препараты можно получить растворением или диспергированием средства в надлежащей среде. Усилители всасывания также можно использовать для увеличения потока НРД композиций через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или диспергированием НРД композиций в полимерной матрице или геле.

Препараты, пригодные для парентерального введения, содержат НРД в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий, или стерильных порошков, которые непосредственно перед использованием можно восстановить в стерильные растворы или дисперсии для инъекции, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые

делают препарат изотоническим с кровью реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в препаратах, пригодных для парентерального введения, включают воду, этанол, полиолы (например, такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекции, такие как этилолеат. Надлежащую сыпучесть можно поддерживать, например, путем использования материалов для покрытий, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ.

Препараты, пригодные для парентерального введения также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечить путем включения разных антибактериальных и фунгицидных агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательно включить в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание фармацевтической формы для инъекции можно обеспечить путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Формы депо для инъекции получают путем приготовления матриц с микрокапсулами НРД или в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения количества НРД к количеству полимера и природы конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Препараты депо для инъекции также получают путем включения НРД в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество НРДs или содержащих их фармацевтических композиций доставляются на участок воздействия в терапевтически эффективной Дозе. Как известно в области фармакологии, точное количество фармацевтически эффективной дозы НРД, которое дает наиболее эффективные результаты с точки зрения эффективности лечения данного пациента зависит, например, от активности, конкретной природы, фармакокинетики, фармакодинамики и биологической доступности конкретного НРД, физиологического состояния субъекта (включая расу, возраст, пол, массу, диету, тип и стадию заболевания, общее физическое состояние, восприимчивость к данной дозе и типу лекарственного средства), природа фармацевтически приемлемого носителя в препарате, использующиеся путь и частота введения и тяжесть патологического состояния, подвергающегося лечению, или предрасположенность к нему. Однако указанные выше руководства можно использовать в качестве основы для тонкого регулирования лечения, например,

определения оптимальной дозы для введения, для которого требуется проведение не более, чем стандартного исследования, включающего мониторинг субъекта и подбор дозы. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20.sup.th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000).

В некоторых вариантах осуществления комбинацию одного или большего количества НРД и/или других лекарственных средств вводят субъекту для желательного применения (например, лечения, скрининга и т. п.).

При введении комбинации из множества лекарственных средств (например, одного или большего количества НРД и/или других лекарственных средств) субъекту, каждое лекарственное средство можно использовать отдельно или одно или большее количество лекарственных средств можно использовать одновременно в виде отдельных лекарственных средств (например, распыление двух или большего количества лекарственных средств в основном в одно и то же время без смешивания лекарственных средств перед распылением), или одно или большее количество лекарственных средств можно смешать перед введением субъекту, или использовать любую комбинацию указанных выше методик введения. Лекарственные средства можно использовать в любом возможном порядке.

В некоторых вариантах осуществления, поскольку НРД, предлагаемое в настоящем изобретении, способно преодолевать один или большее количество биологических барьеров, НРД можно вводить локально (например, местно или чрескожно), чтобы достичь положения, в котором имеется патологическое состояние, без необходимости систематического введения (например, перорального или парентерального введения). Локальное введение и проникновение НРД позволяет НРД обеспечить такой же уровень локальной концентрации средства или лекарственного средства при намного меньшем количестве или дозе НРД в композиции, как при систематическом введении исходного средства или лекарственного средства; альтернативно, более высокий уровень локальной концентрации, который может не обеспечиться при систематическом введении, или, если возможно, требует значительно большей дозы средства при систематическом введении. Высокая локальная концентрация НРД или его исходного средства при расщеплении обеспечивает более эффективное или более быстрое лечение патологического состояния, чем при систематической доставке исходного средства, и лечение новых патологических состояний, которые ранее было невозможно лечить или наблюдать. Локальное введение НРД может позволить биологическому субъекту уменьшить неЯвляется преимуществом воздействие от системного введения, например, побочные реакции, связанные с систематическим воздействием средства, желудочно-кишечные/почечные эффекты. Кроме того, локальное введение может позволить НРД пересечь множество биологических барьеров и воздействовать систематически с помощью, например, общего кровотока и тем самым исключить необходимость систематического введения (например, инъекции) и избежать боли, связанной с парентеральной инъекцией.

В некоторых вариантах осуществления НРД или фармацевтическую композицию,

предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить систематически (например, перорально, чрескожно или парентерально). НРД или активное средство (например, лекарственное средство или метаболит) НРД может поступать в общий кровоток быстрее, чем исходное средство и быстрее поступать на участок патологического состояния. Кроме того, НРД может пересекать биологический барьер (например, гематоэнцефалический барьер и гематомолочный барьер), который не пересекается, если исходное средство вводят отдельно, и таким образом образовать новое лечение патологических состояний, которые ранее было невозможно лечить или наблюдать.

В другом варианте осуществления этого объекта полученный жидкий препарат представляет собой препарат по любому из вариантов осуществления, описанному в настоящем изобретении, или любой их комбинации.

Если термин "примерно" используется перед параметром, таким как рН, концентрация и т. п., он показывает, что параметр может меняться на $\pm 10\%$, иногда предпочтительно на $\pm 5\%$, и иногда более предпочтительно на $\pm 2\%$. Как должен понимать специалист в данной области техники, если параметр не является критически важным, его значение часто приводится только для иллюстрации, а не для ограничения.

Термины в единственном числе при использовании в настоящем изобретении указывают термины в единственном и множественном числе.

Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает излечение, облегчение, подавление или предупреждение. Термин "лечить" при использовании в настоящем изобретении означает излечивать, облегчать, подавлять или предупреждать. Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает излечение, облегчение, подавление или предупреждение.

Термин "биологический субъект" или "субъект" при использовании в настоящем изобретении означает орган, группу органов, которая действует совместно для решения некоторой задачи, организм или группу организмов. Термин "организм" при использовании в настоящем изобретении означает набор молекул, которые функционируют, как более или менее стабильное целое и обладает способностью жить, такой как животное, растение, гриб или микроорганизм.

Термин "животное" при использовании в настоящем изобретении означает эукариотный организм, характеризующийся произвольным движением. Примеры животных включают, без наложения ограничений, позвоночных (например, люди, млекопитающие, птицы, рептилии, амфибии, рыбы, мешкожаберные и бесчерепные), оболочники (например, талиацеи, аппендикулярии, сорберацеи и асцидовые), членистые (например, насекомые, многоножки, malacopoda, паукообразные, многоколенчатые, бедроротые, ракообразные и аннелиды), гехиры (anarthropoda) и гельминты (например, коловратки). Предпочтительно, если субъектом является человек или млекопитающее животное, такое как кошки, собаки, лошади, обезьяны и т. п.

Термин "растение" при использовании в настоящем изобретении означает организмы, относящиеся к царству растений. Примеры растения включают, без наложения

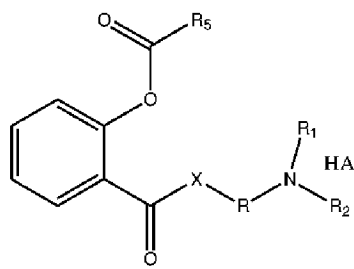
ограничений, семенные растения, моховидные, папоротники и союзники папоротников. Примеры семенных растений включают, без наложения ограничений, саговые, гинкго, хвойные, гнетовидные, покрытосеменные. Примеры моховидных включают, без наложения ограничений, печеночники, роголистники и мхи. Примеры папоротников включают, без наложения ограничений, уховниковые (например, adders-tongues, гроздовники и гроздовник простой), мараттиевые и имеющие спорангии папоротники. Примеры союзников папоротников включают, без наложения ограничений, плауновые (например, плауны, плаунковые и полушники), псилотовые (например, плауновидные и псилоты) и хвощовые (например, хвощи).

Термин "гриб" при использовании в настоящем изобретении означает эукариотный организм, который является представителем царства грибов. Примеры грибов включают, без наложения ограничений, хитридиевые грибы, бластокладиевые, неокаллимастиговые, зигомицеты, гломеромицеты, аскомицеты и базидиомицеты.

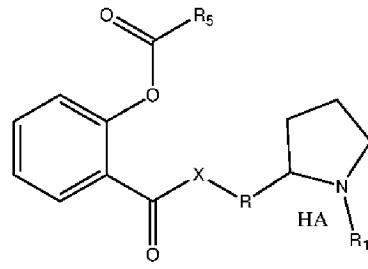
Термин "микроорганизм" при использовании в настоящем изобретении означает организм, который является микроскопическим (например, длиной порядка микрометра). Примеры микроорганизмов включают, без наложения ограничений, бактерии, грибы, археи, протисты и микроскопические растения (например, зеленые водоросли) и микроскопические животные (например, планктон, настоящие планарии и амебы).

I. Примеры HPDs

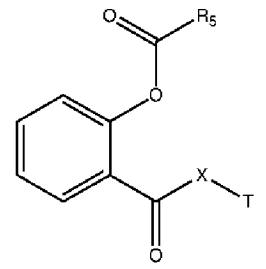
Некоторые примеры структур проникающих через высокий биологический барьер (кожный, гематоэнцефалический барьер, гематомолочный барьер и другие биологические барьеры) лекарственных средств являются следующими:



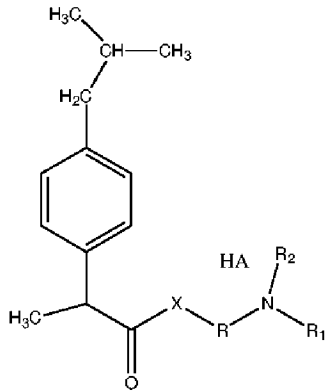
Структура 1



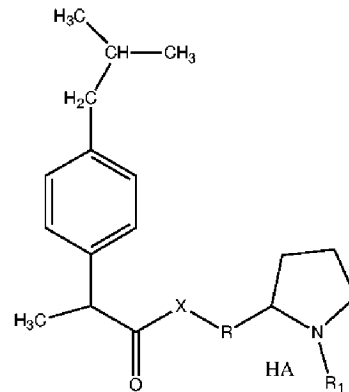
Структура 2



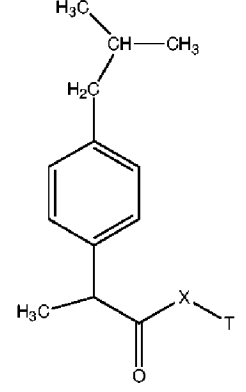
Структура 3



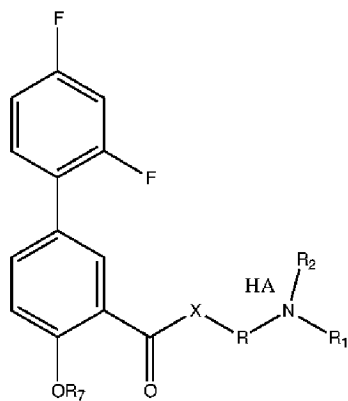
Структура 4



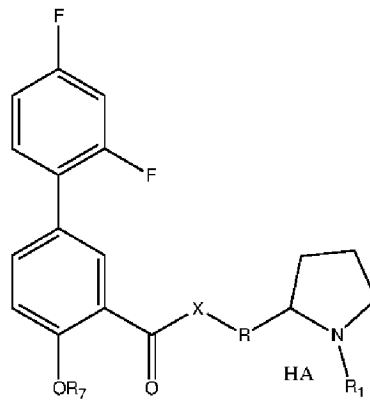
Структура 5



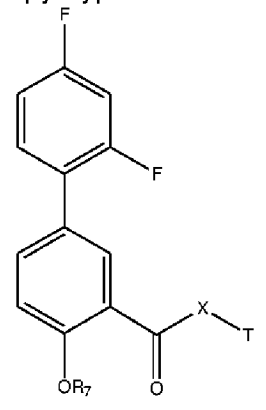
Структура 6



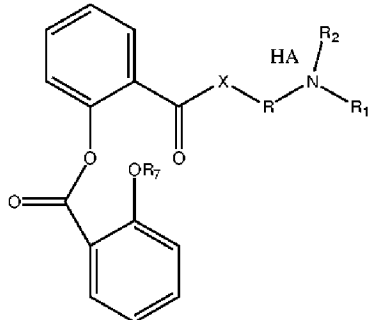
Структура 7



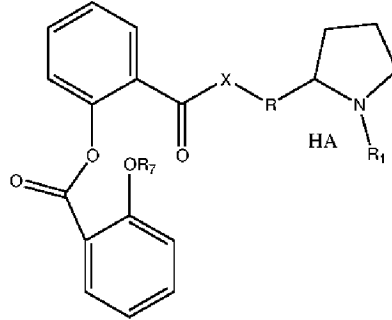
Структура 8



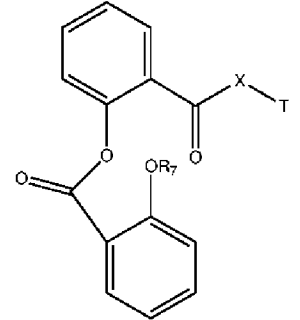
Структура 9



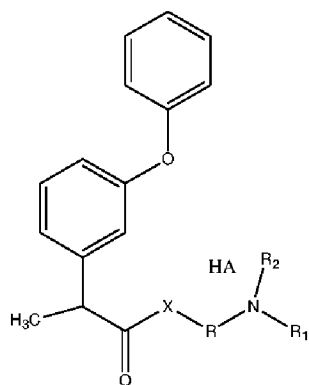
Структура 10



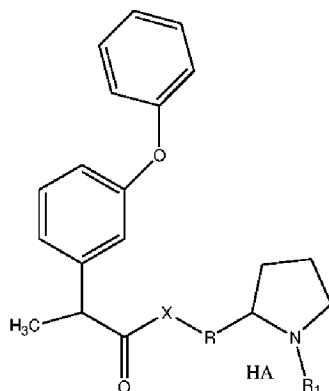
Структура 11



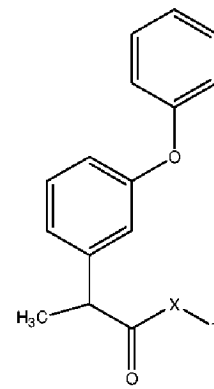
Структура 12



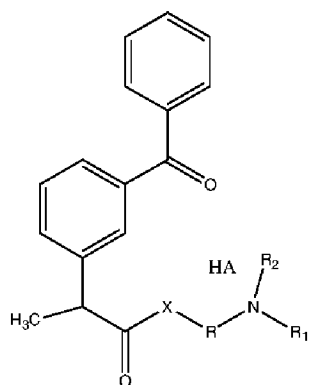
Структура 13



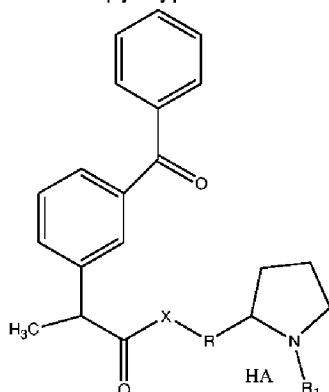
Структура 14



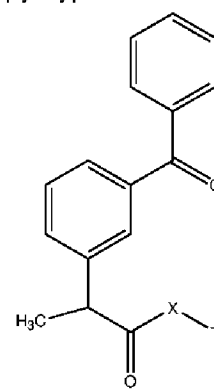
Структура 15



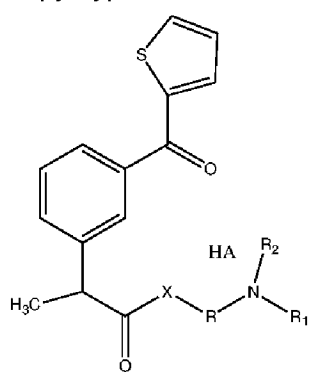
Структура 16



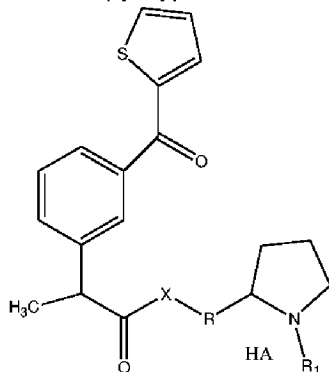
Структура 17



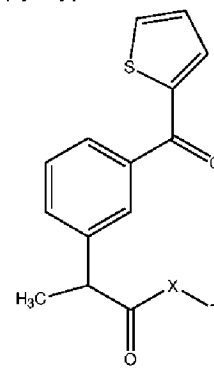
Структура 18



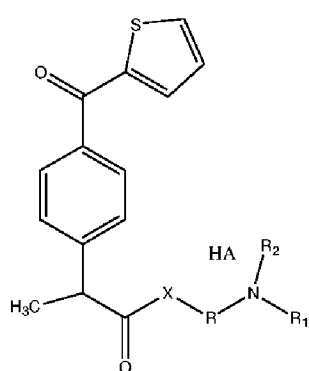
Структура 19



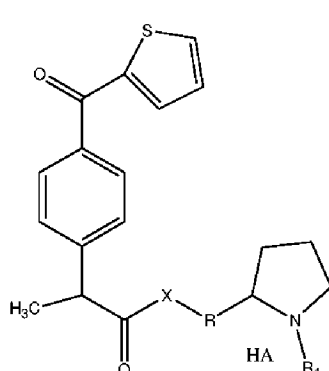
Структура 20



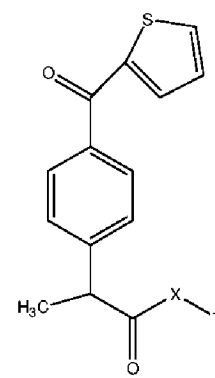
Структура 21



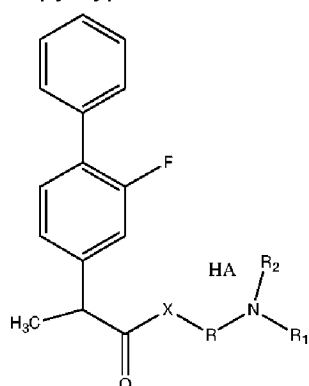
Структура 22



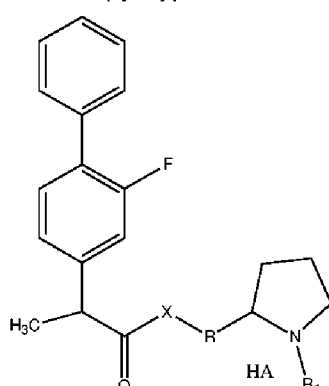
Структура 23



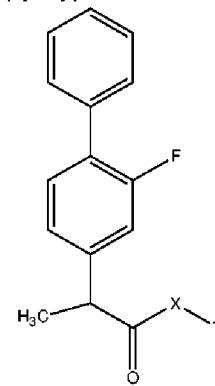
Структура 24



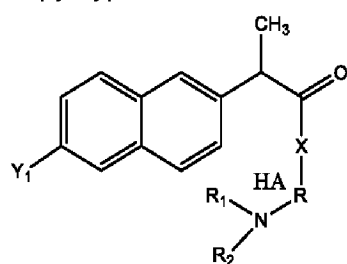
Структура 25



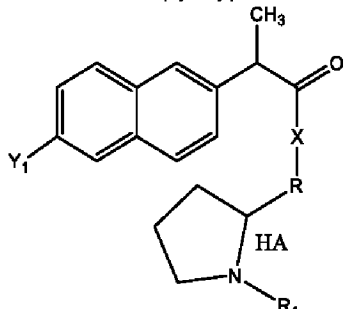
Структура 26



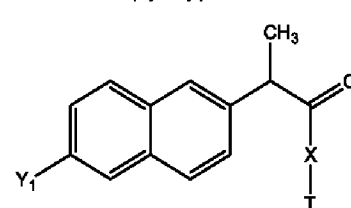
Структура 27



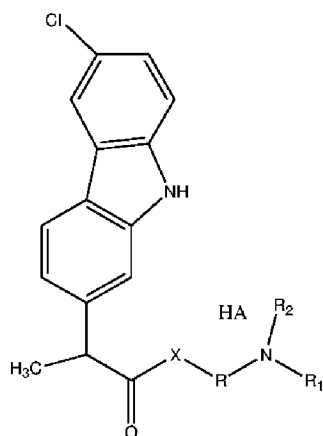
Структура 28



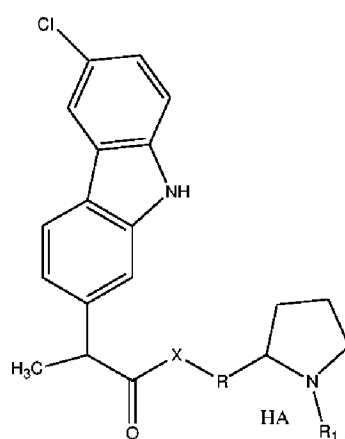
Структура 29



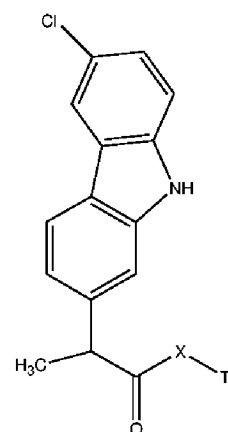
Структура 30



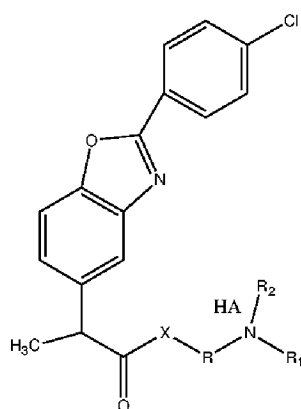
Структура 31



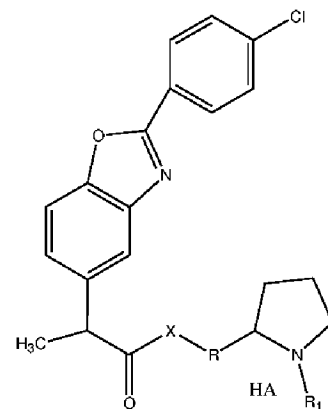
Структура 32



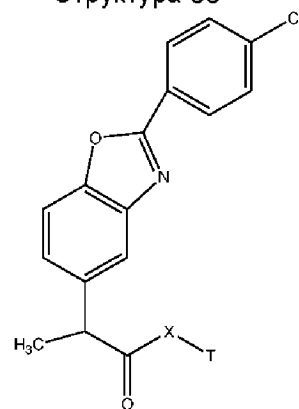
Структура 33



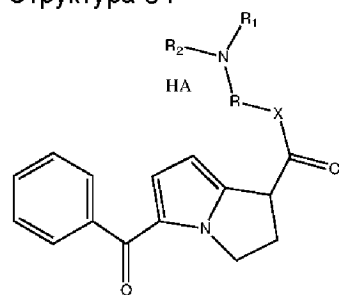
Структура 34



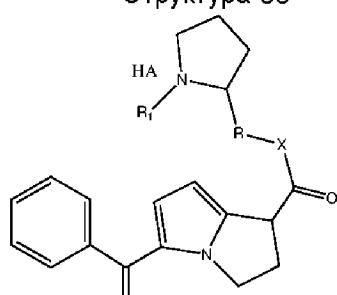
Структура 35



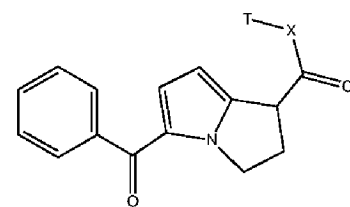
Структура 36



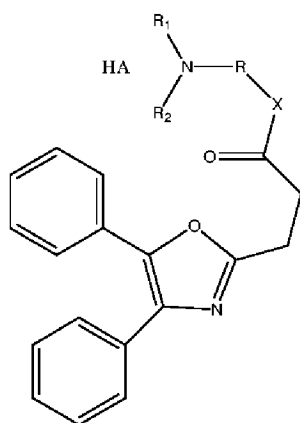
Структура 37



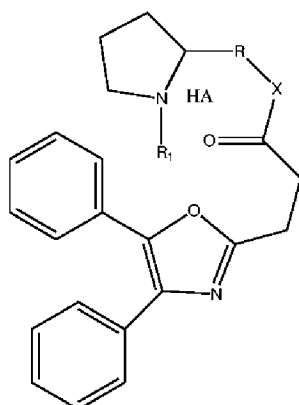
Структура 38



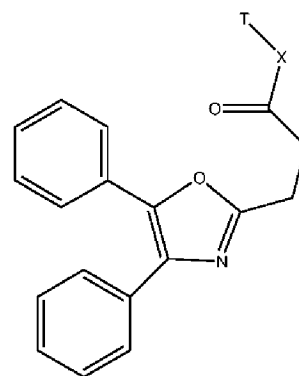
Структура 39



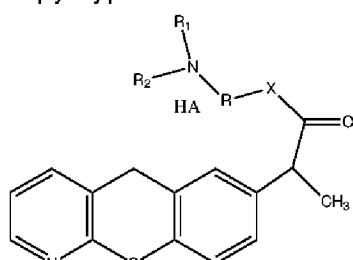
Структура 40



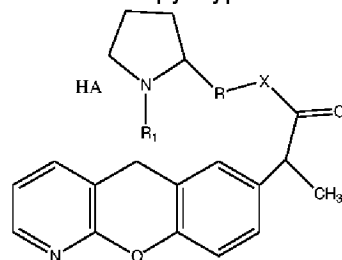
Структура 41



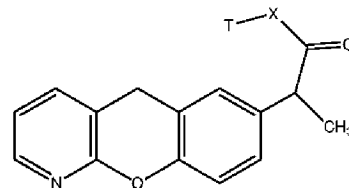
Структура 42



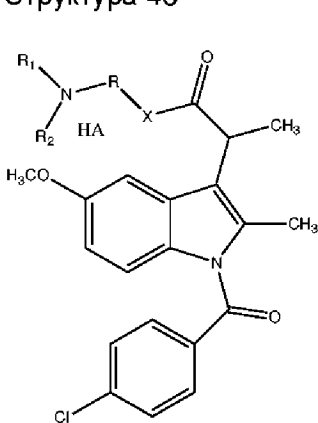
Структура 43



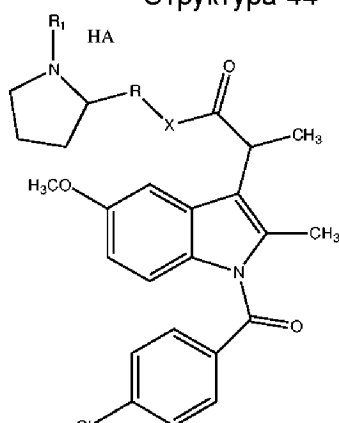
Структура 44



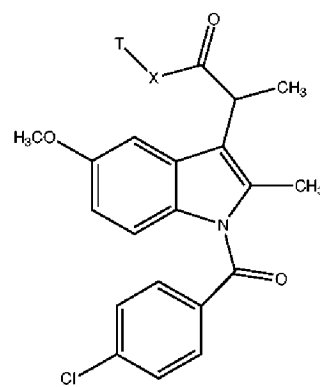
Структура 45



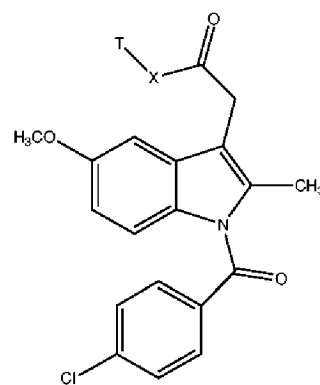
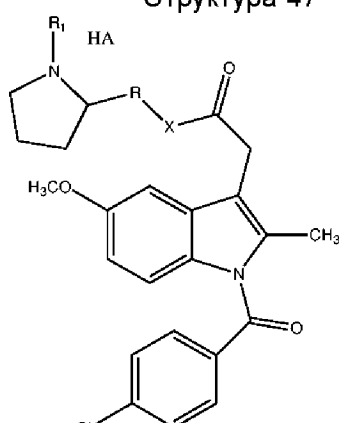
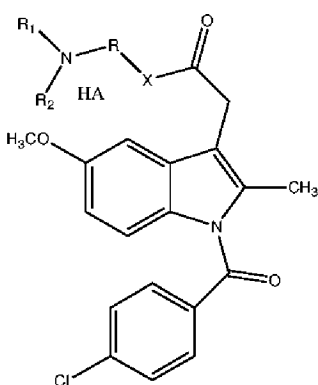
Структура 46



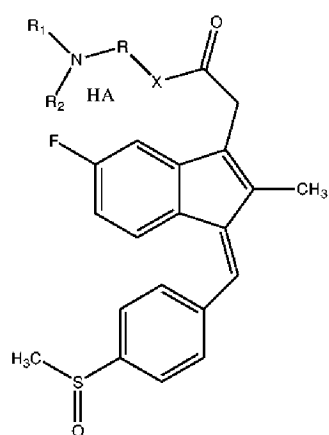
Структура 47



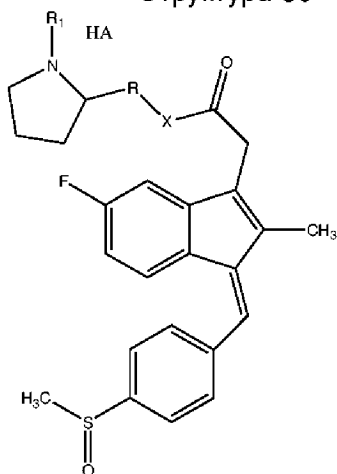
Структура 48



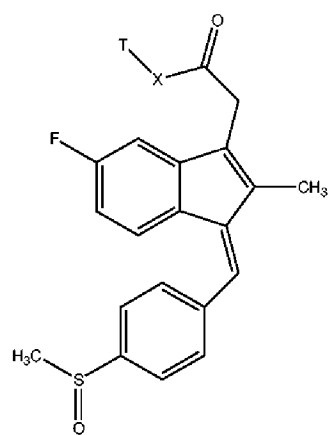
Структура 49



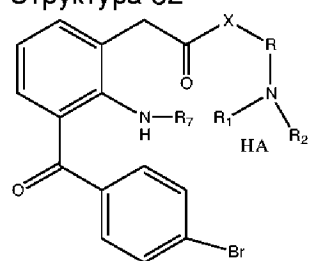
Структура 50



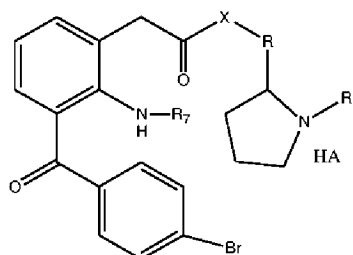
Структура 51



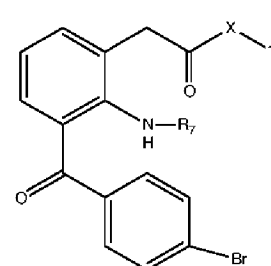
Структура 52



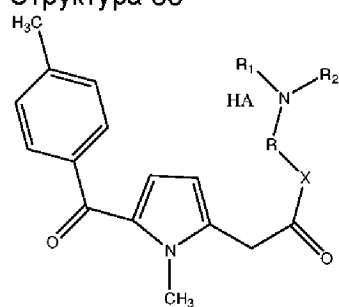
Структура 53



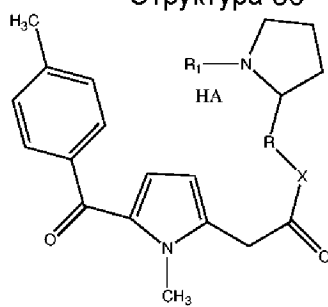
Структура 54



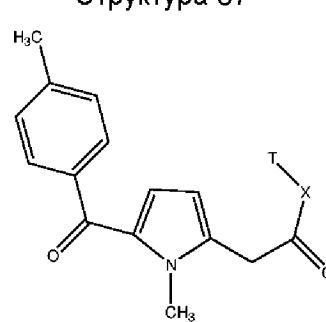
Структура 55



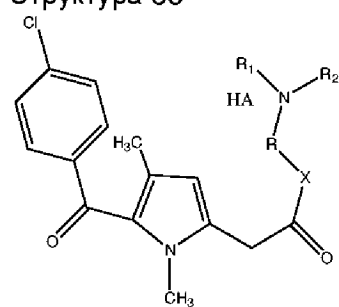
Структура 56



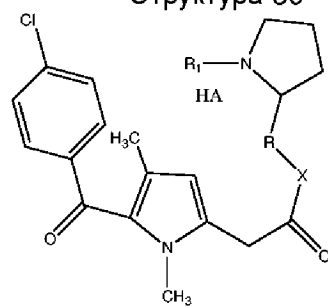
Структура 57



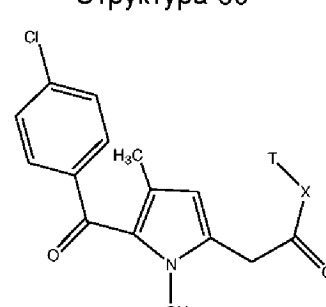
Структура 58



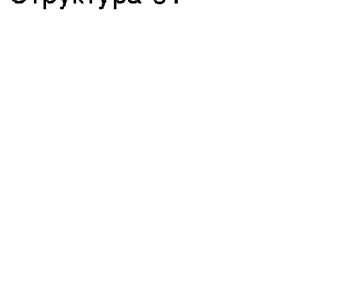
Структура 59



Структура 60



Структура 61

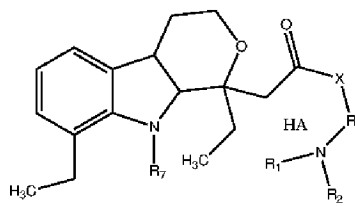


Структура 62

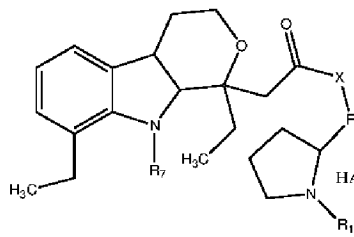


Структура 63

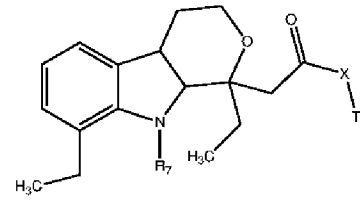




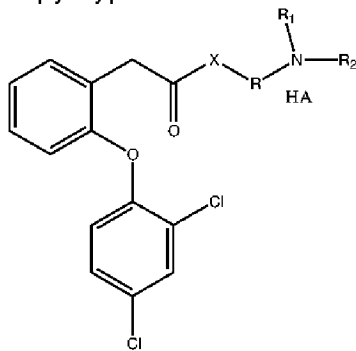
Структура 64



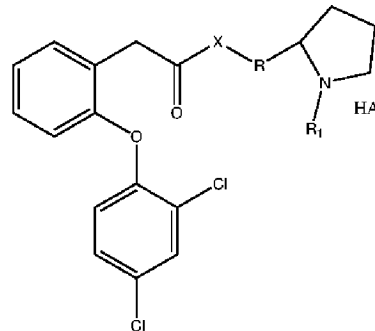
Структура 65



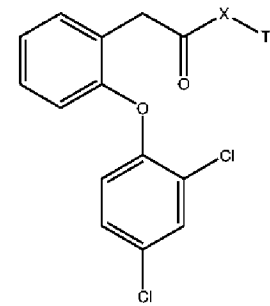
Структура 66



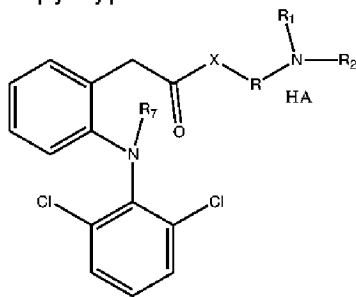
Структура 67



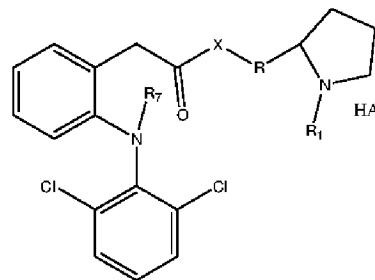
Структура 68



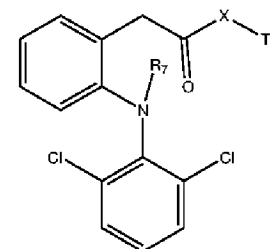
Структура 69



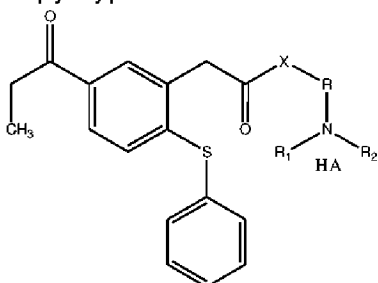
Структура 70



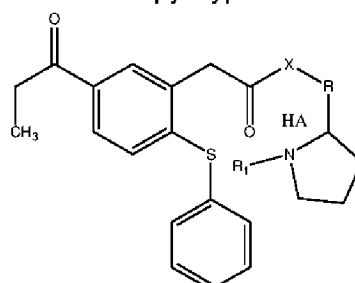
Структура 71



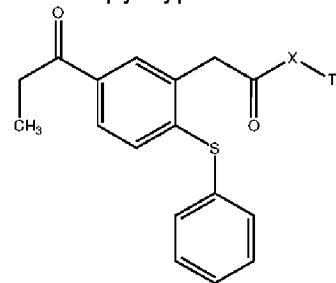
Структура 72



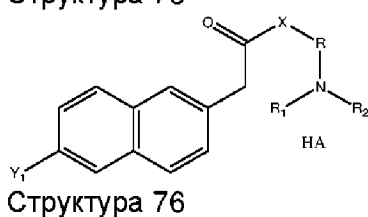
Структура 73



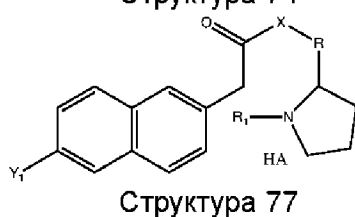
Структура 74



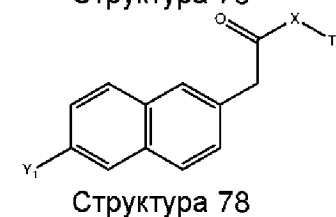
Структура 75



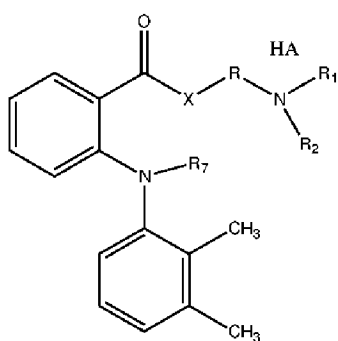
Структура 76



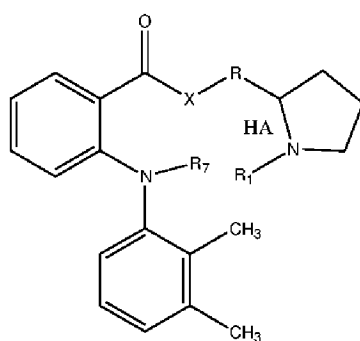
Структура 77



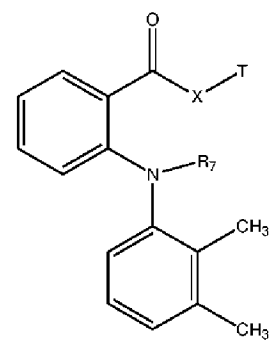
Структура 78



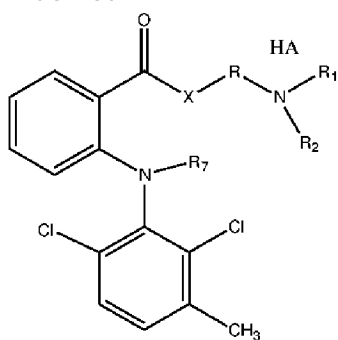
Структура 79



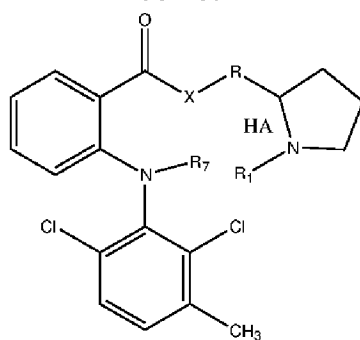
Структура 80



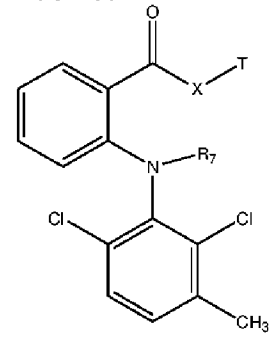
Структура 81



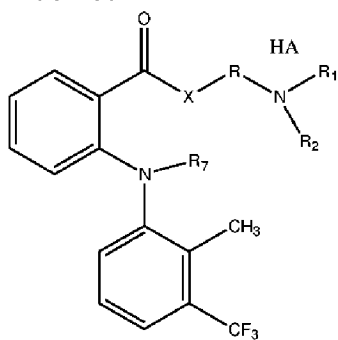
Структура 82



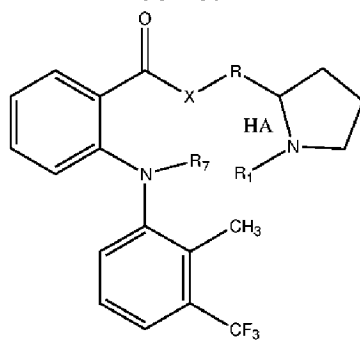
Структура 83



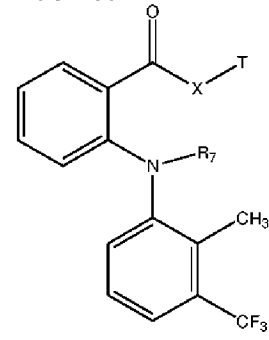
Структура 84



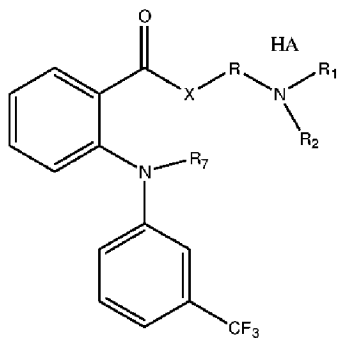
Структура 85



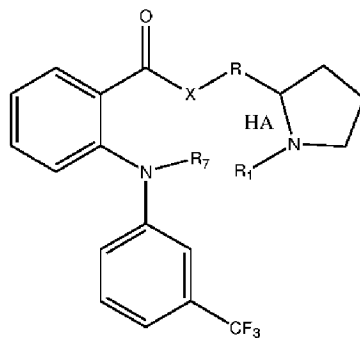
Структура 86



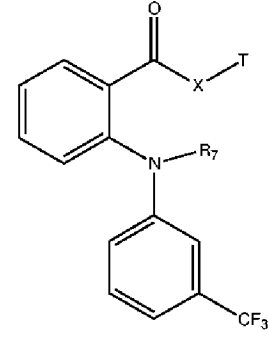
Структура 87



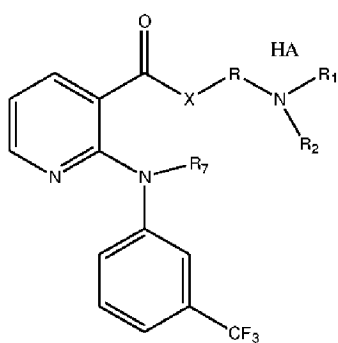
Структура 88



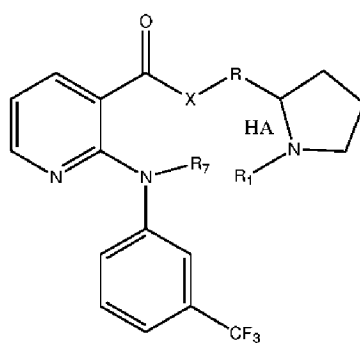
Структура 89



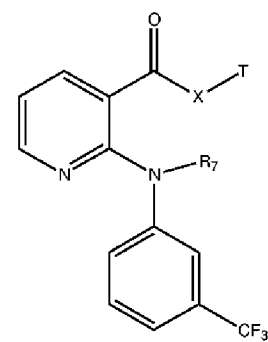
Структура 90



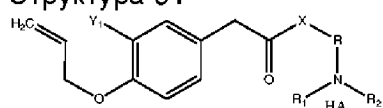
Структура 91



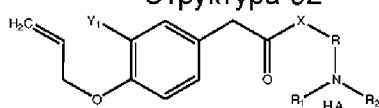
Структура 92



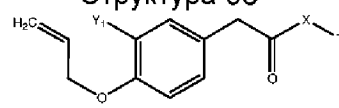
Структура 93



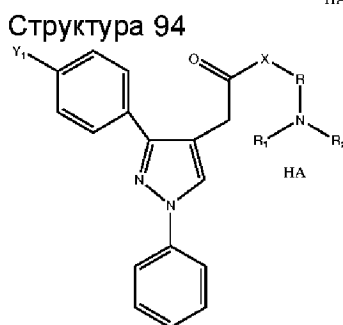
Структура 94



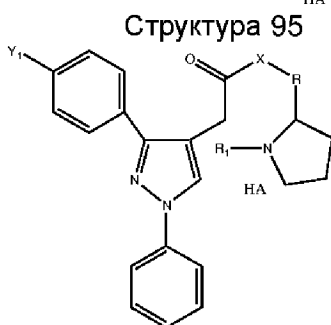
Структура 95



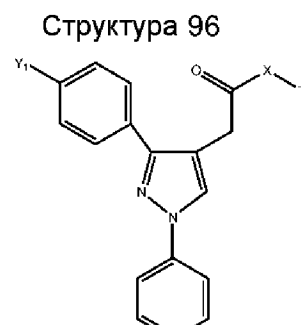
Структура 96



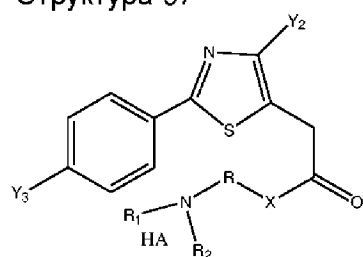
Структура 97



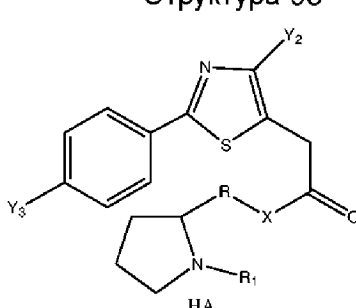
Структура 98



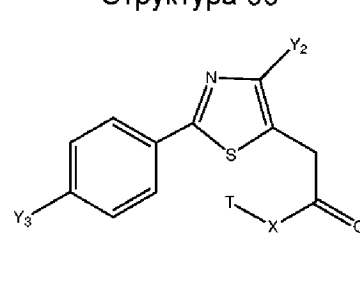
Структура 99



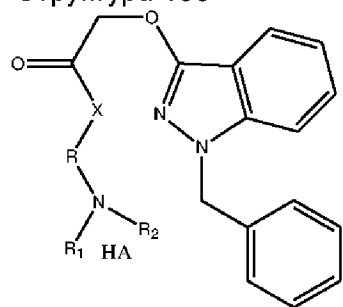
Структура 100



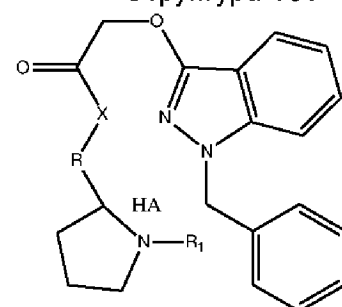
Структура 101



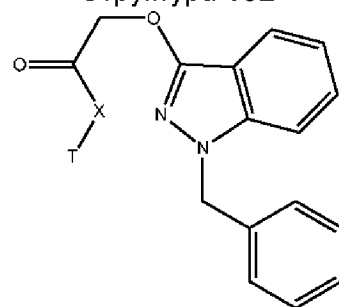
Структура 102



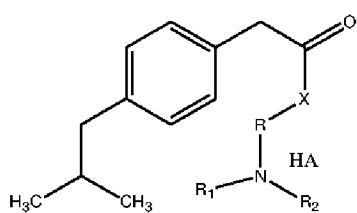
Структура 103



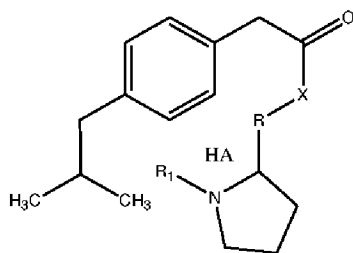
Структура 104



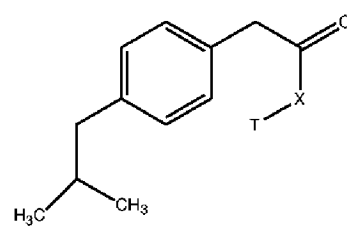
Структура 105



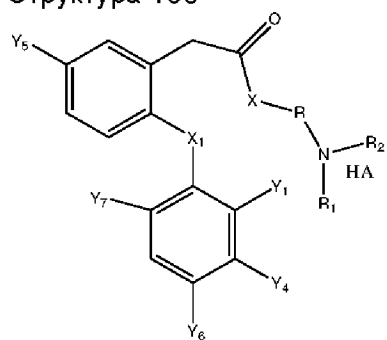
Структура 106



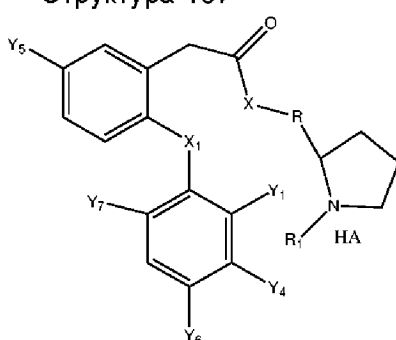
Структура 107



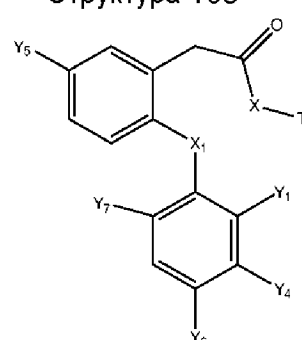
Структура 108



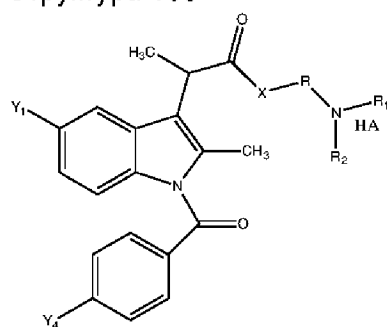
Структура 109



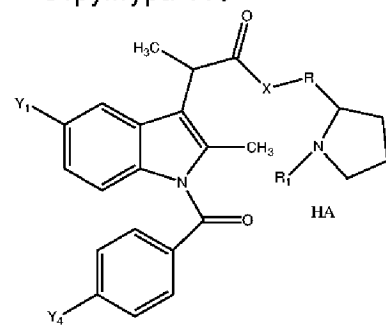
Структура 110



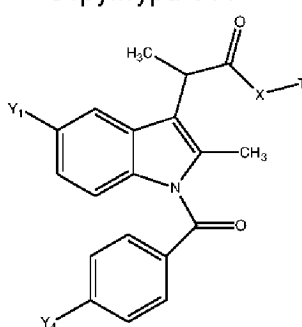
Структура 111



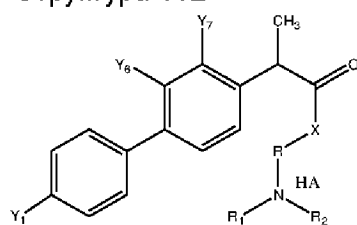
Структура 112



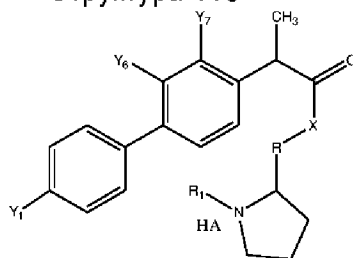
Структура 113



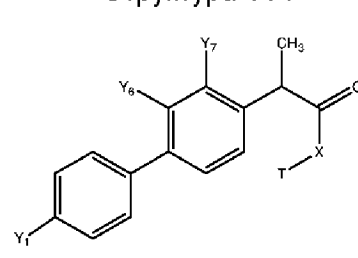
Структура 114



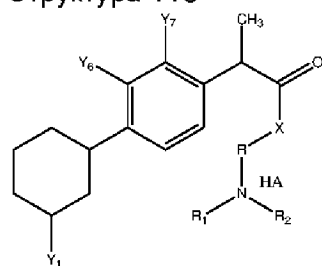
Структура 115



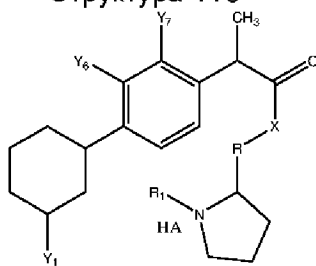
Структура 116



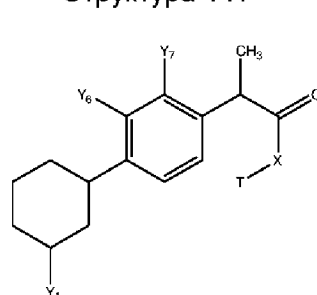
Структура 117



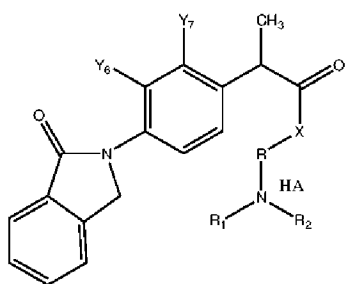
Структура 118



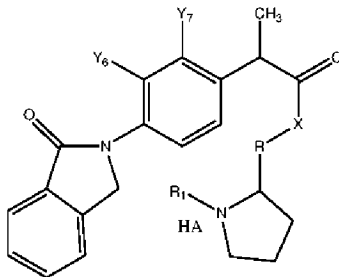
Структура 119



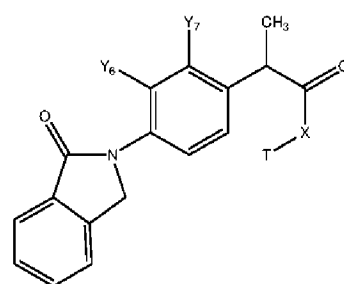
Структура 120



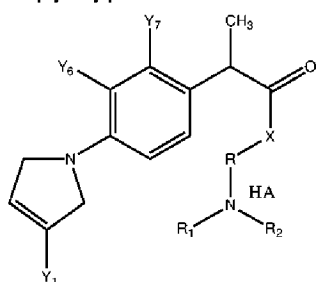
Структура 121



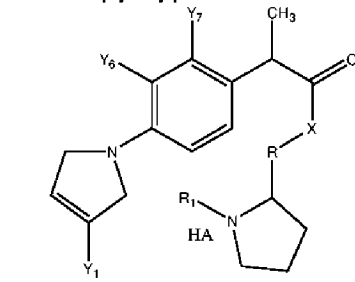
Структура 122



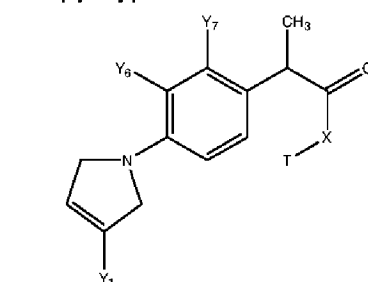
Структура 123



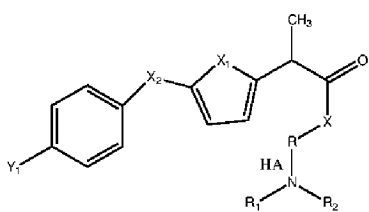
Структура 124



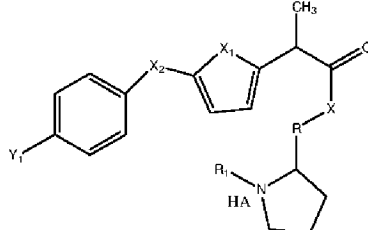
Структура 125



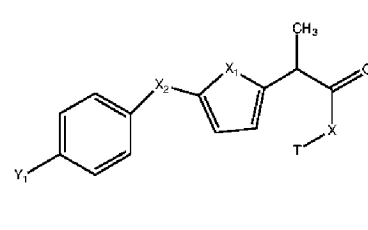
Структура 126



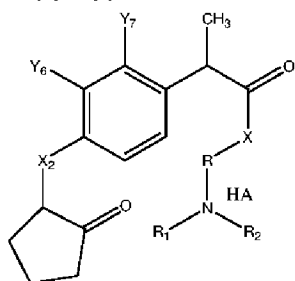
Структура 127



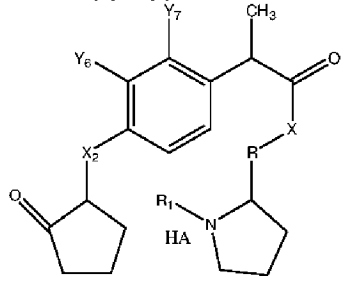
Структура 128



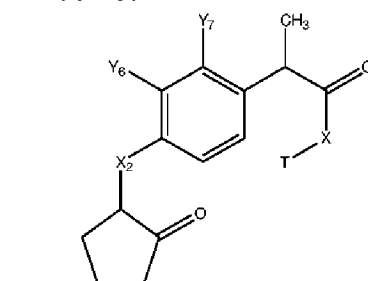
Структура 129



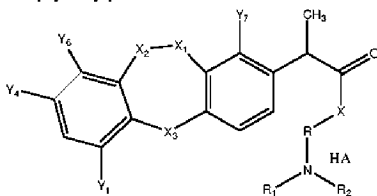
Структура 130



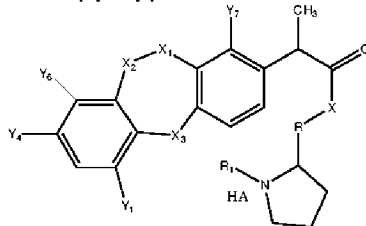
Структура 131



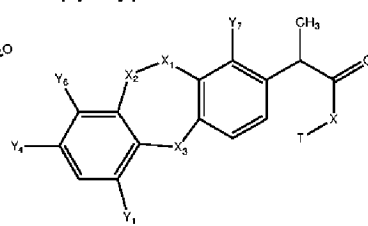
Структура 132



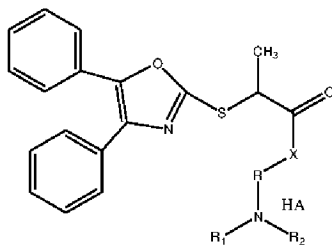
Структура 133



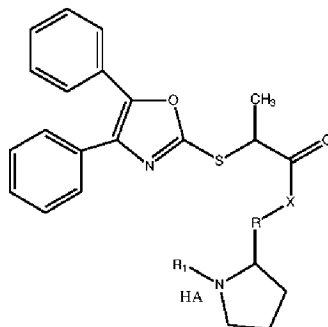
Структура 134



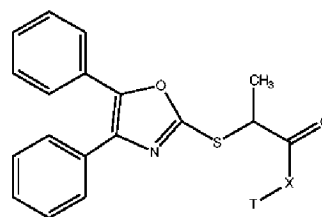
Структура 135



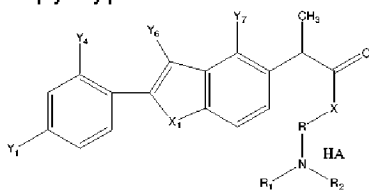
Структура 136



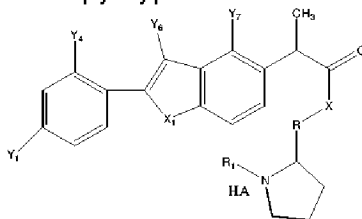
Структура 137



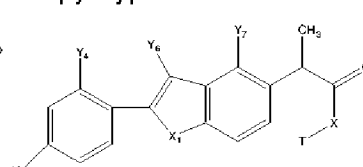
Структура 138



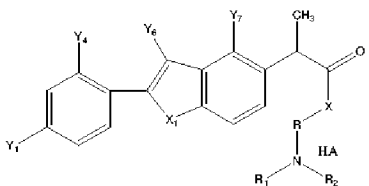
Структура 139



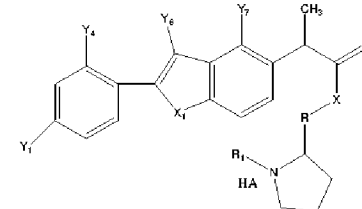
Структура 140



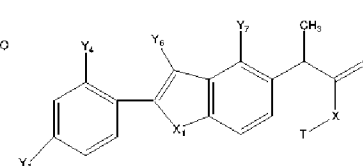
Структура 141



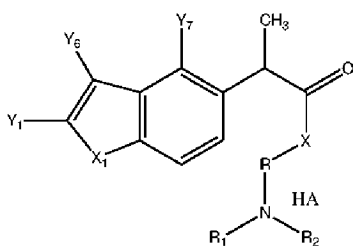
Структура 142



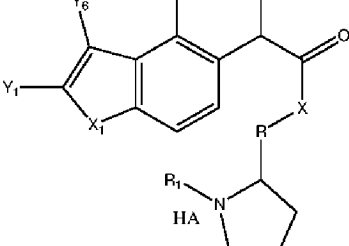
Структура 143



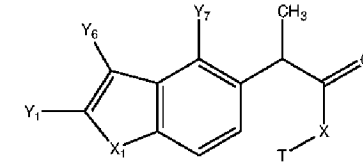
Структура 144



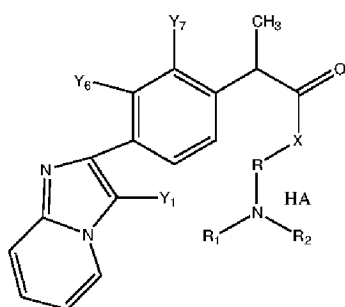
Структура 145



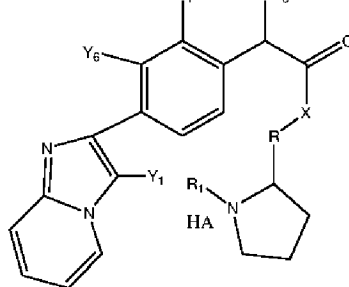
Структура 146



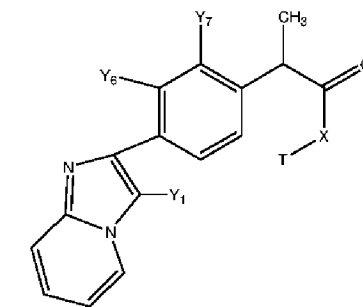
Структура 147



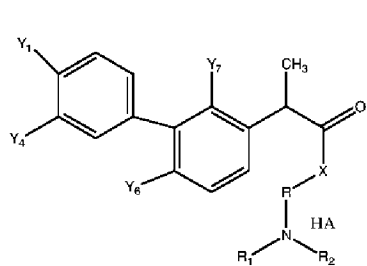
Структура 148



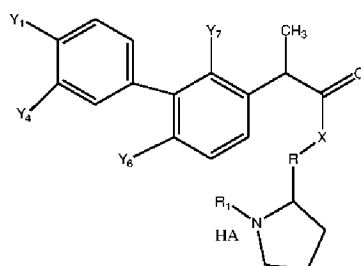
Структура 149



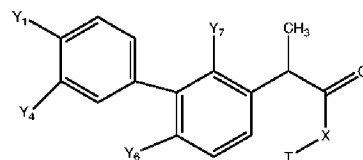
Структура 150



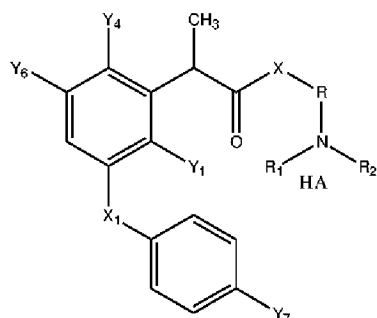
Структура 151



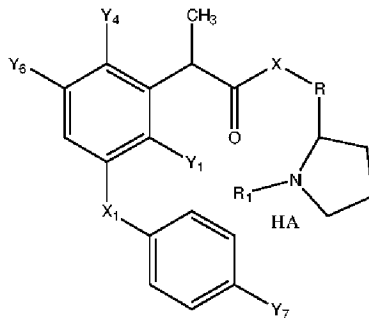
Структура 152



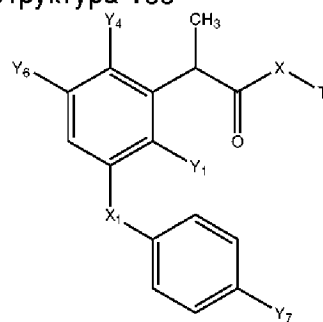
Структура 153



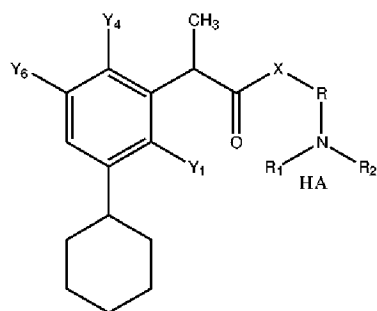
Структура 154



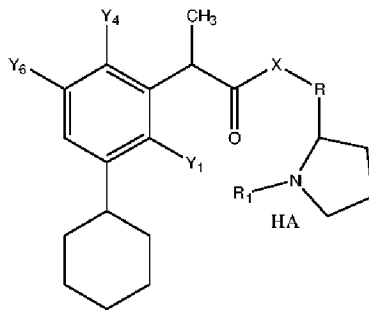
Структура 155



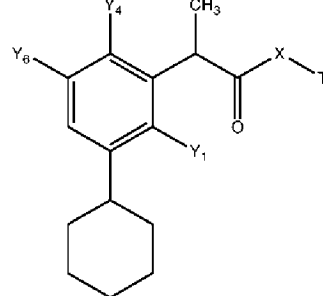
Структура 156



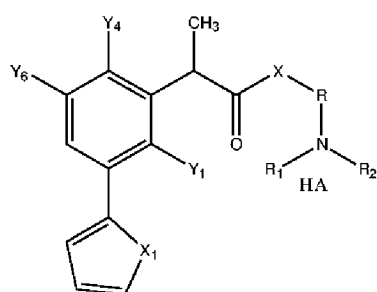
Структура 157



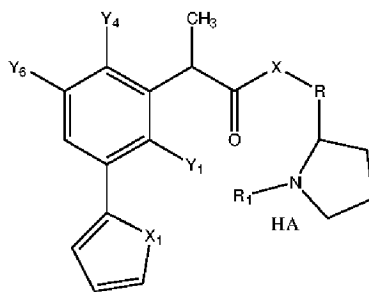
Структура 158



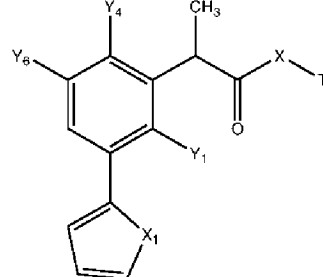
Структура 159



Структура 160

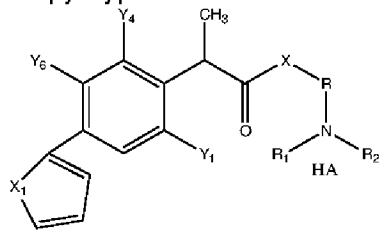


Структура 161

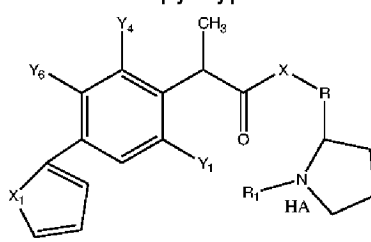


Структура 162

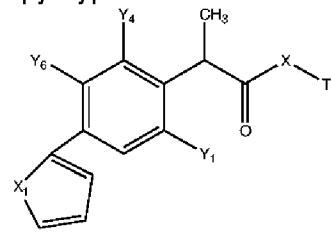
Структура 163



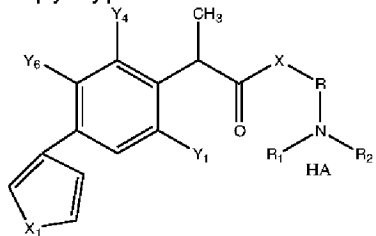
Структура 164



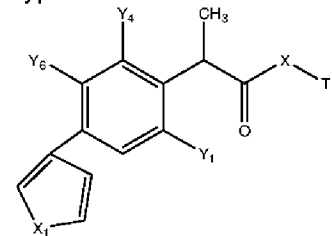
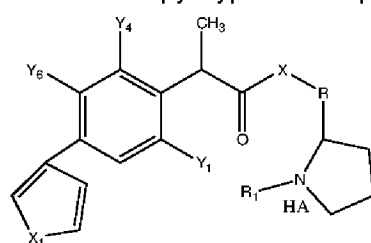
Структура 165



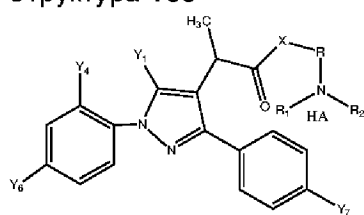
Структура 166



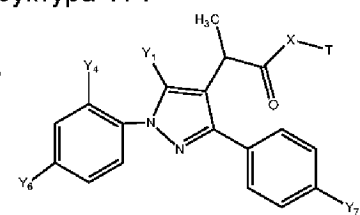
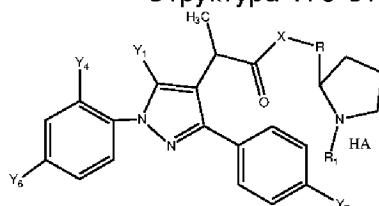
Структура 167 Структура 168



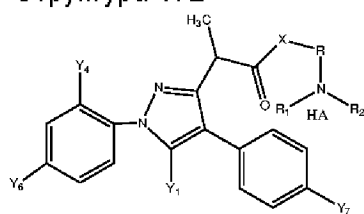
Структура 169



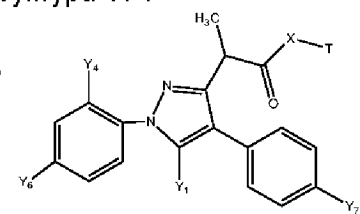
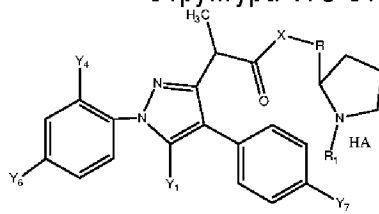
Структура 170 Структура 171



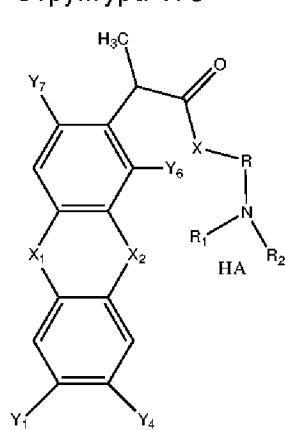
Структура 172



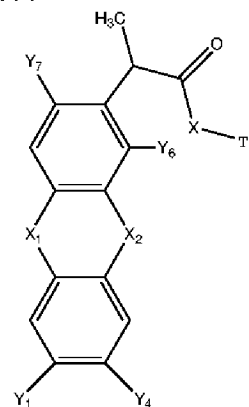
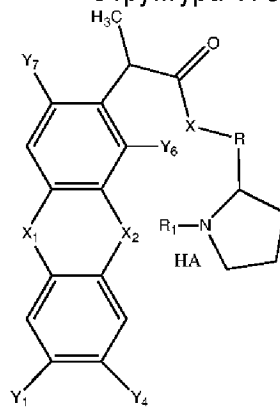
Структура 173 Структура 174



Структура 175



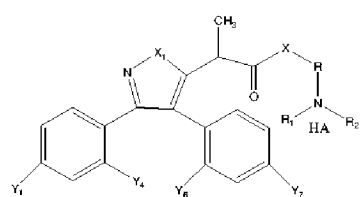
Структура 176 Структура 177



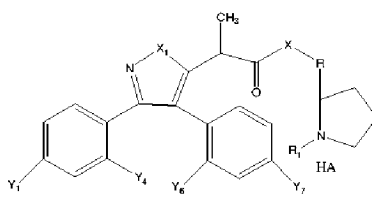
Структура 178

Структура 179

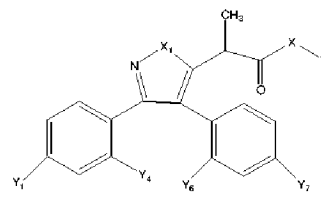
Структура 180



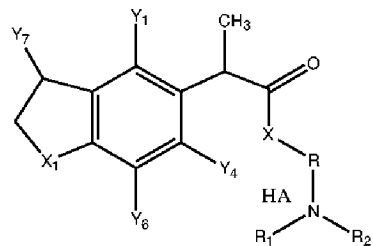
Структура 181



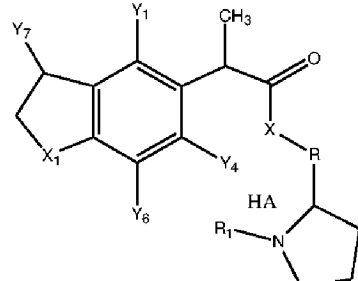
Структура 182



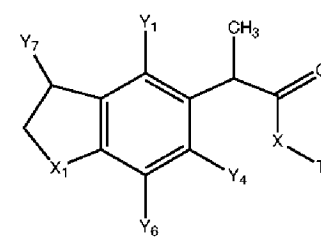
Структура 183



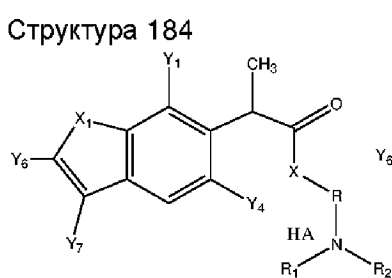
Структура 184



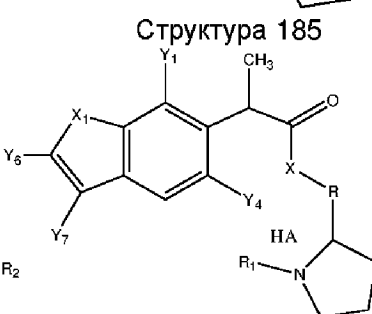
Структура 185



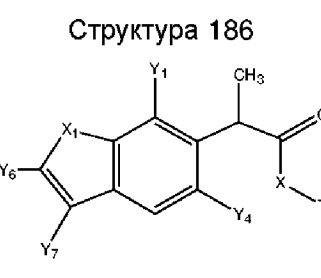
Структура 186



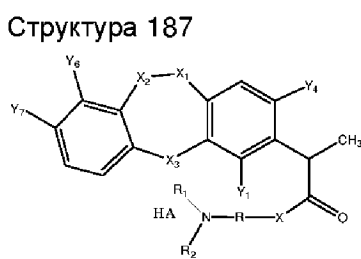
Структура 187



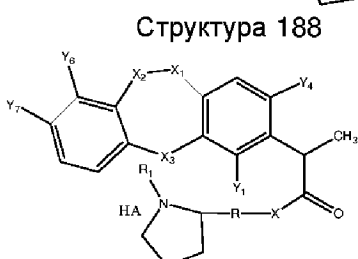
Структура 188



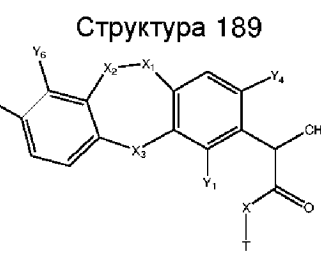
Структура 189



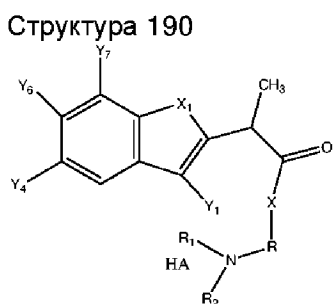
Структура 190



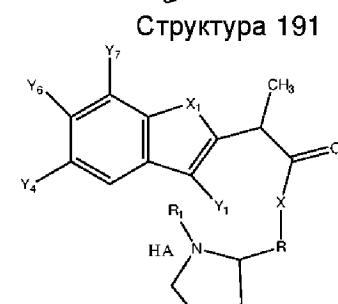
Структура 191



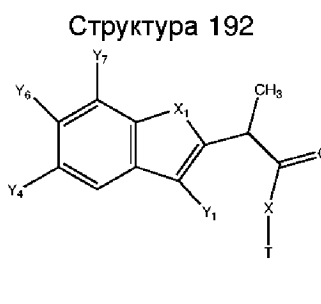
Структура 192



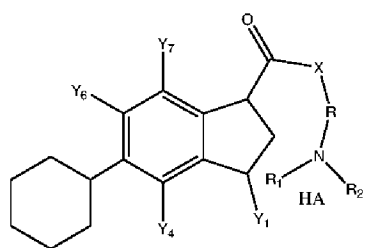
Структура 193



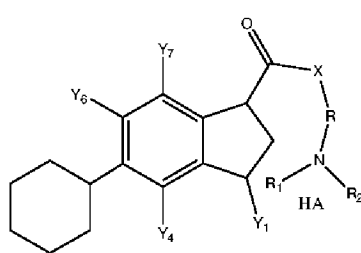
Структура 194



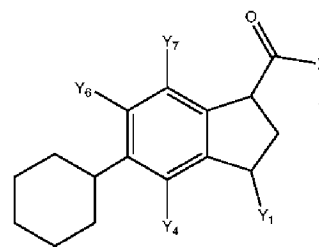
Структура 195



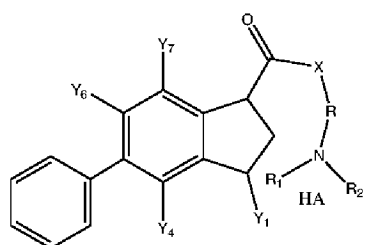
Структура 196



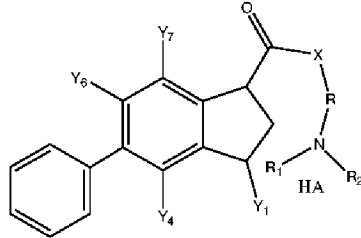
Структура 197



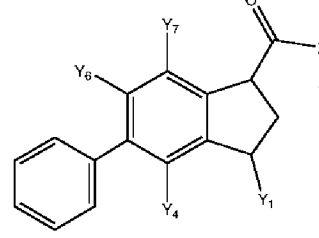
Структура 198



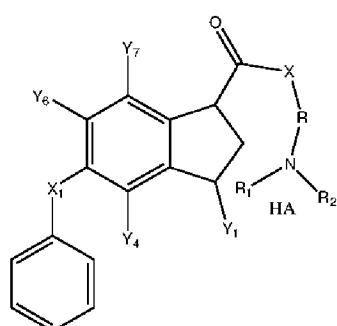
Структура 199



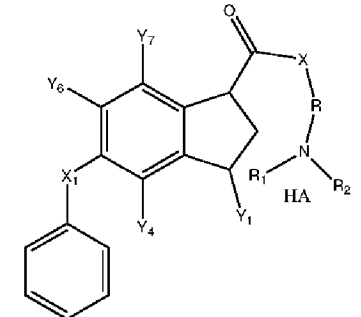
Структура 200



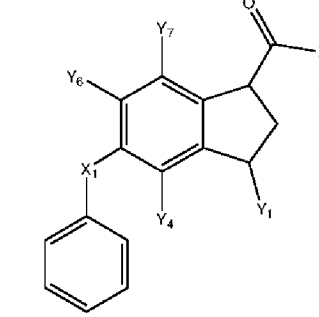
Структура 201



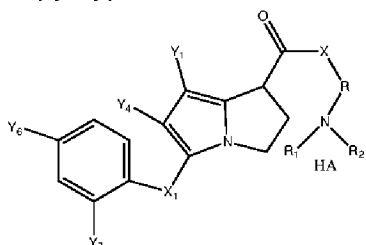
Структура 202



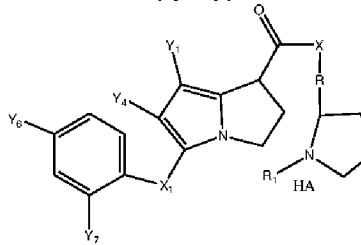
Структура 203



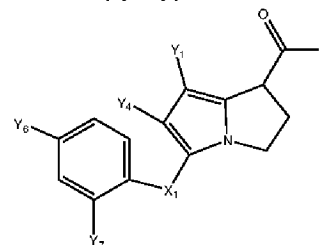
Структура 204



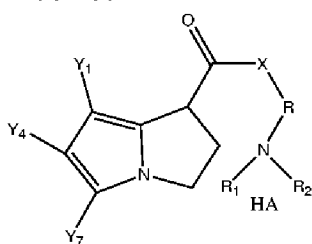
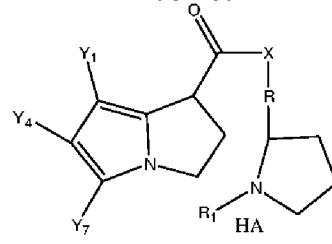
Структура 205



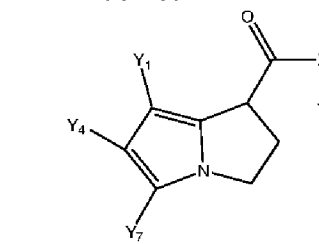
Структура 206



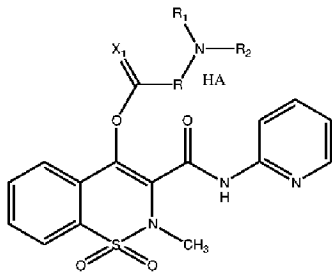
Структура 207

Структура 208
210

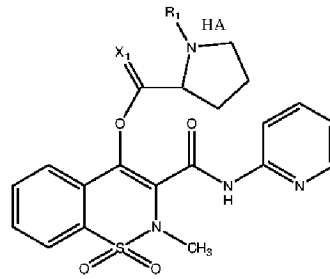
Структура 209



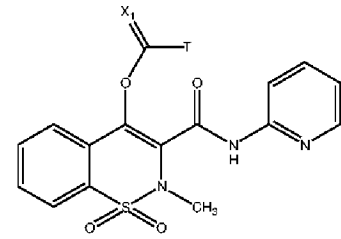
Структура



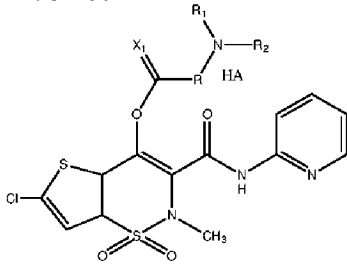
Структура 211



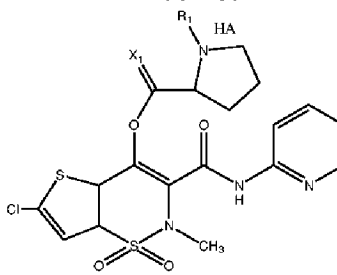
Структура 212



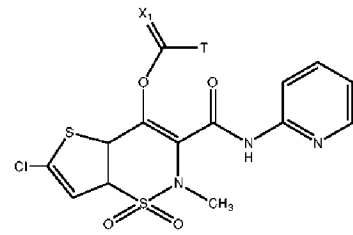
Структура 213



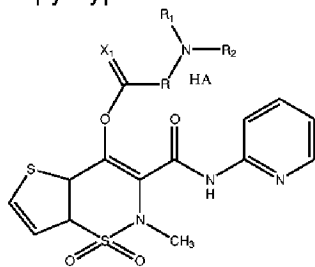
Структура 214



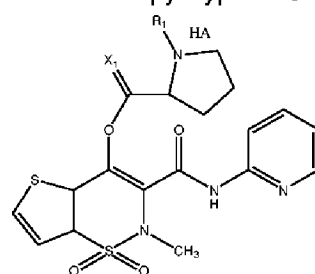
Структура 215



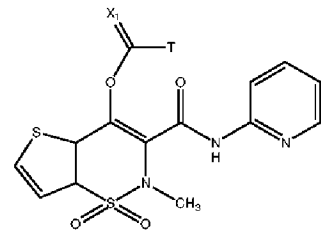
Структура 216



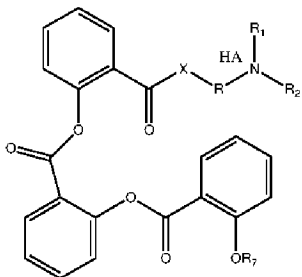
Структура 217



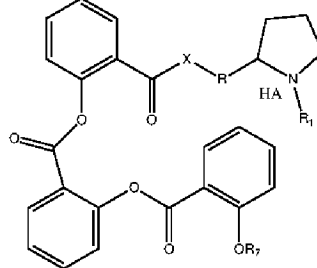
Структура 218



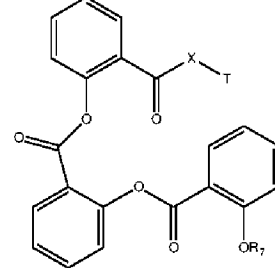
Структура 219



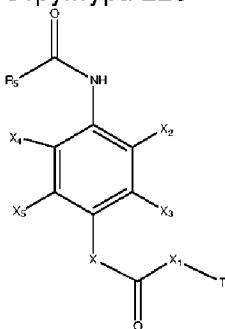
Структура 220



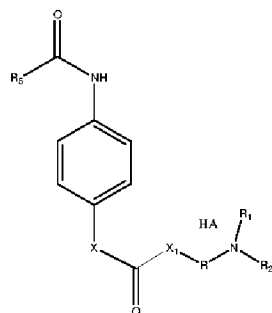
Структура 221



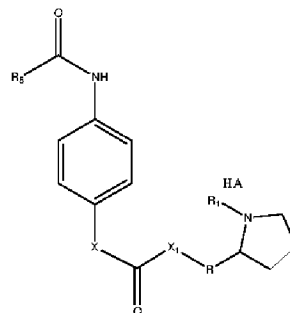
Структура 222



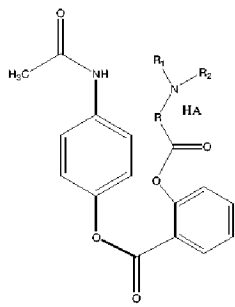
Структура 223



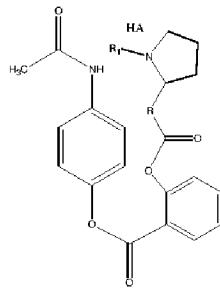
Структура 224



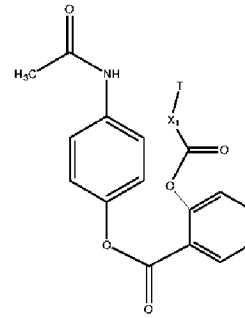
Структура 225



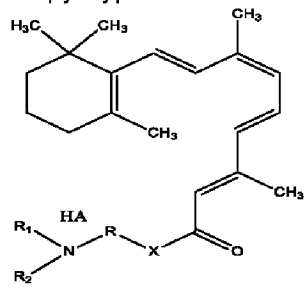
Структура 226



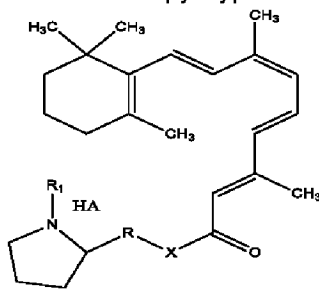
Структура 227



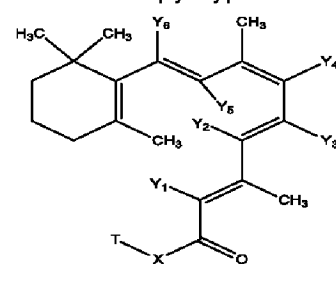
Структура 228



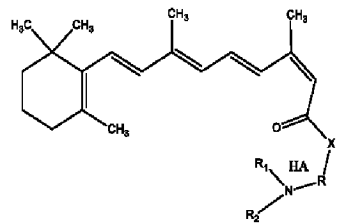
Структура 229



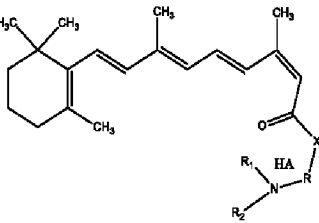
Структура 230



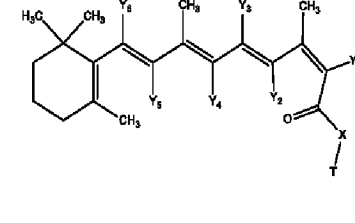
Структура 231



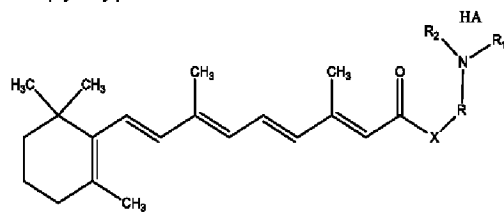
Структура 232



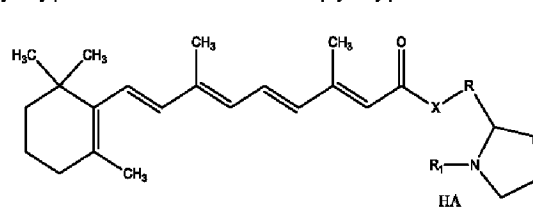
Структура 233



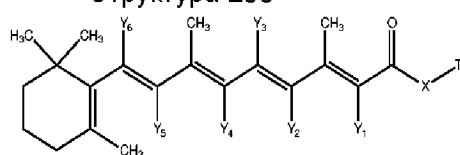
Структура 234



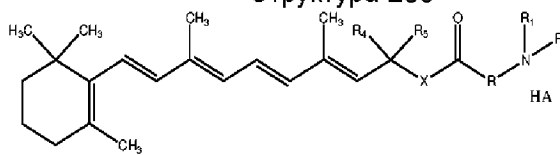
Структура 235



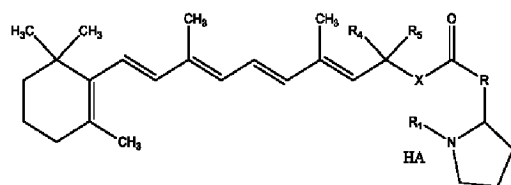
Структура 236



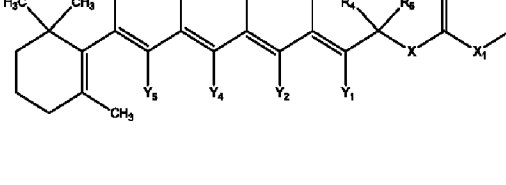
Структура 237



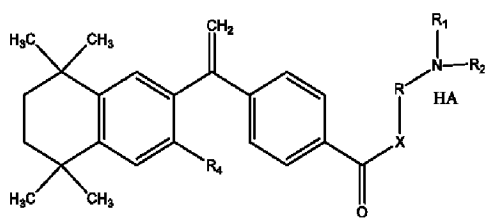
Структура 238



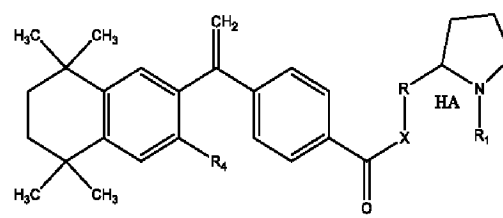
Структура 239



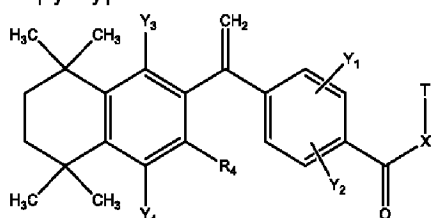
Структура 240



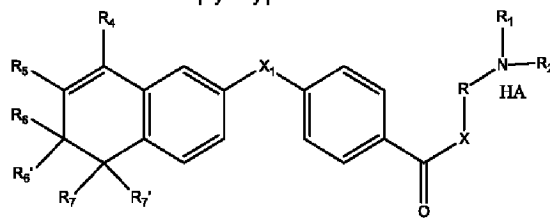
Структура 241



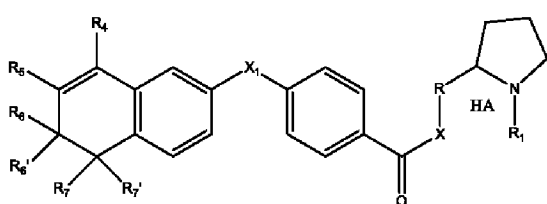
Структура 242



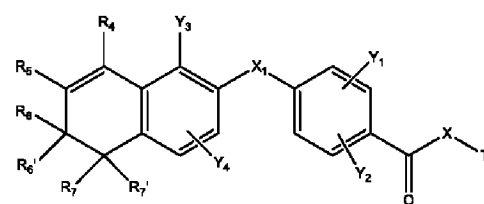
Структура 243



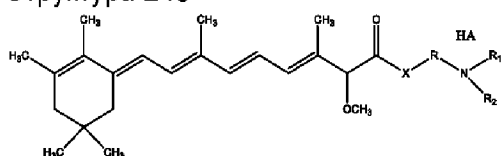
Структура 244



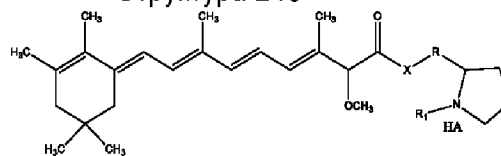
Структура 245



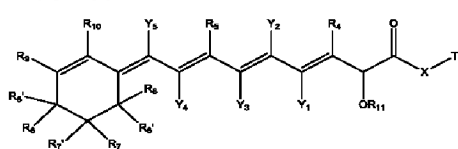
Структура 246



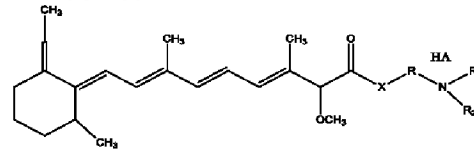
Структура 247



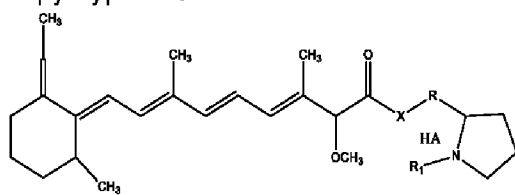
Структура 248



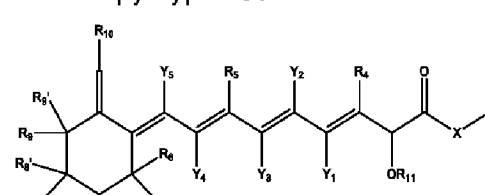
Структура 249



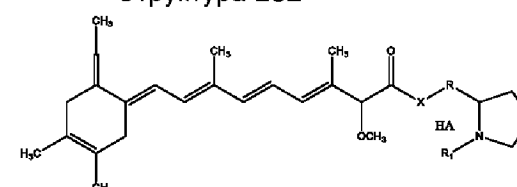
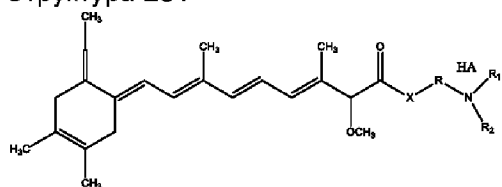
Структура 250



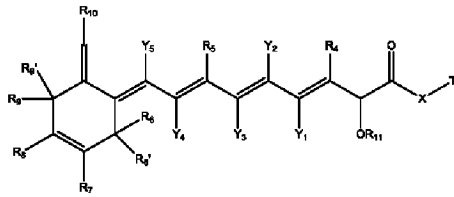
Структура 251



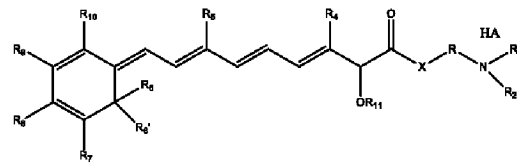
Структура 252



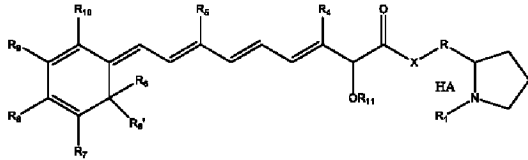
Структура 253



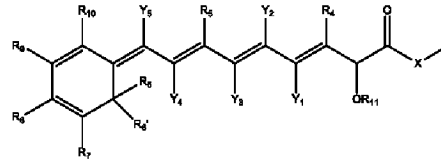
Структура 254



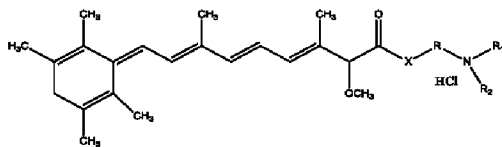
Структура 255



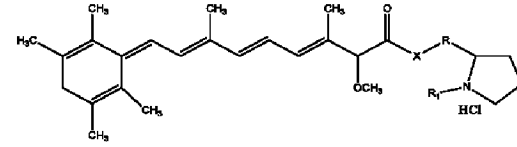
Структура 256



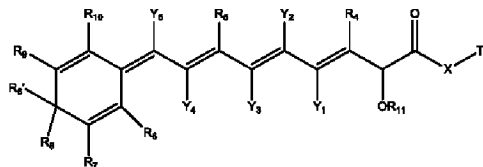
Структура 257



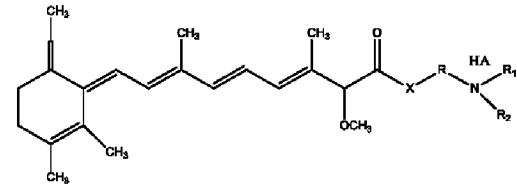
Структура 258



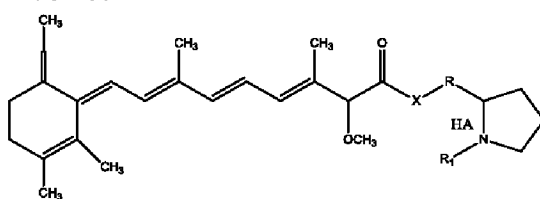
Структура 259



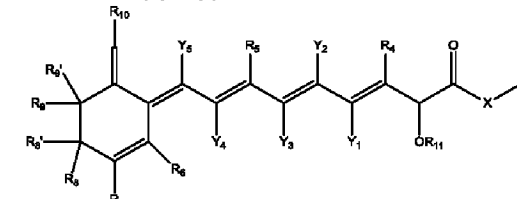
Структура 260



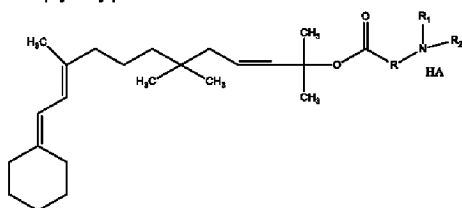
Структура 261



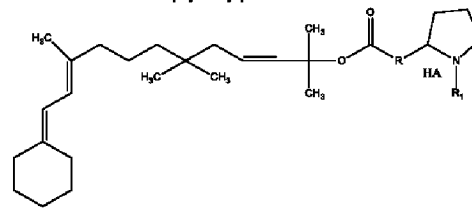
Структура 262



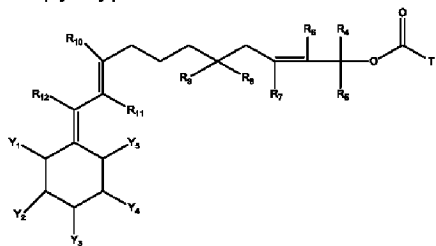
Структура 263



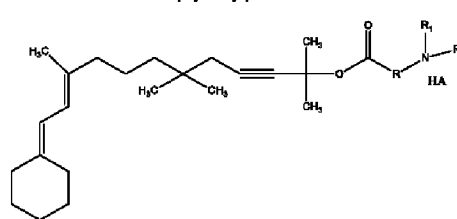
Структура 264



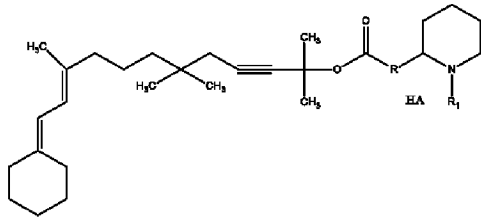
Структура 265



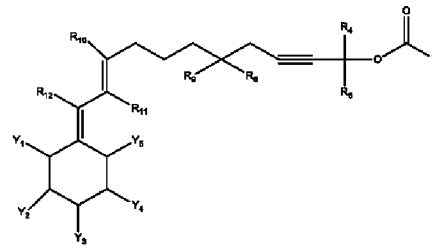
Структура 266



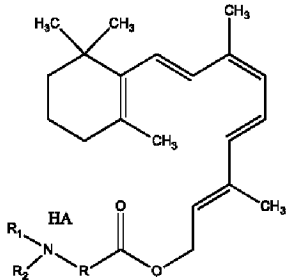
Структура 267



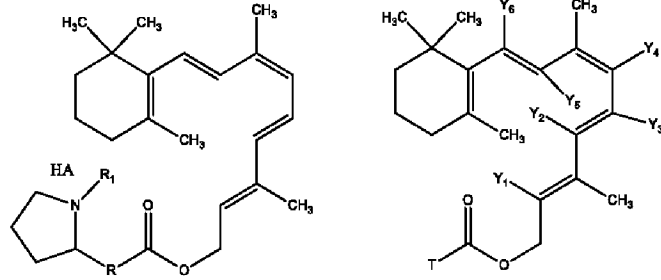
Структура 268



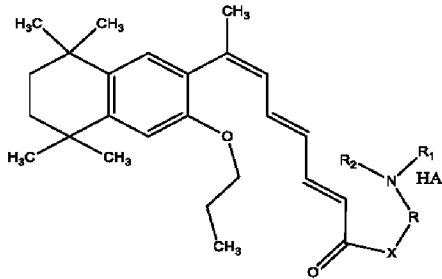
Структура 269



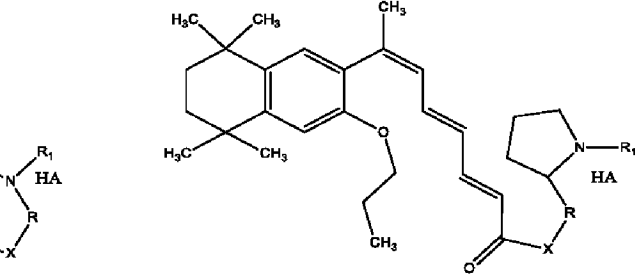
Структура 270



Структура 271

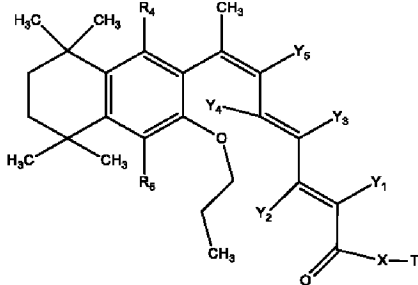


Структура 272

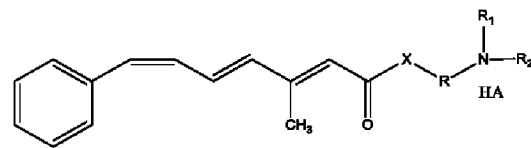


Структура 273

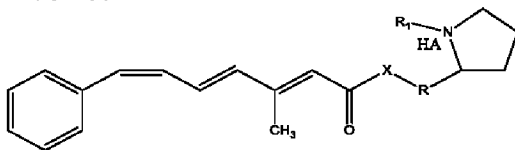
Структура 274



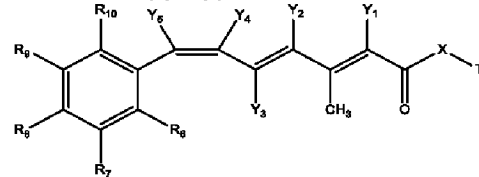
Структура 275



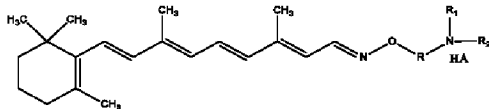
Структура 276



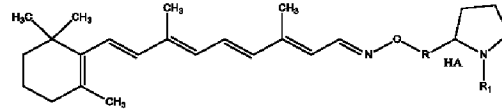
Структура 277



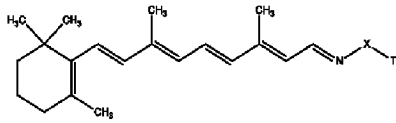
Структура 278



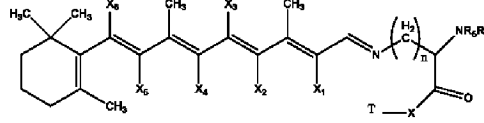
Структура 279



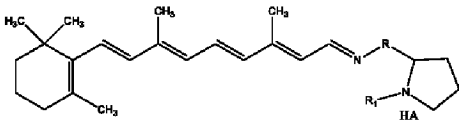
Структура 280



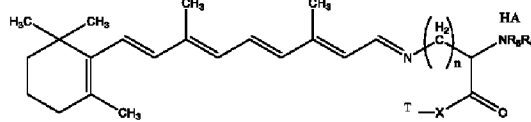
Структура 281



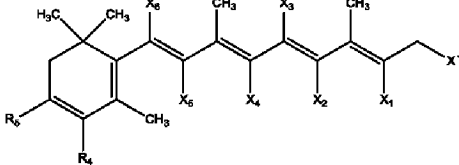
Структура 282



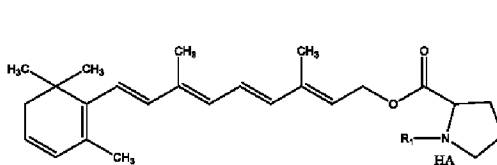
Структура 283



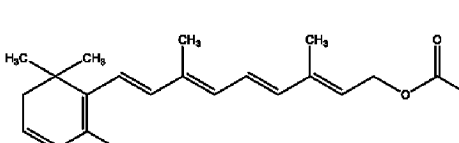
Структура 284



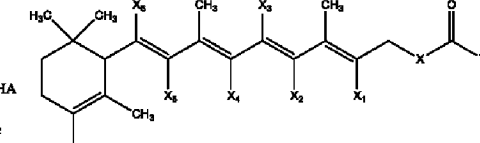
Структура 285



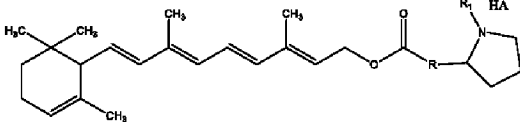
Структура 286



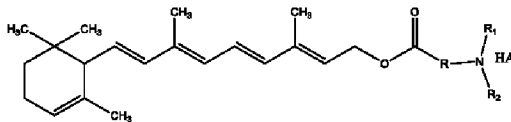
Структура 287



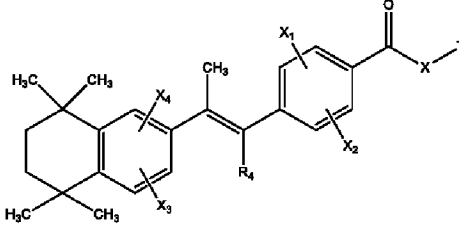
Структура 288



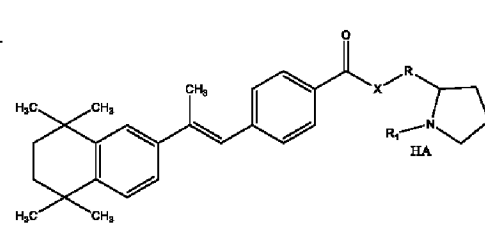
Структура 289



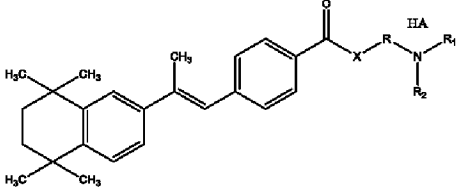
Структура 290



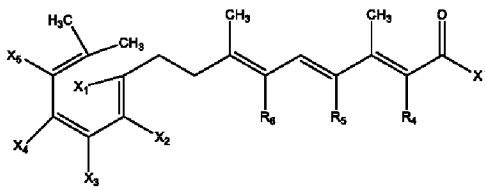
Структура 291



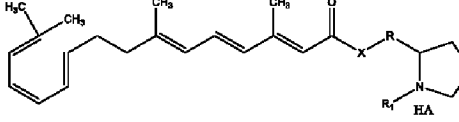
Структура 292



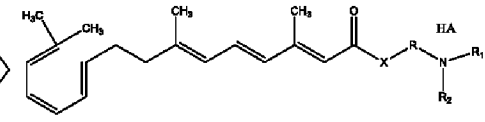
Структура 293



Структура 294



Структура 295

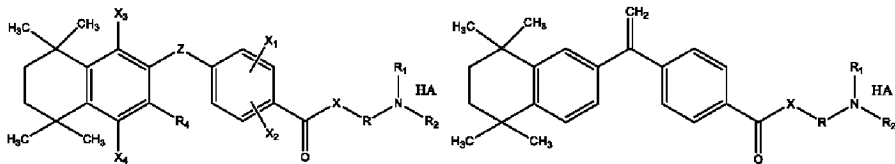


Структура 296



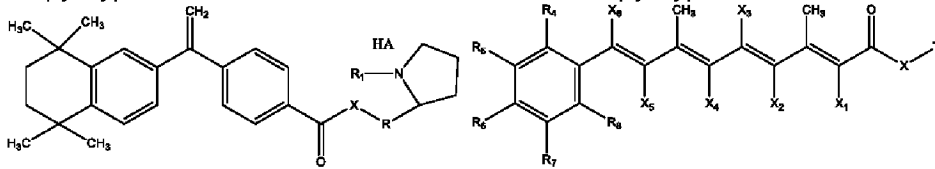
Структура 297





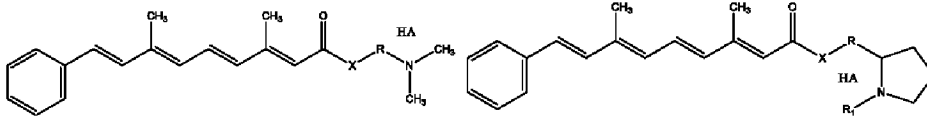
Структура 298

Структура 299



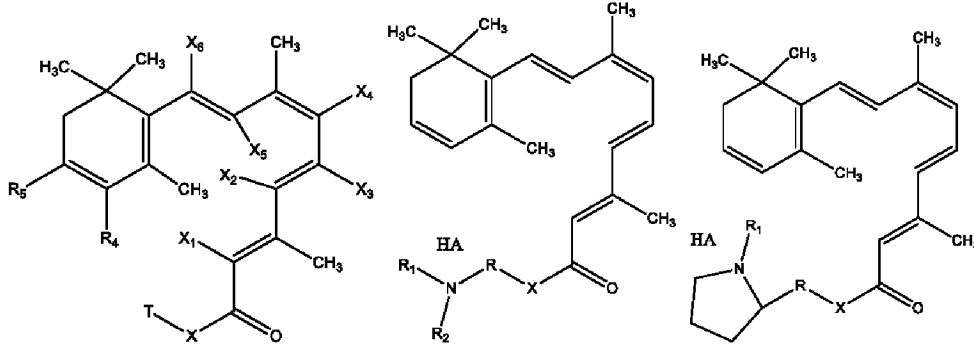
Структура 300

Структура 301



Структура 302

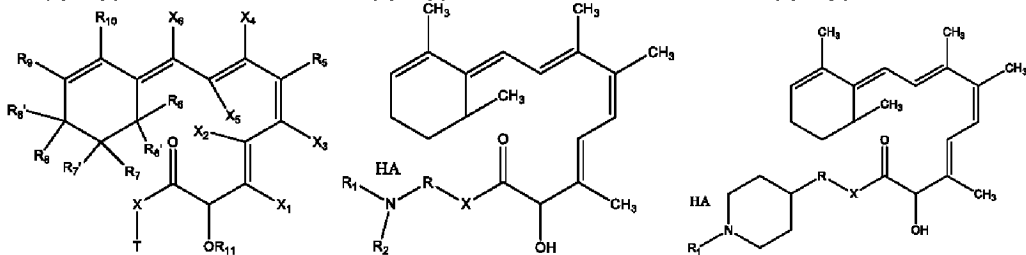
Структура 303



Структура 304

Структура 305

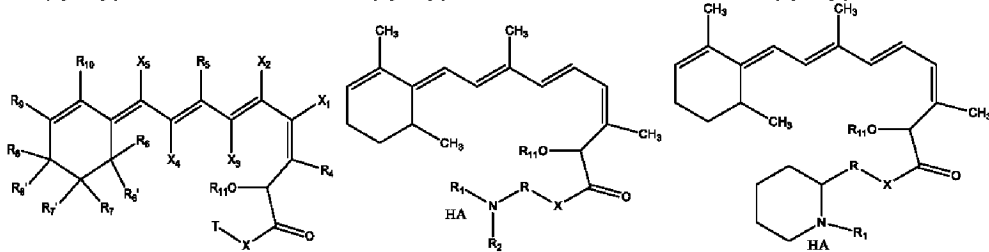
Структура 306



Структура 307

Структура 308

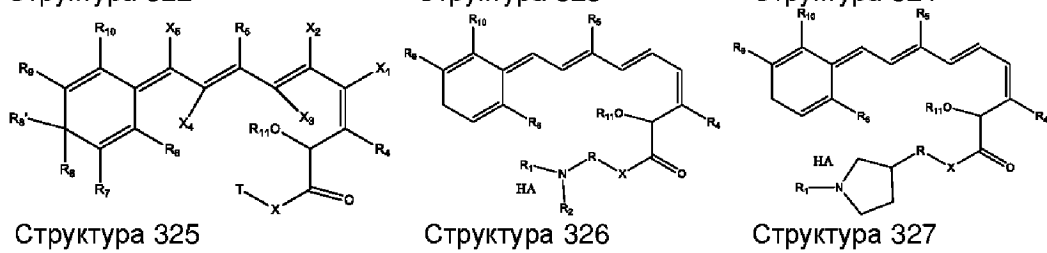
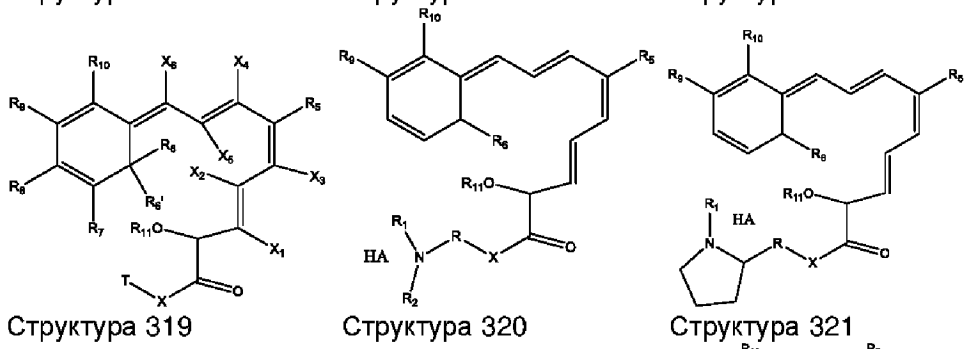
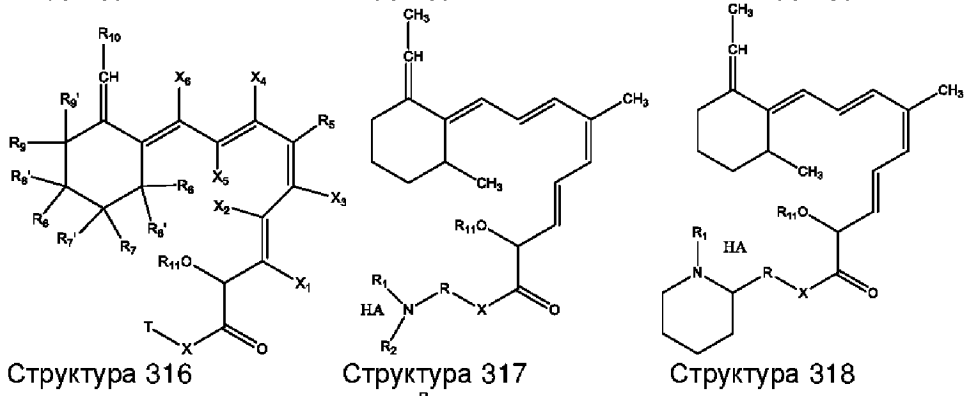
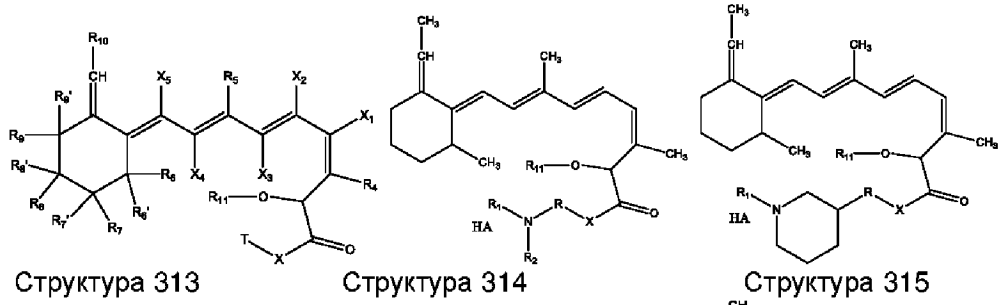
Структура 309

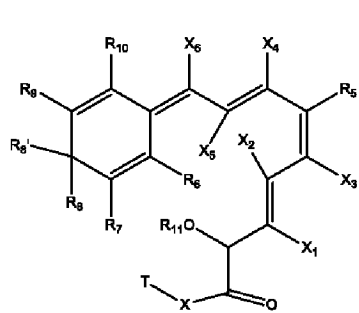


Структура 310

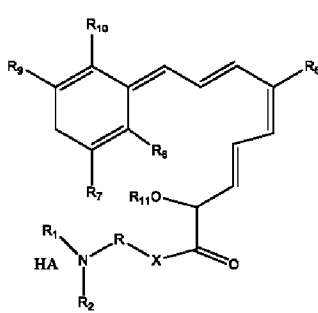
Структура 311

Структура 312

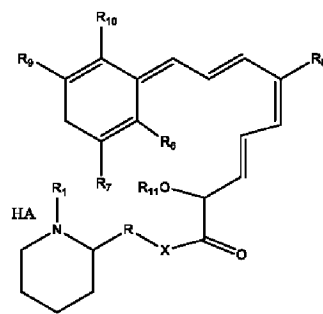




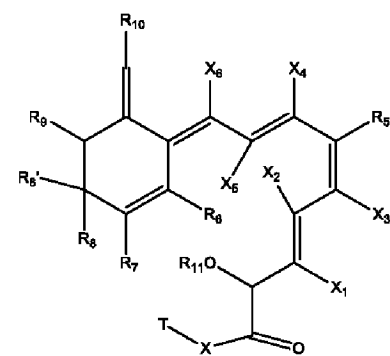
Структура 328



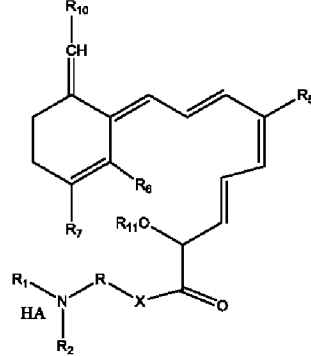
Структура 329



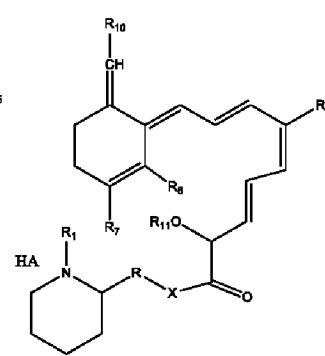
Структура 330



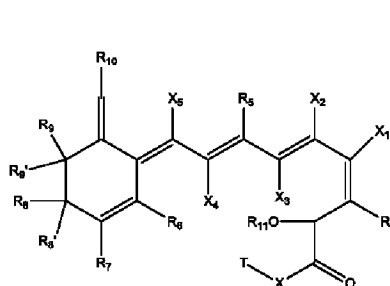
Структура 331



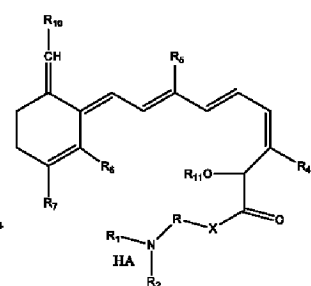
Структура 332



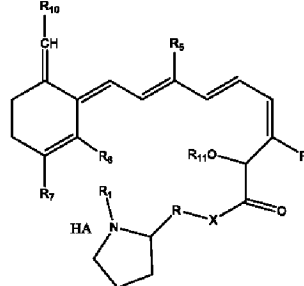
Структура 333



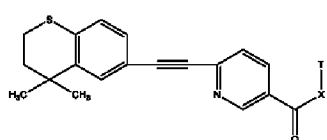
Структура 334



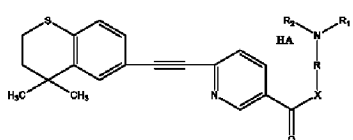
Структура 335



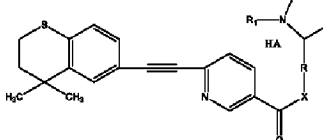
Структура 336



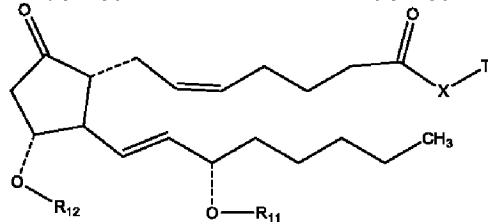
Структура 337



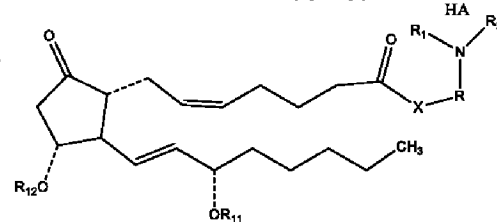
Структура 338



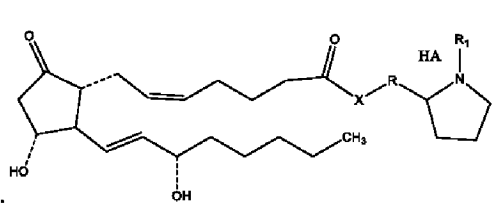
Структура 339



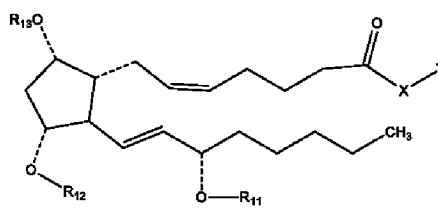
Структура 340



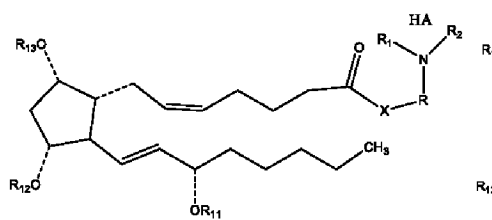
Структура 341



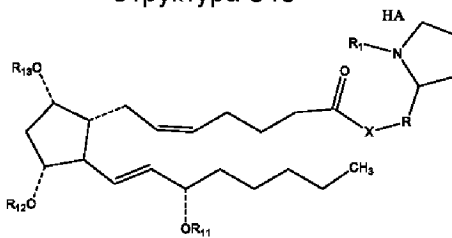
Структура 342



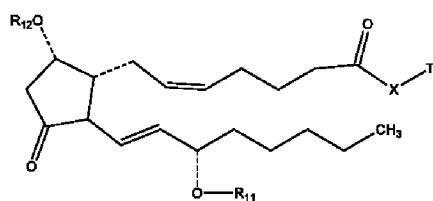
Структура 343



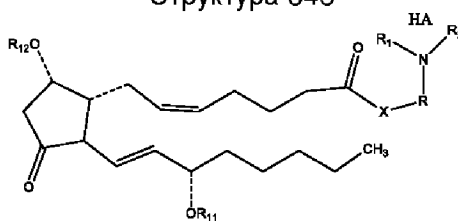
Структура 344



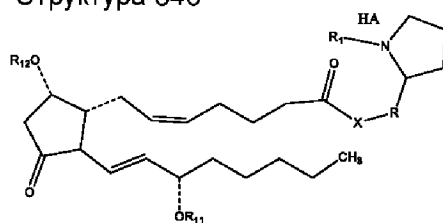
Структура 345



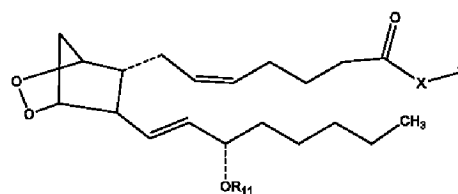
Структура 346



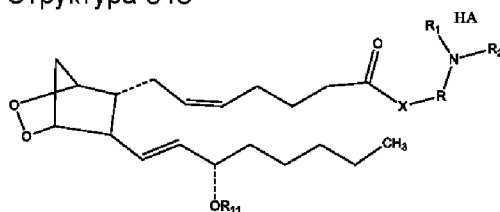
Структура 347



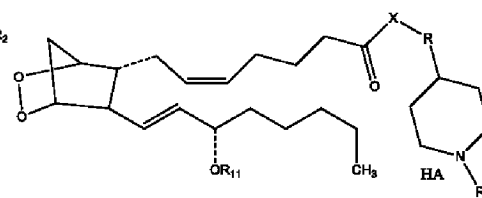
Структура 348



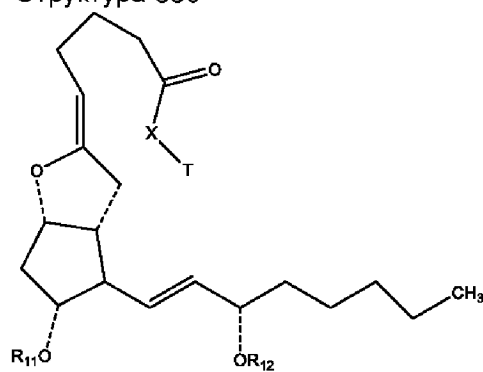
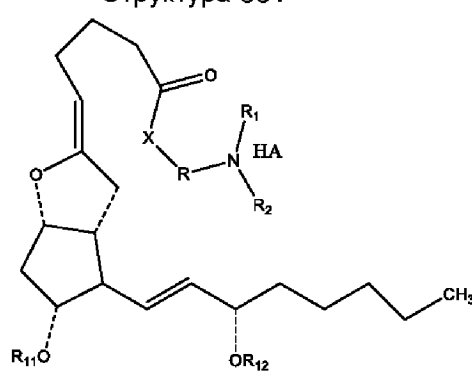
Структура 349



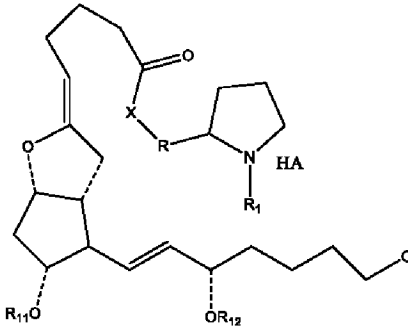
Структура 350



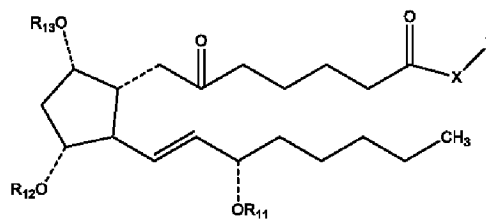
Структура 351

R₁₁OOR₁₂R₁₁OOR₁₂

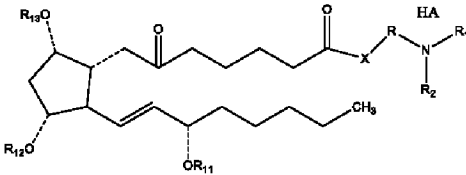
Структура 352



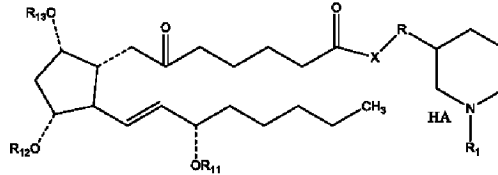
Структура 353



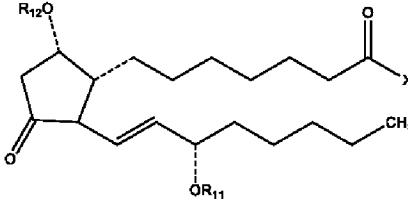
Структура 354



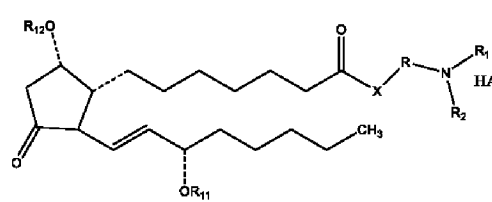
Структура 355



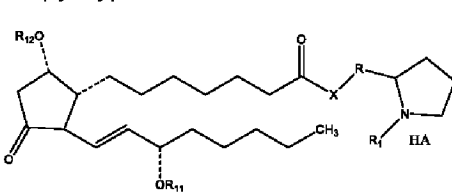
Структура 356



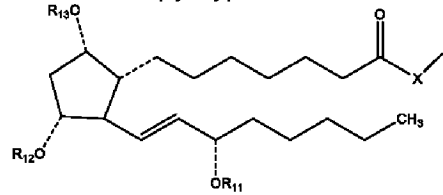
Структура 357



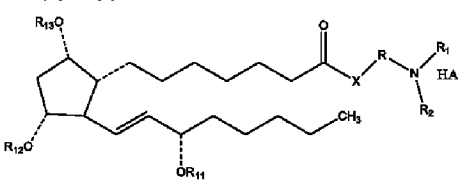
Структура 358



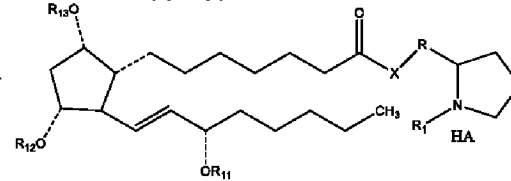
Структура 359



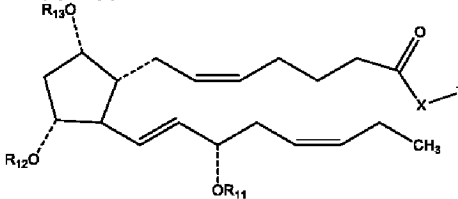
Структура 360



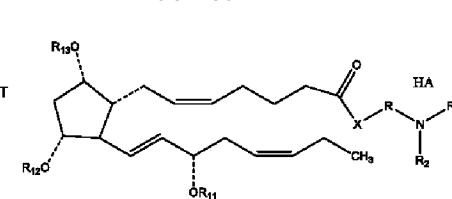
Структура 361



Структура 362

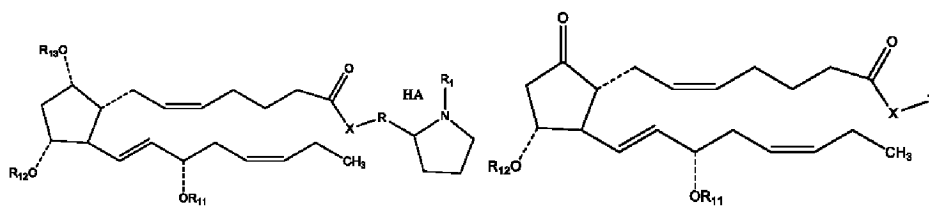


Структура 363



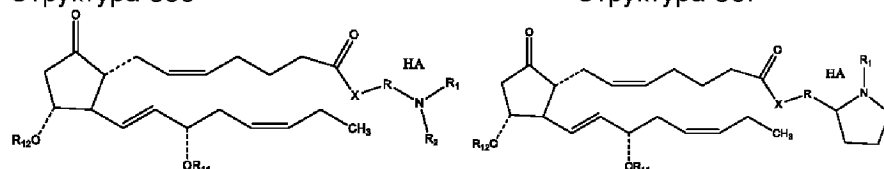
Структура 364

Структура 365



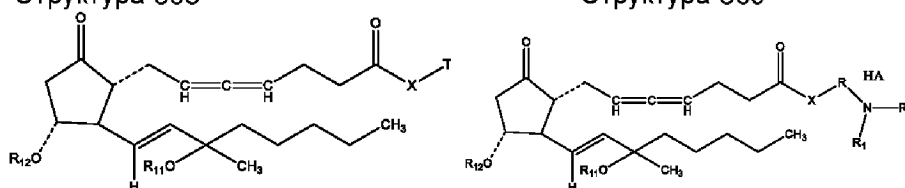
Структура 366

Структура 367



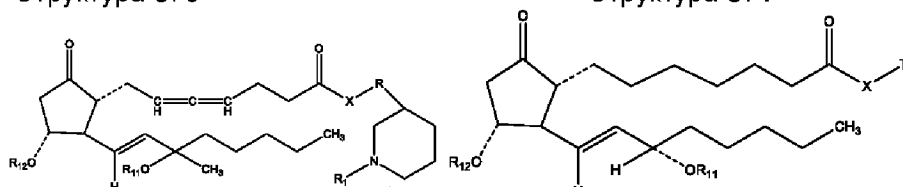
Структура 368

Структура 369



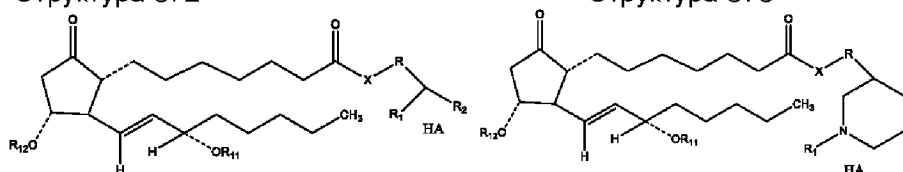
Структура 370

Структура 371



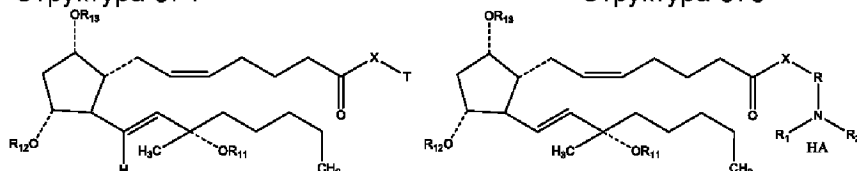
Структура 372

Структура 373



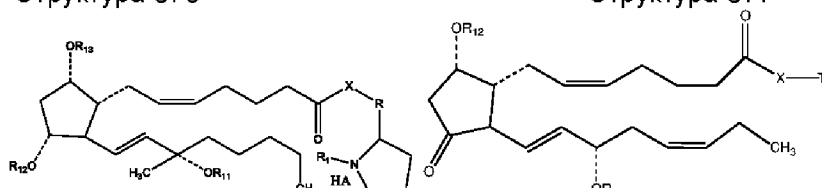
Структура 374

Структура 375



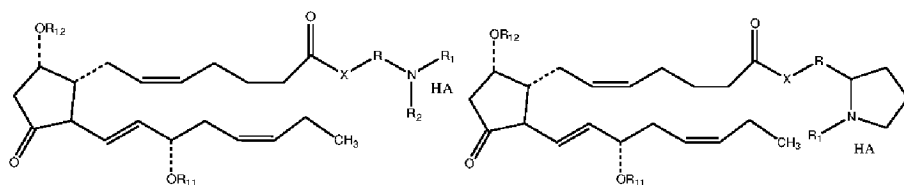
Структура 376

Структура 377



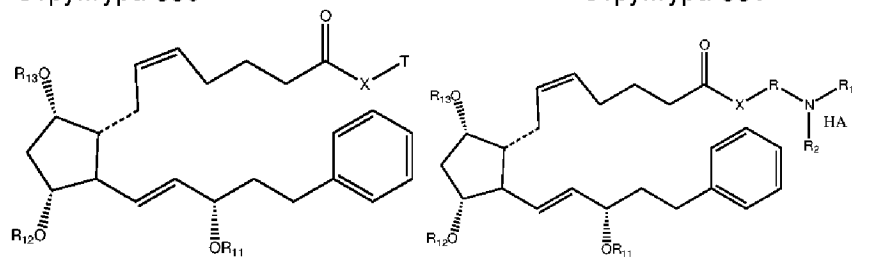
Структура 378

Структура 379



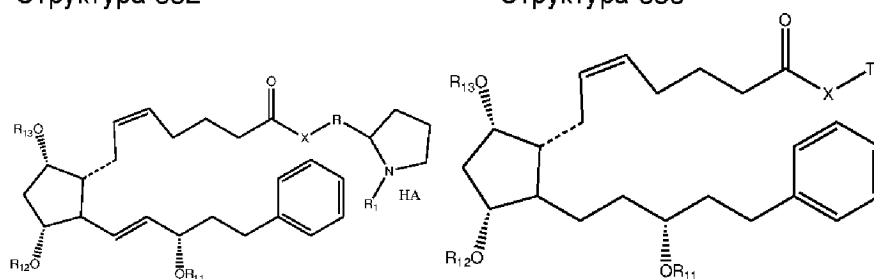
Структура 380

Структура 381



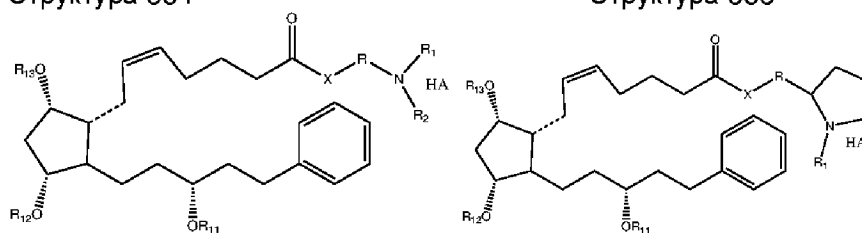
Структура 382

Структура 383



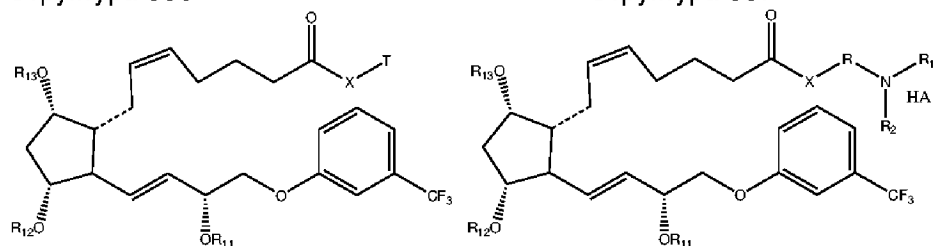
Структура 384

Структура 385



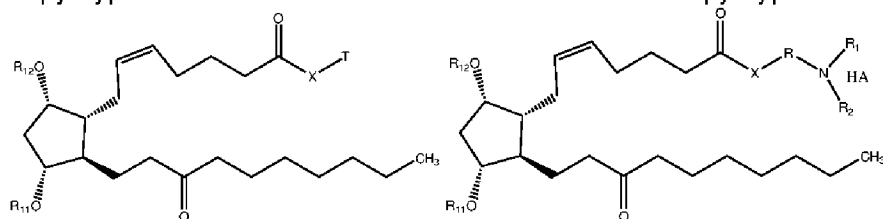
Структура 386

Структура 387



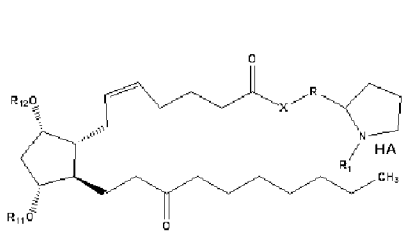
Структура 388

Структура 389

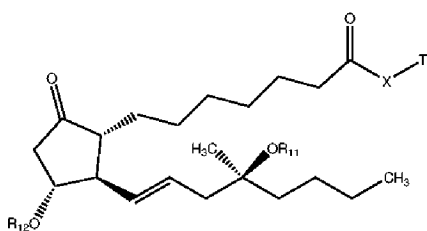


Структура 390

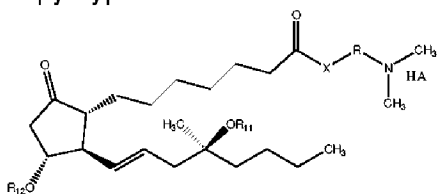
Структура 391



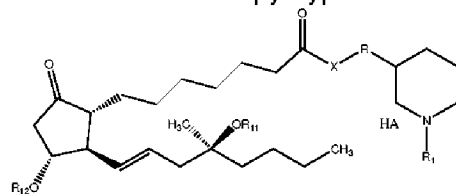
Структура 392



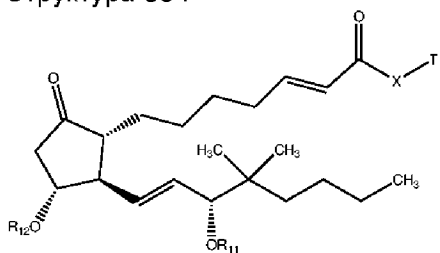
Структура 393



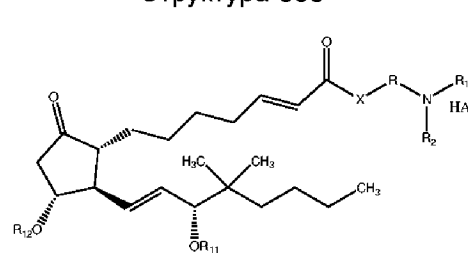
Структура 394



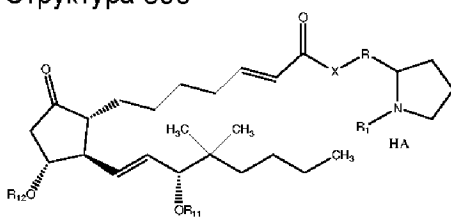
Структура 395



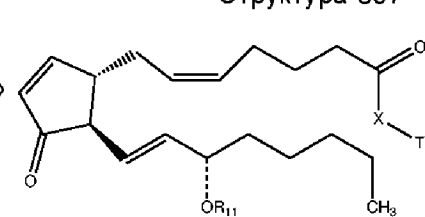
Структура 396



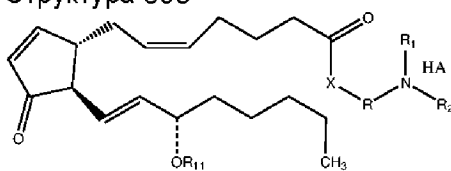
Структура 397



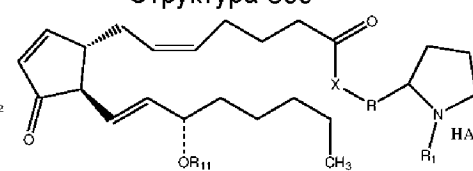
Структура 398



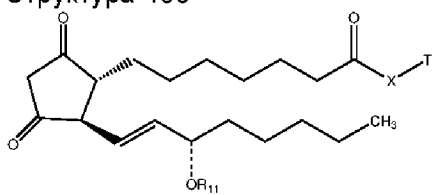
Структура 399



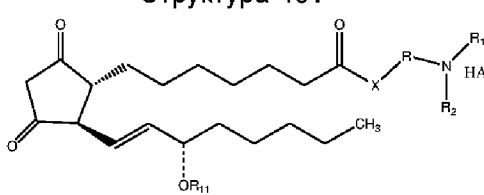
Структура 400



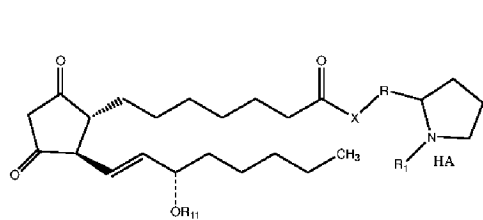
Структура 401



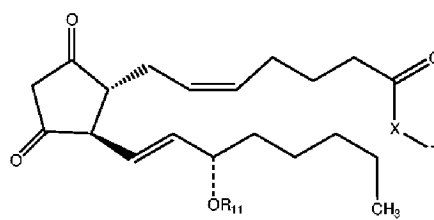
Структура 402



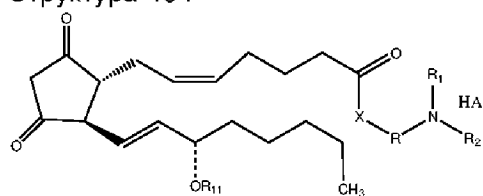
Структура 403



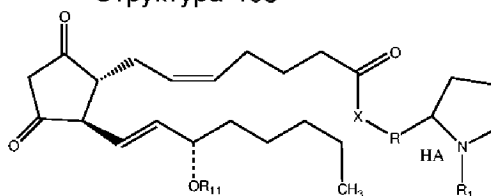
Структура 404



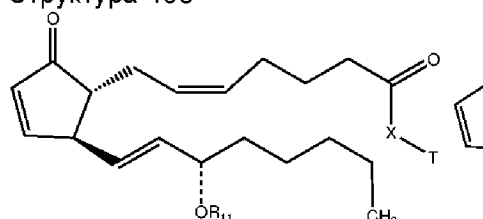
Структура 405



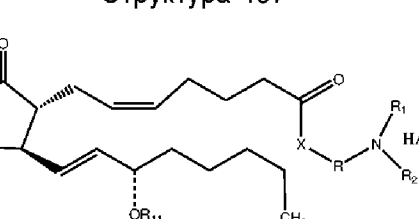
Структура 406



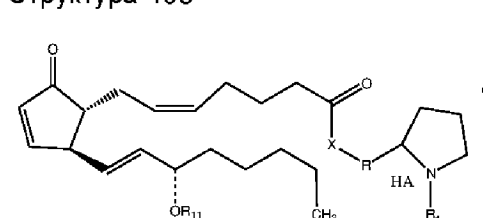
Структура 407



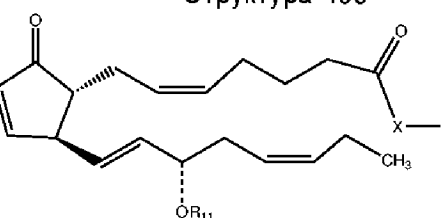
Структура 408



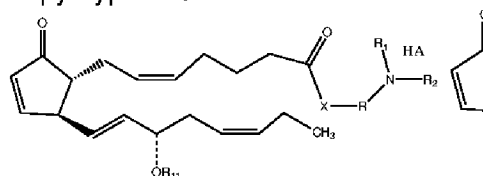
Структура 409



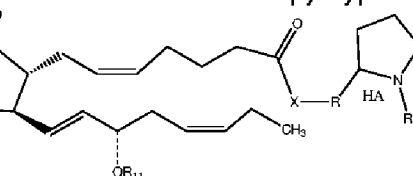
Структура 410



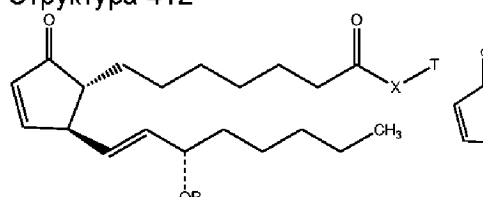
Структура 411



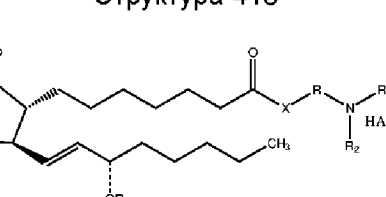
Структура 412



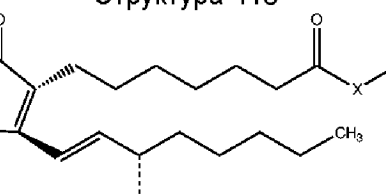
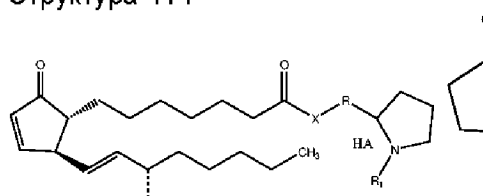
Структура 413



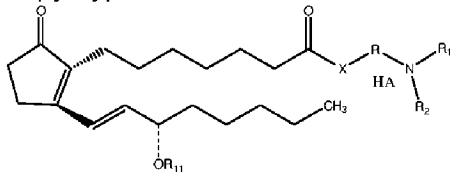
Структура 414



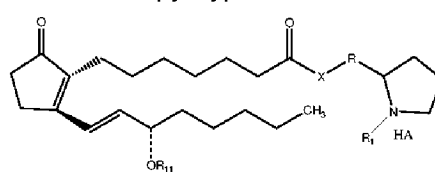
Структура 415



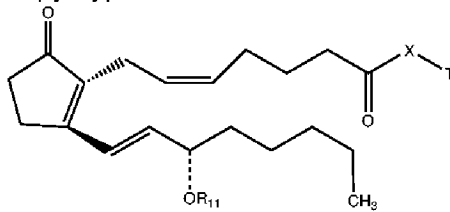
Структура 416



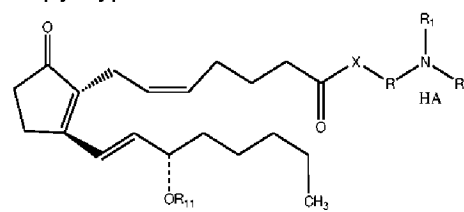
Структура 417



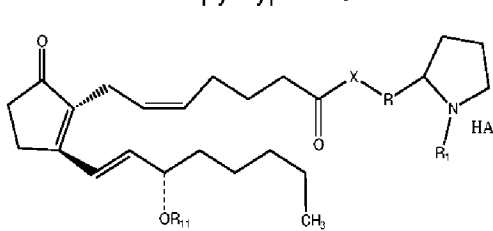
Структура 418



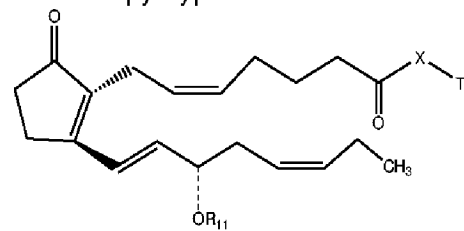
Структура 419



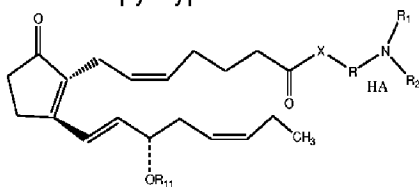
Структура 420



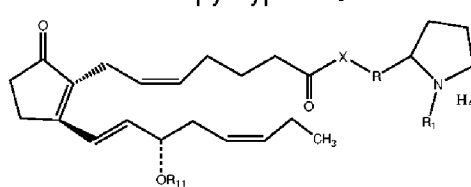
Структура 421



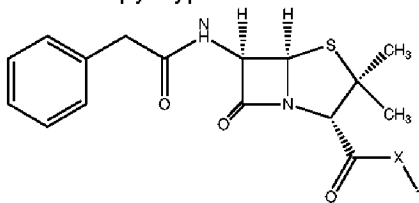
Структура 422



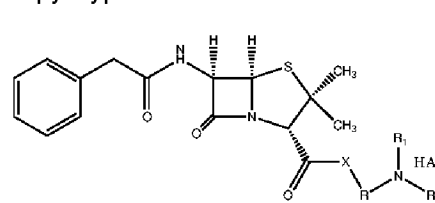
Структура 423



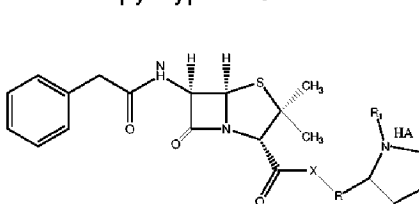
Структура 424



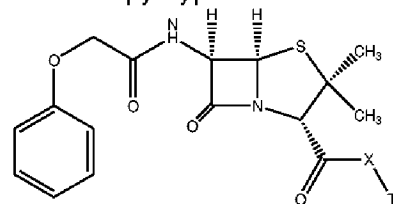
Структура 425



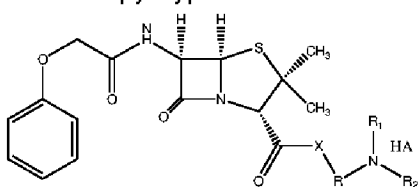
Структура 426



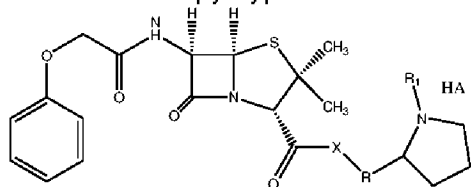
Структура 427



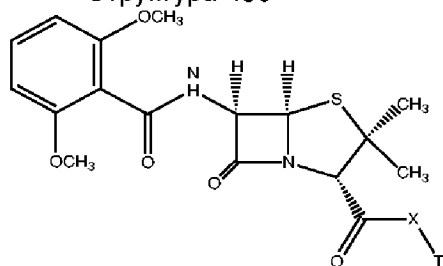
Структура 428



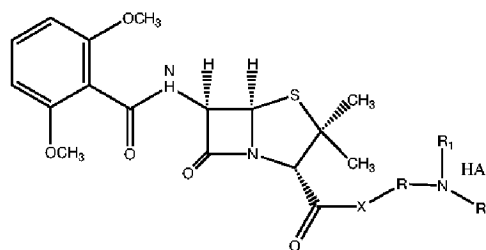
Структура 429



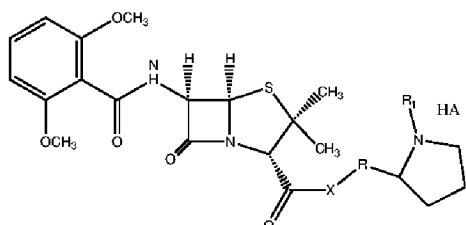
Структура 430



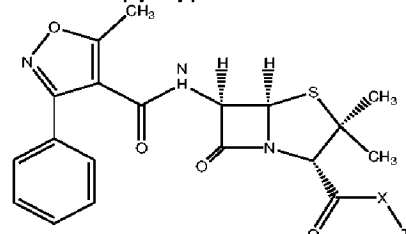
Структура 431



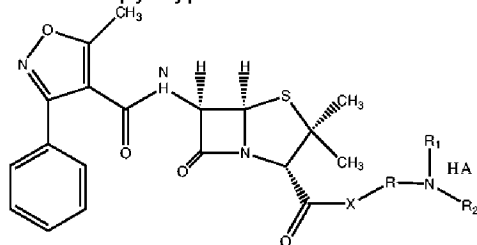
Структура 432



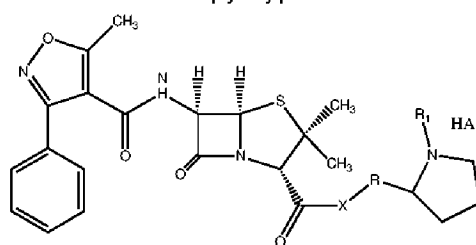
Структура 433



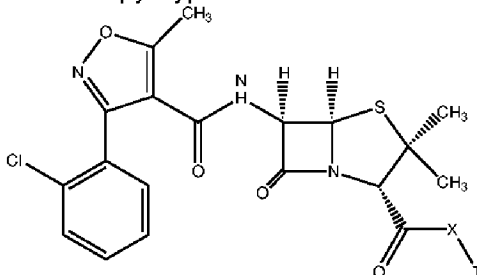
Структура 434



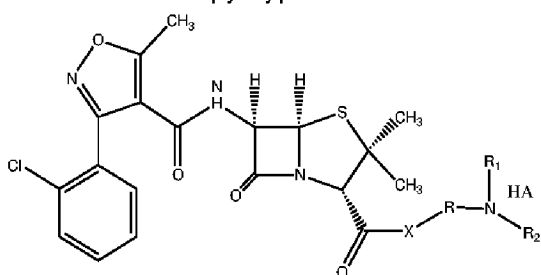
Структура 435



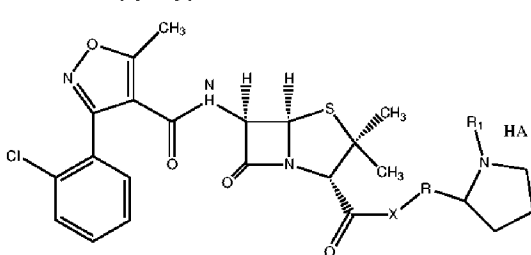
Структура 436



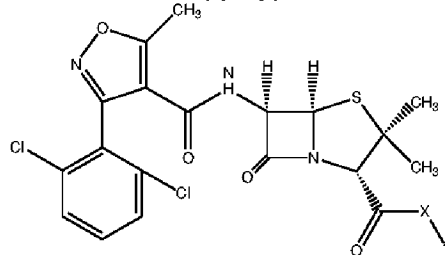
Структура 437



Структура 438



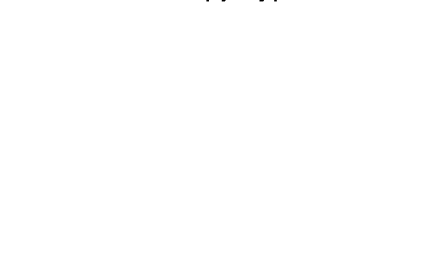
Структура 439

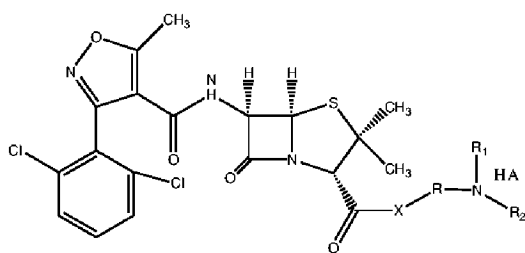


Структура 440

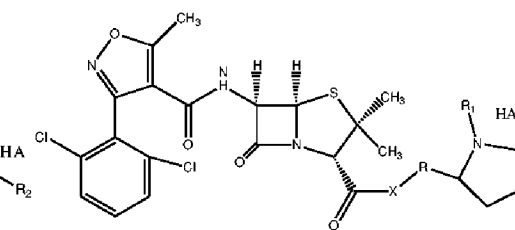


Структура 441

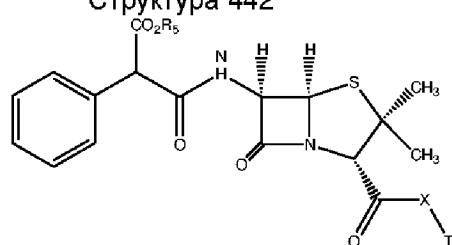




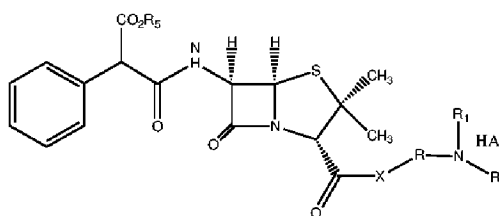
Структура 442



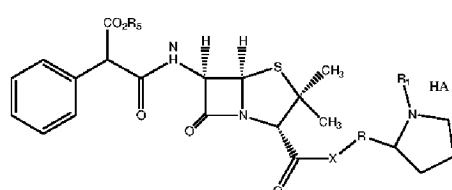
Структура 443



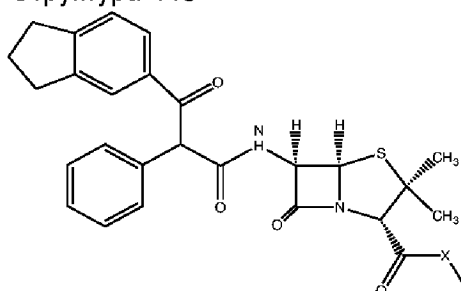
Структура 444



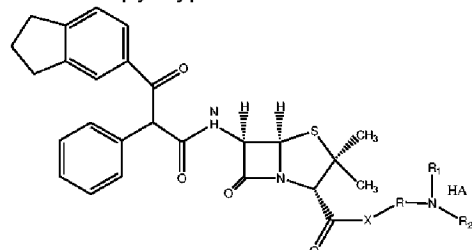
Структура 445



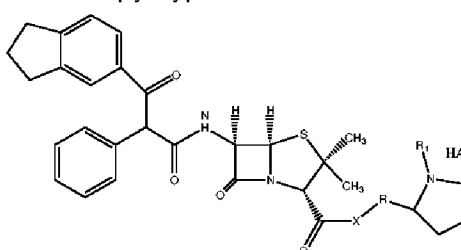
Структура 446



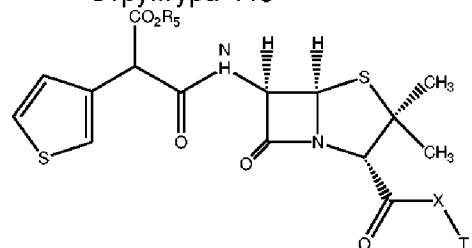
Структура 447



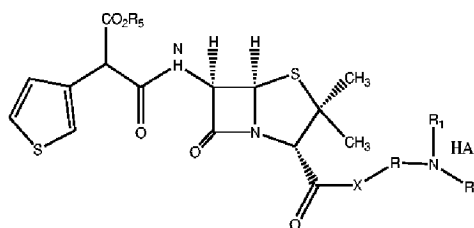
Структура 448



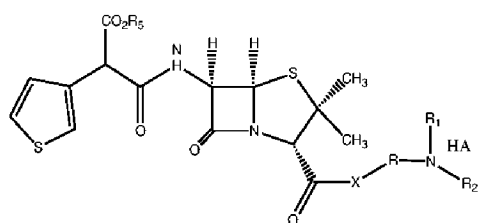
Структура 449



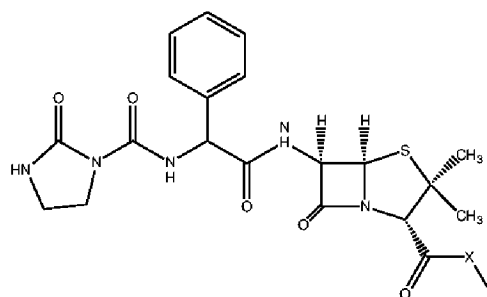
Структура 450



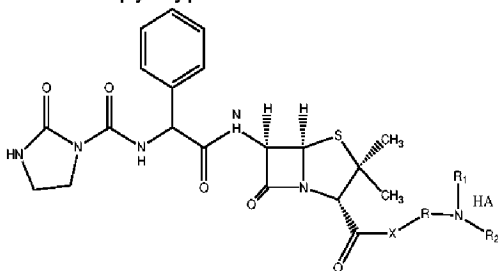
Структура 451



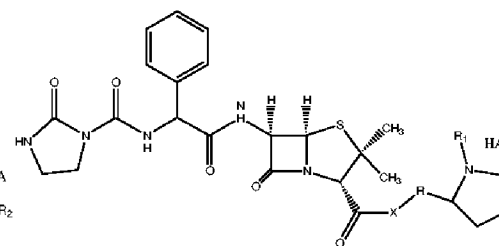
Структура 452



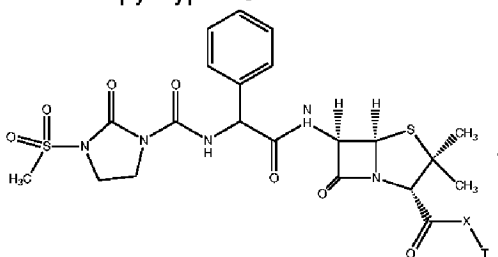
Структура 453



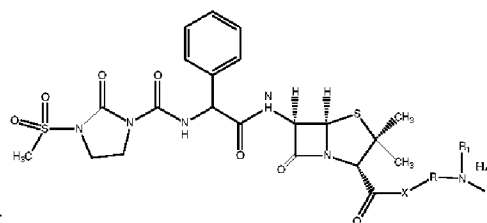
Структура 454



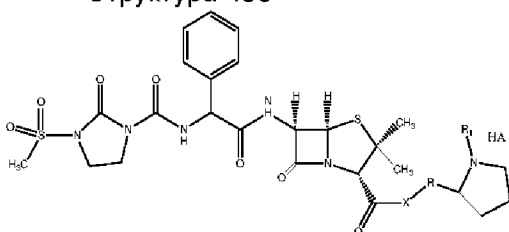
Структура 455



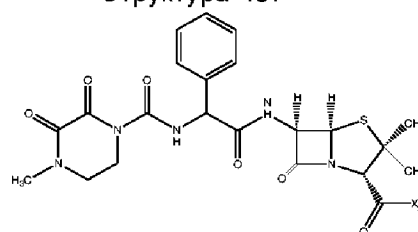
Структура 456



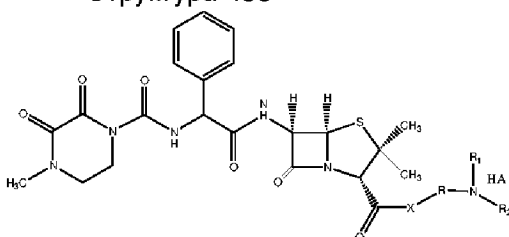
Структура 457



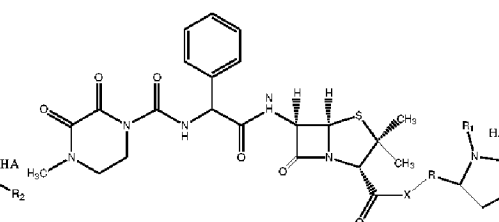
Структура 458



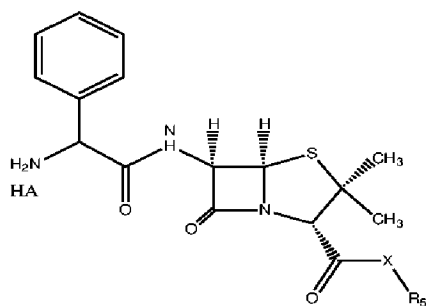
Структура 459



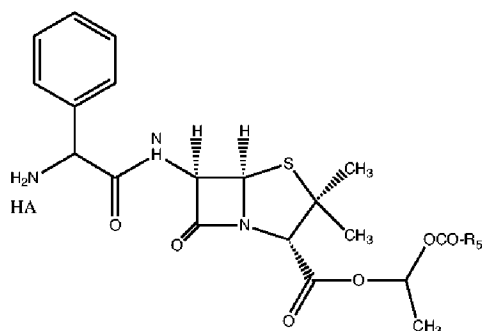
Структура 460



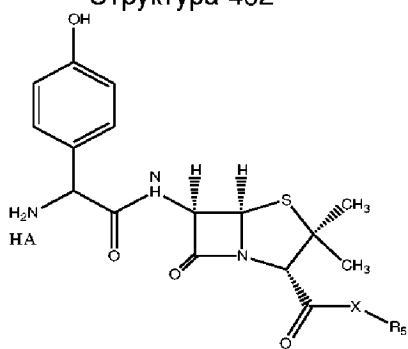
Структура 461



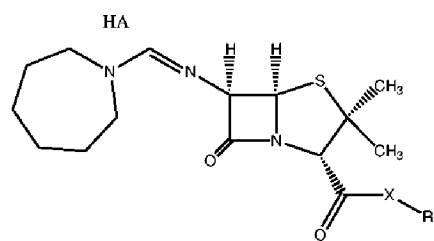
Структура 462



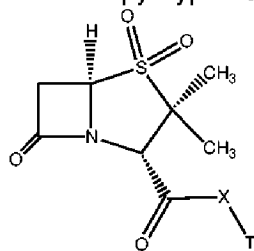
Структура 463



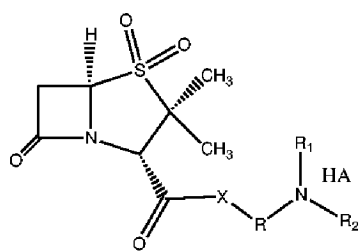
Структура 464



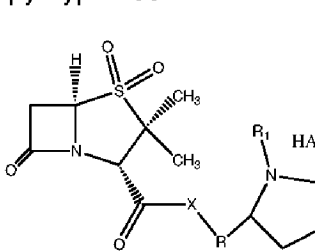
Структура 465



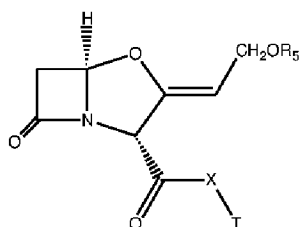
Структура 466



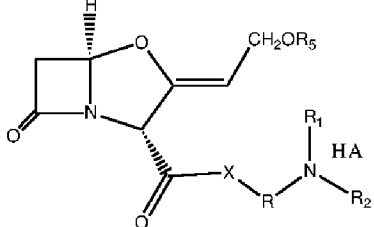
Структура 467



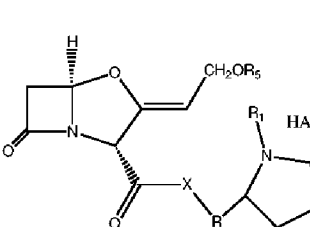
Структура 468



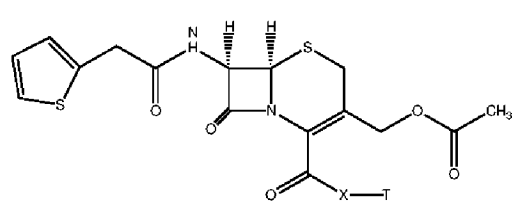
Структура 469



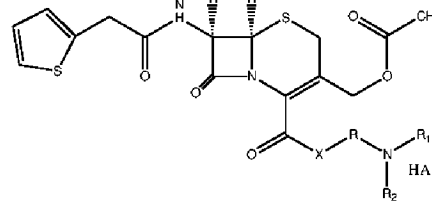
Структура 470



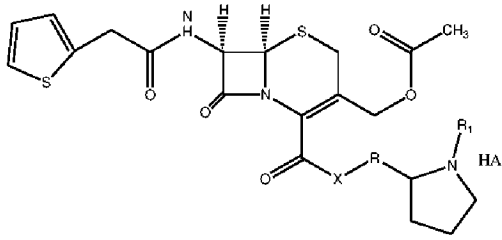
Структура 471



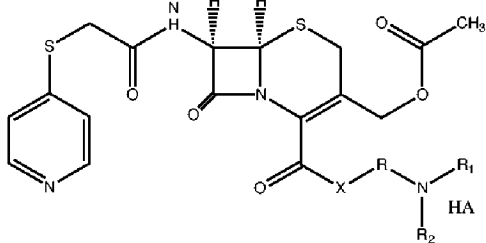
Структура 472



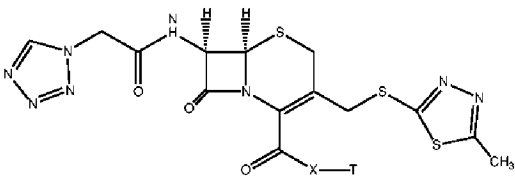
Структура 473



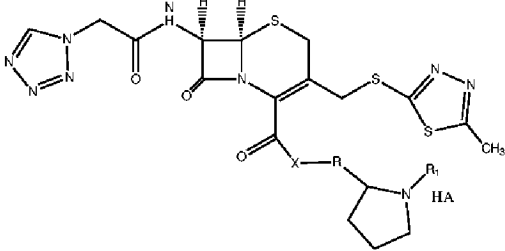
Структура 474



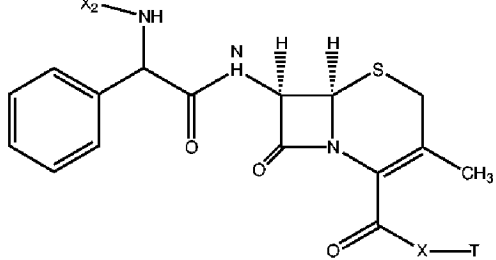
Структура 476



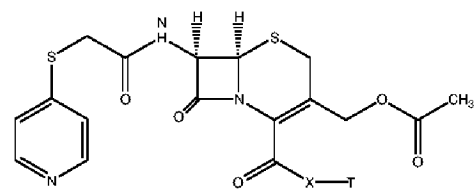
Структура 478



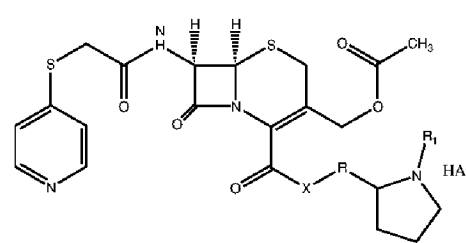
Структура 480



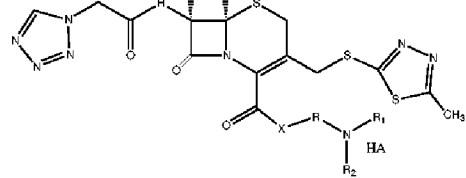
Структура 482



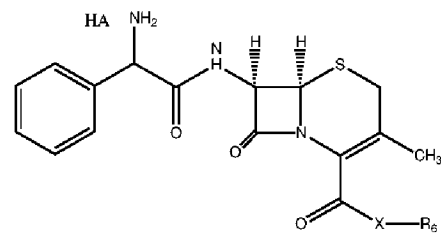
Структура 475



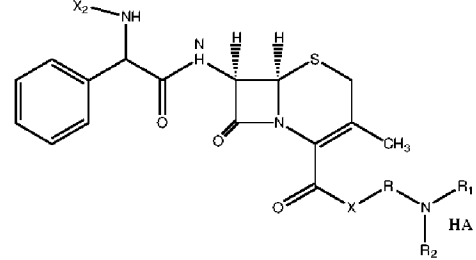
Структура 477



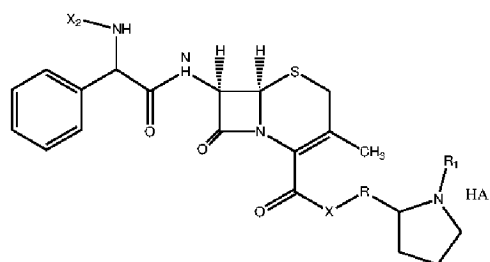
Структура 479



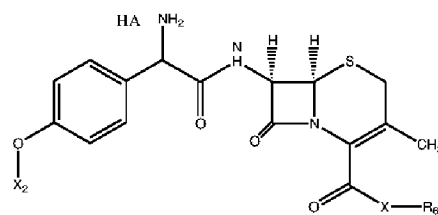
Структура 481



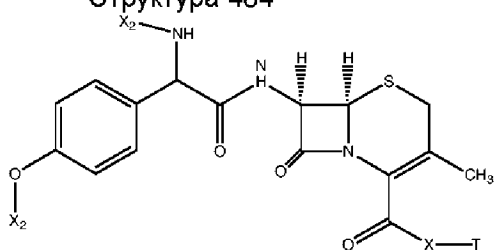
Структура 483



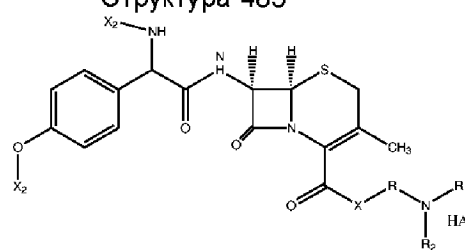
Структура 484



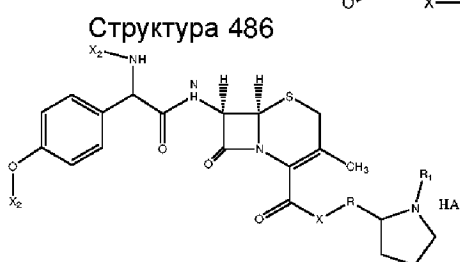
Структура 485



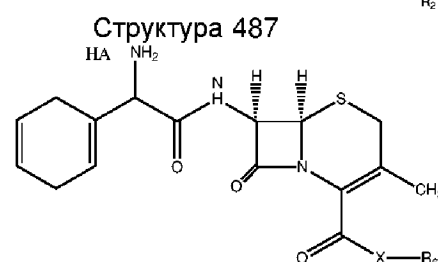
Структура 486



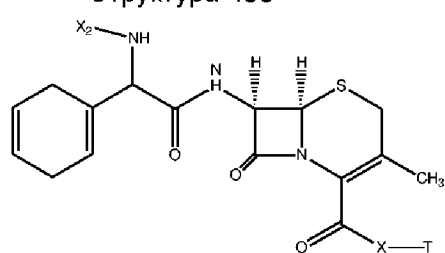
Структура 487



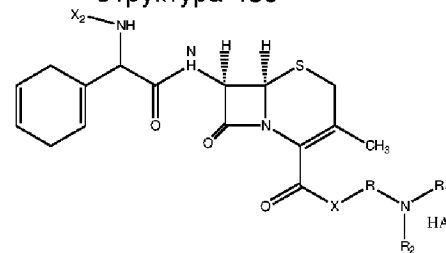
Структура 488



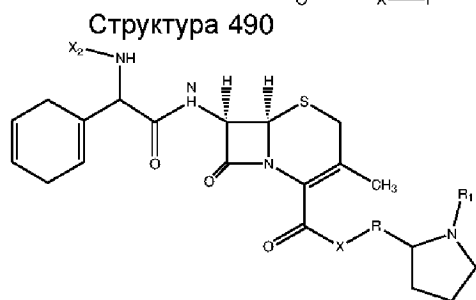
Структура 489



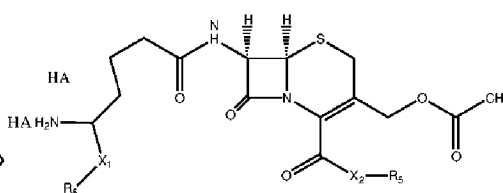
Структура 490



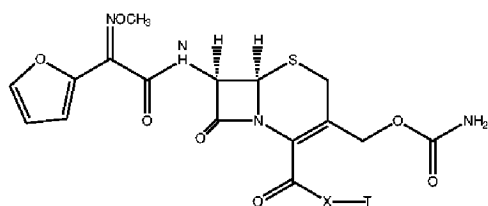
Структура 491



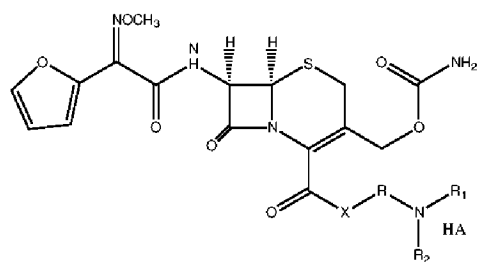
Структура 492



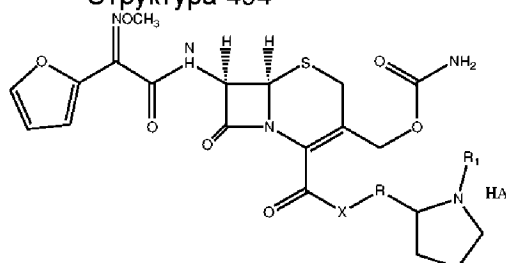
Структура 493



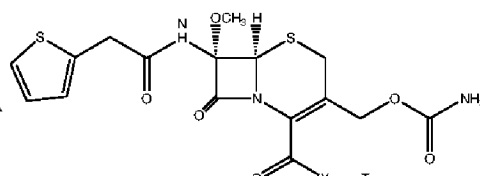
Структура 494



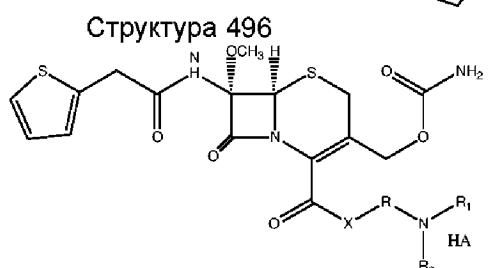
Структура 495



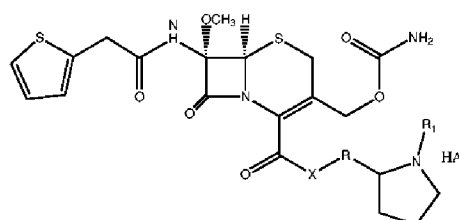
Структура 496



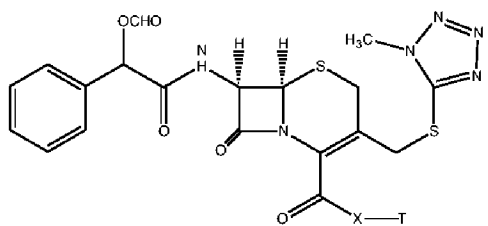
Структура 497



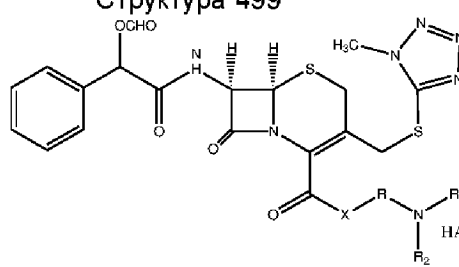
Структура 498



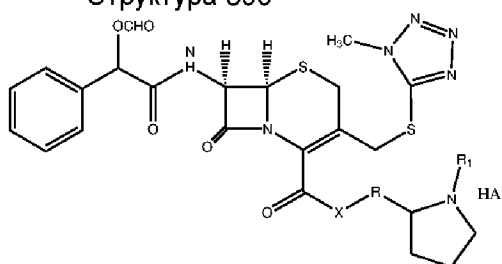
Структура 499



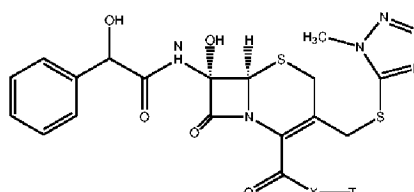
Структура 500



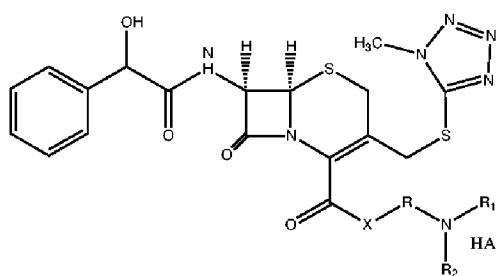
Структура 501



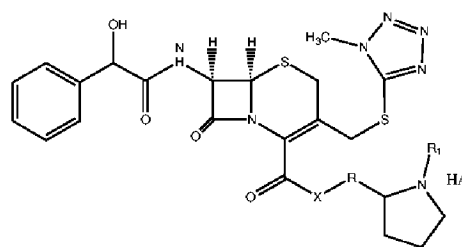
Структура 502



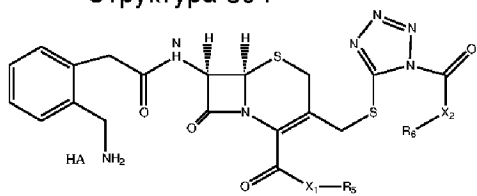
Структура 503



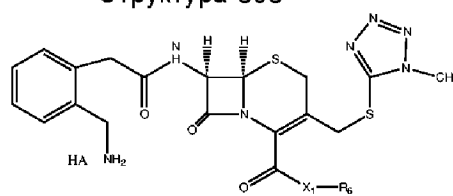
Структура 504



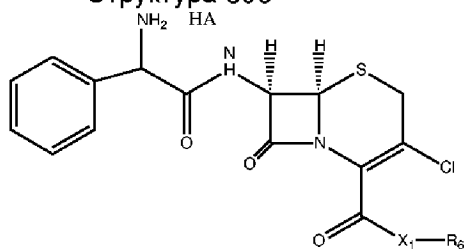
Структура 505



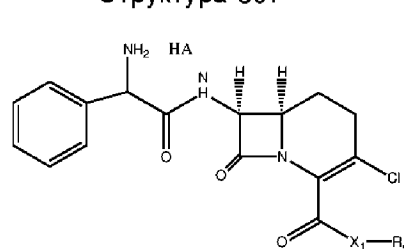
Структура 506



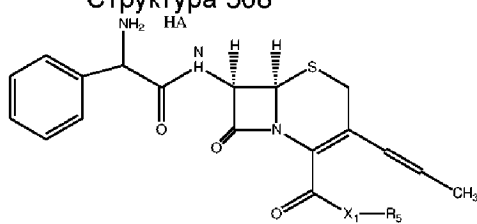
Структура 507



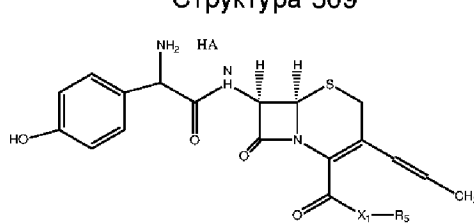
Структура 508



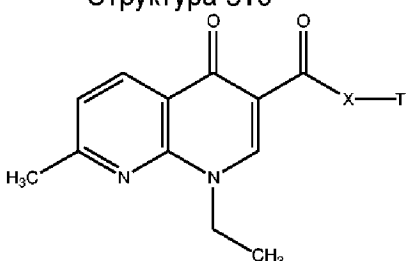
Структура 509



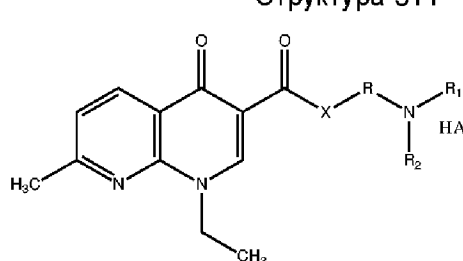
Структура 510



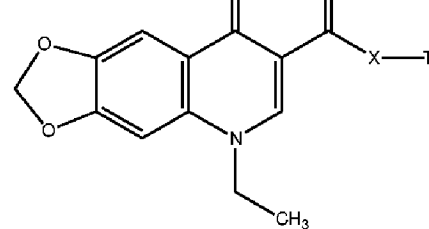
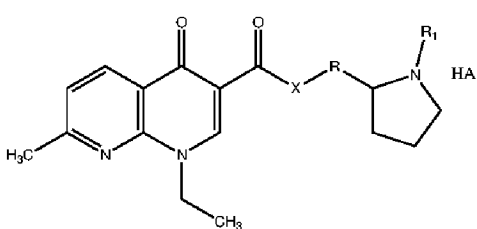
Структура 511



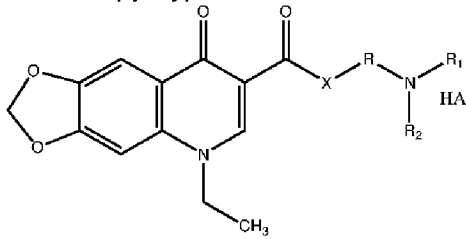
Структура 512



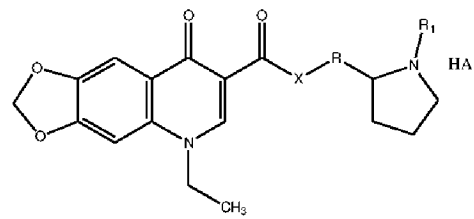
Структура 513



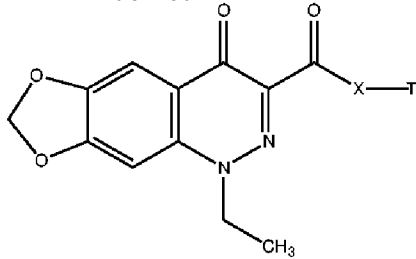
Структура 514



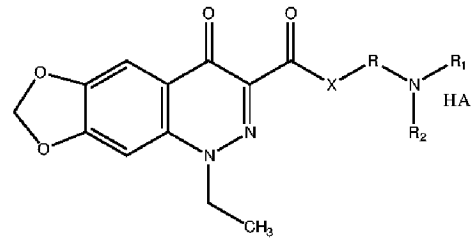
Структура 515



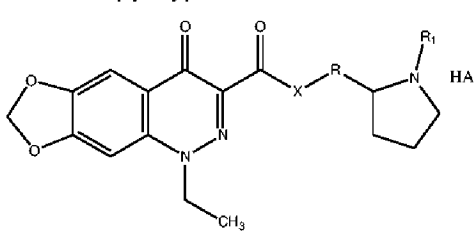
Структура 516



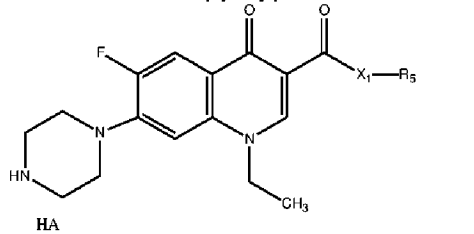
Структура 517



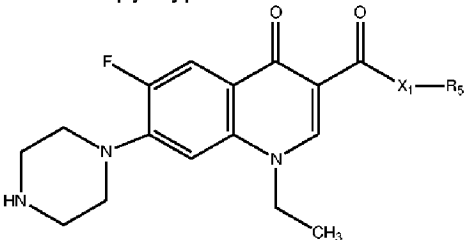
Структура 518



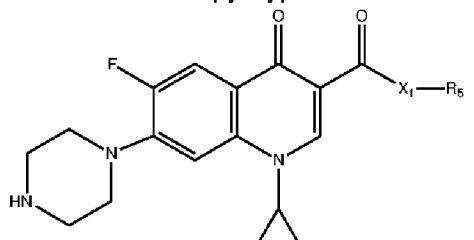
Структура 519



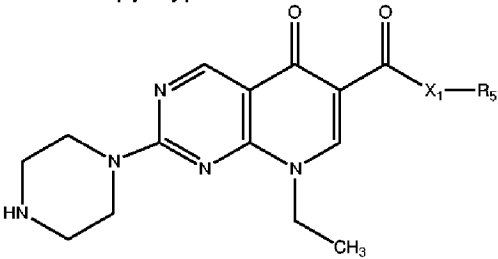
Структура 520



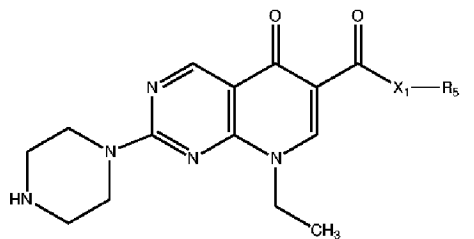
Структура 521



Структура 522



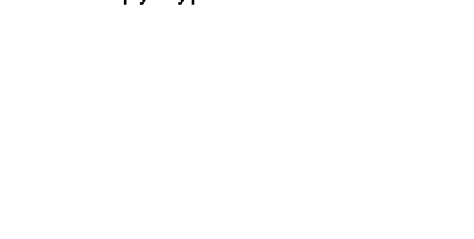
Структура 523

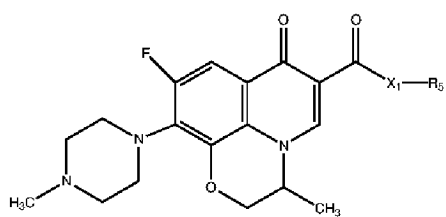


Структура 524

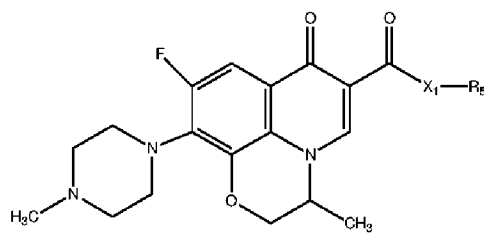


Структура 525



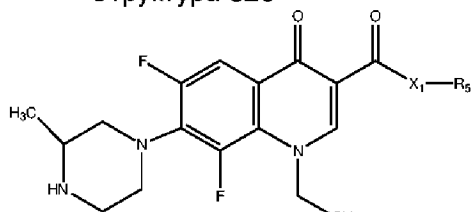


Структура 526



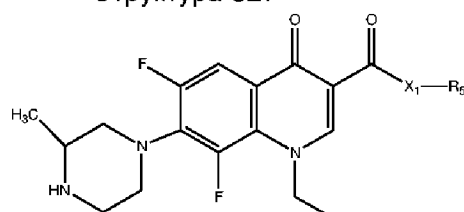
2 HA

Структура 527



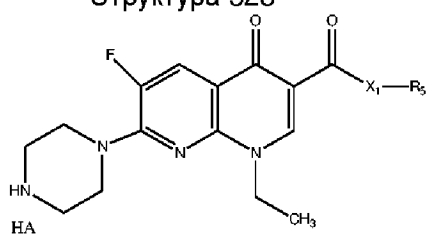
HA

Структура 528



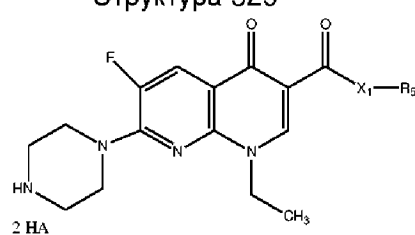
2 HA

Структура 529



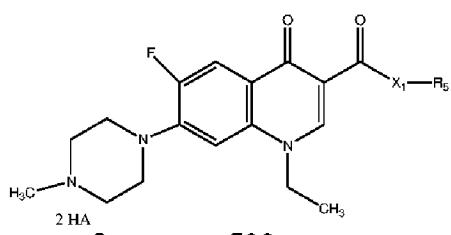
HA

Структура 530



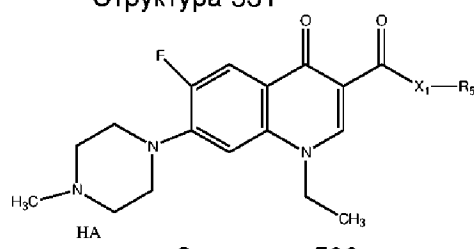
2 HA

Структура 531



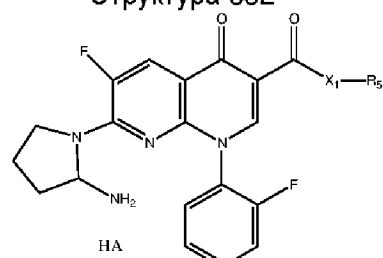
2 HA

Структура 532



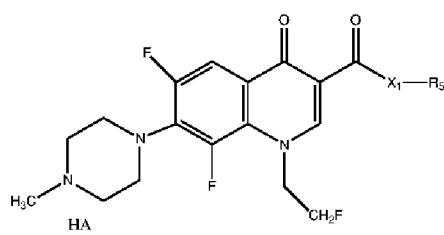
HA

Структура 533



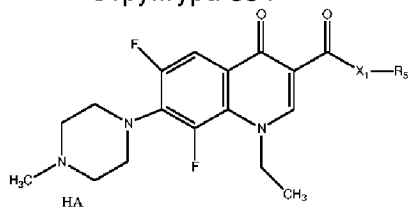
HA

Структура 534

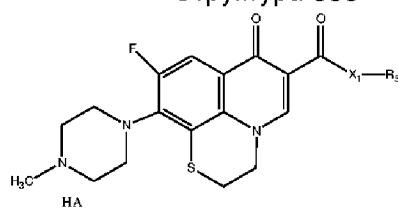


HA

Структура 535

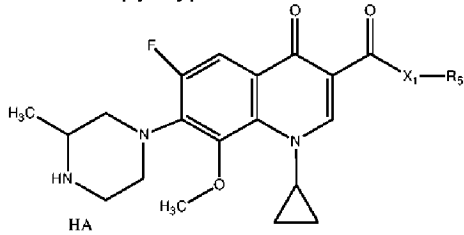


HA

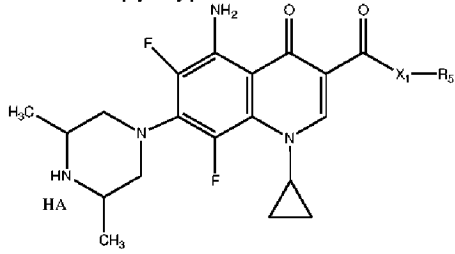


HA

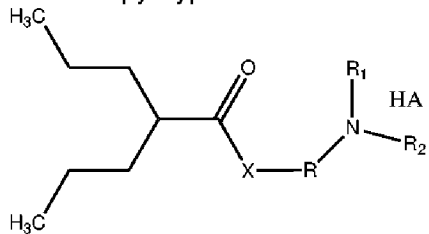
Структура 536



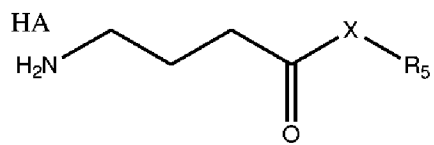
Структура 538



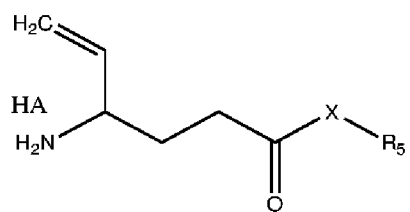
Структура 540



Структура 542

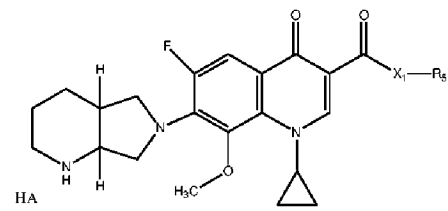


Структура 544

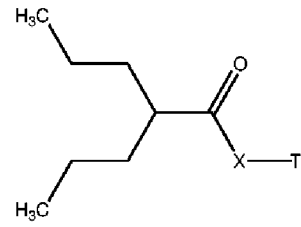


Структура 546

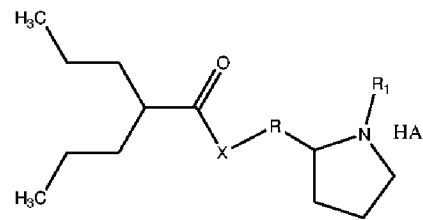
Структура 537



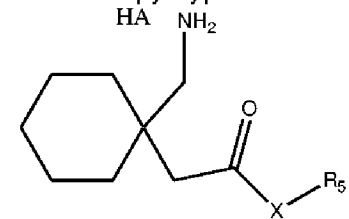
Структура 539



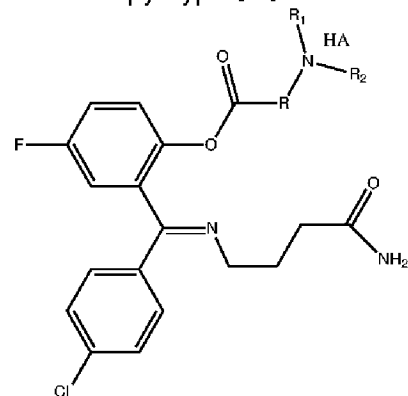
Структура 541



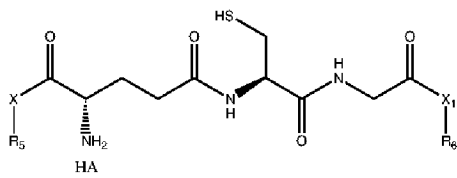
Структура 543



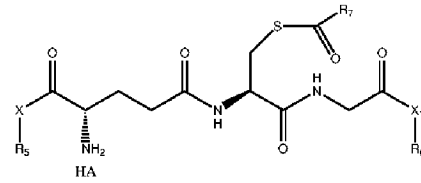
Структура 545



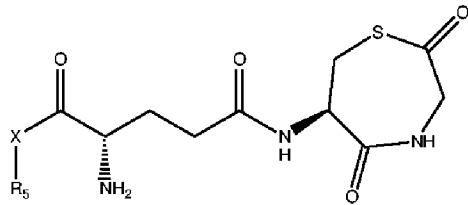
Структура 547



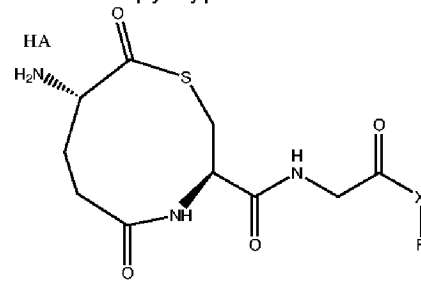
Структура 548



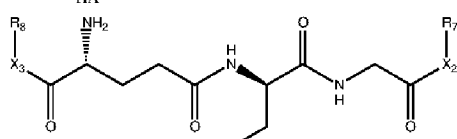
Структура 549



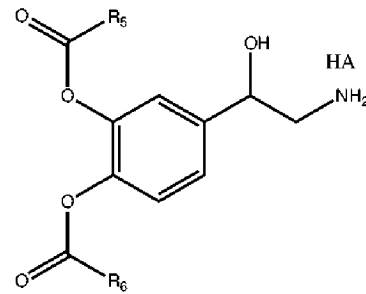
Структура 550



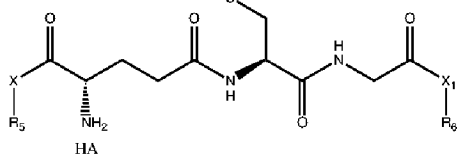
Структура 551



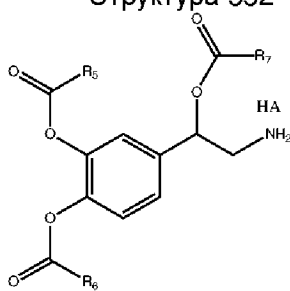
Структура 552



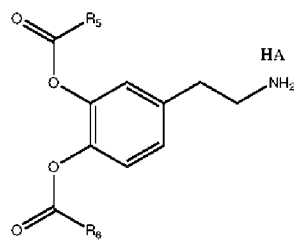
Структура 553



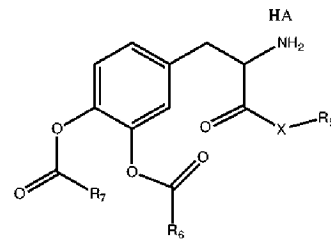
Структура 554



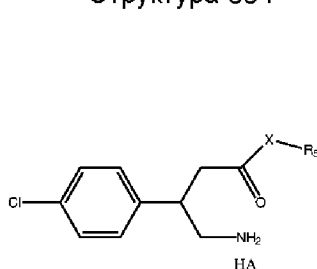
Структура 555



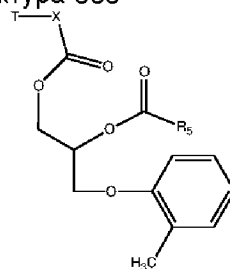
Структура 556



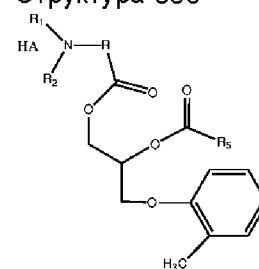
Структура 557



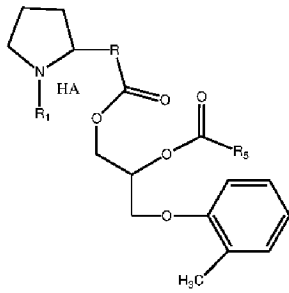
Структура 558



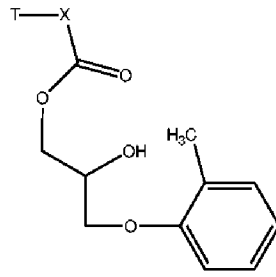
Структура 559



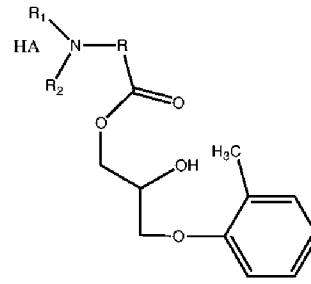
Структура 560



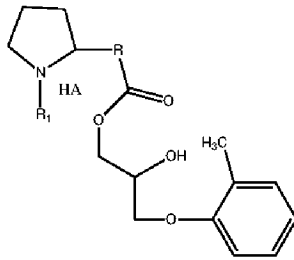
Структура 560



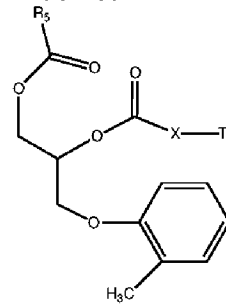
Структура 561



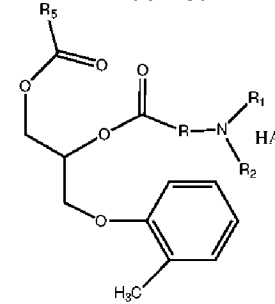
Структура 562



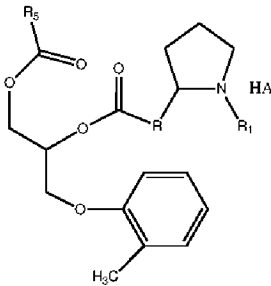
Структура 563



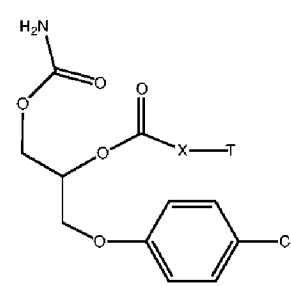
Структура 564



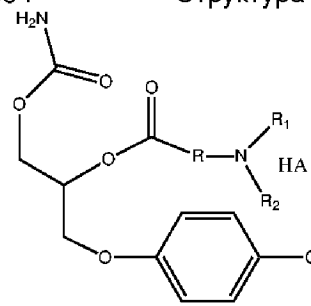
Структура 565



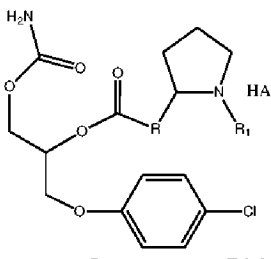
Структура 566



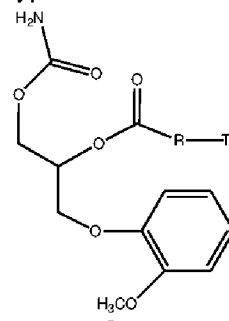
Структура 567



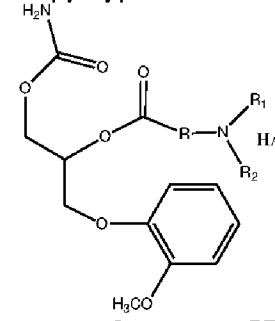
Структура 568



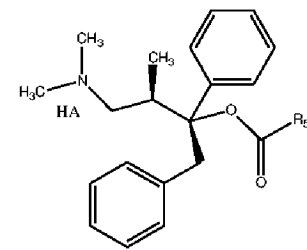
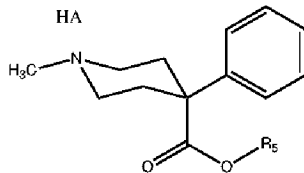
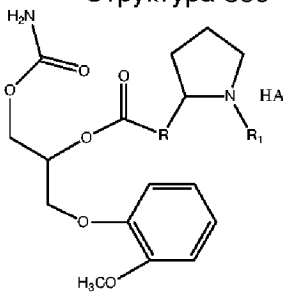
Структура 569



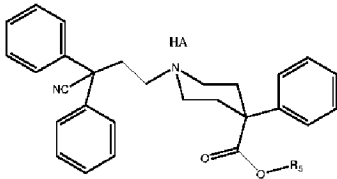
Структура 570



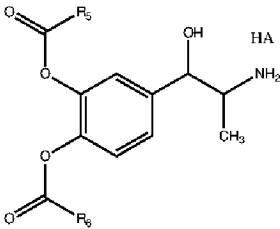
Структура 571



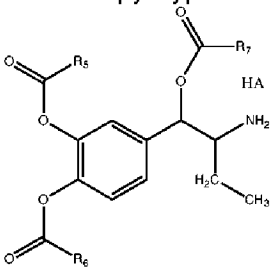
Структура 572



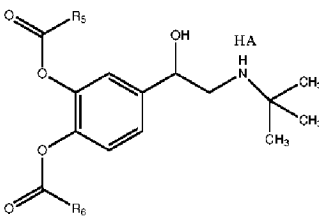
Структура 575



Структура 578

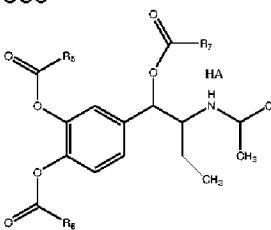


Структура 581



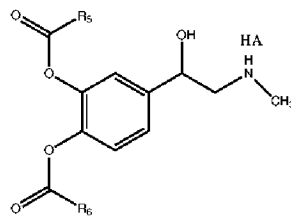
Структура 584

586

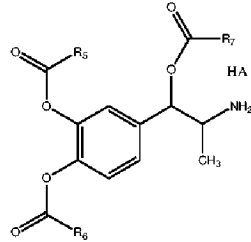


Структура 587

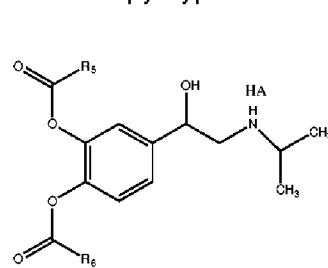
Структура 573



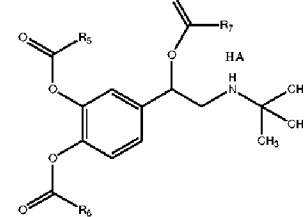
Структура 576



Структура 579

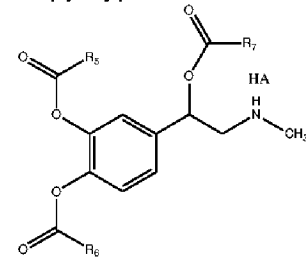


Структура 582

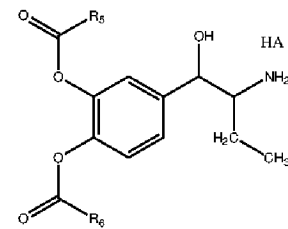


Структура 585

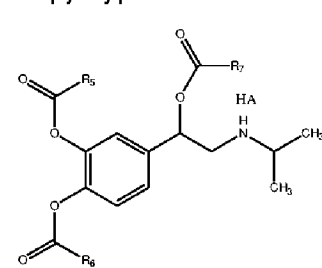
Структура 574



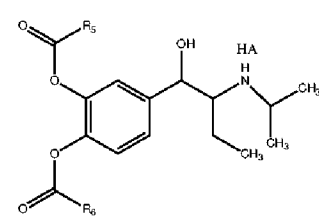
Структура 577



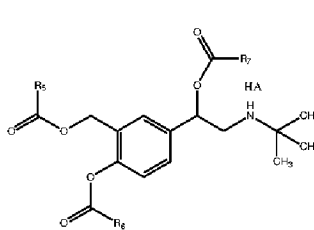
Структура 580



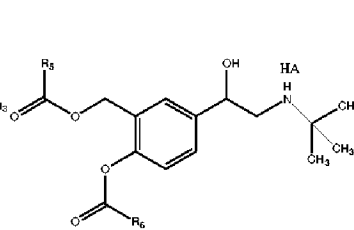
Структура 583



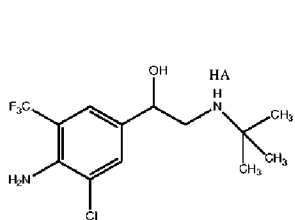
Структура



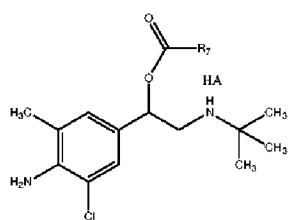
Структура 589



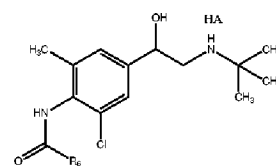
Структура 588



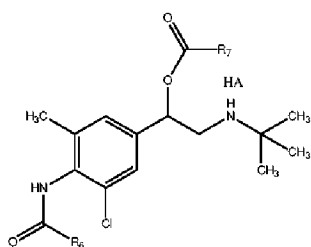
Структура 590



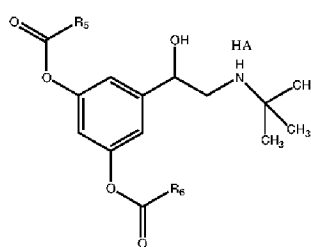
Структура 591



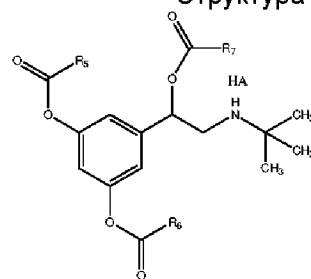
Структура 592



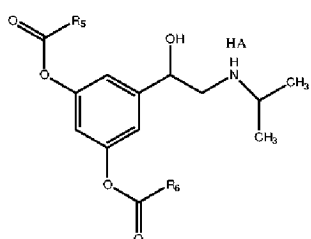
Структура 593



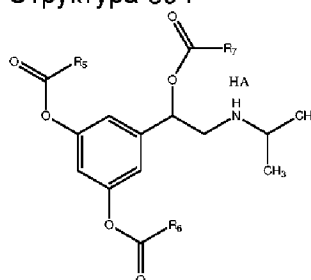
Структура 594



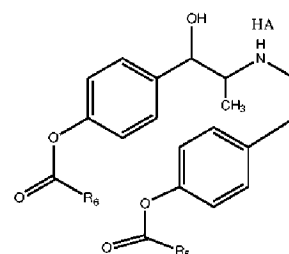
Структура 595



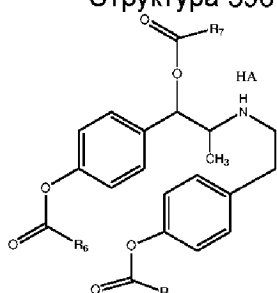
Структура 596



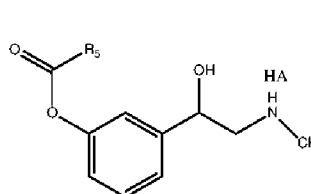
Структура 597



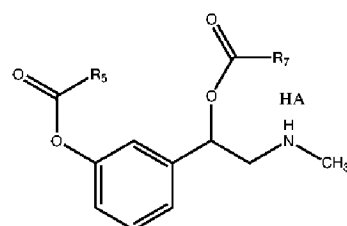
Структура 598



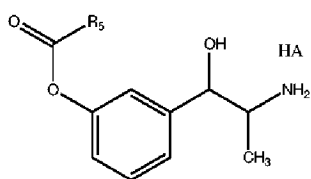
Структура 599



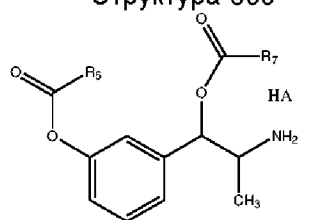
Структура 600



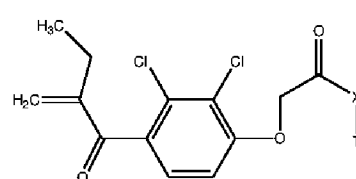
Структура 601



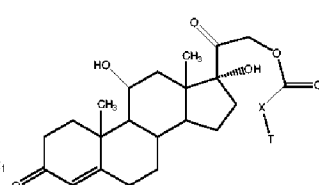
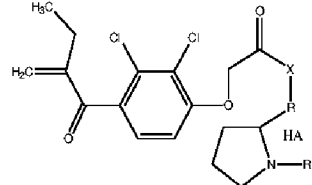
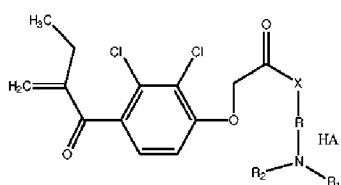
Структура 602



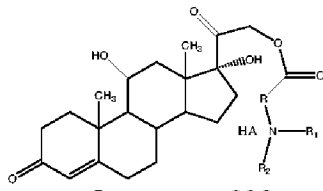
Структура 603



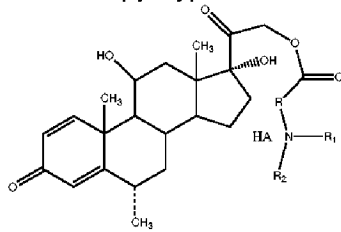
Структура 604



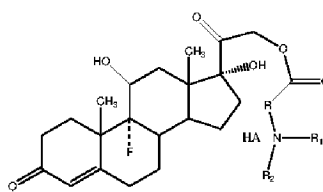
Структура 605



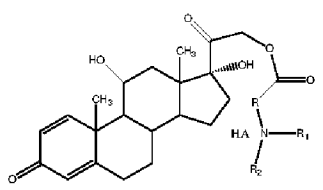
Структура 608



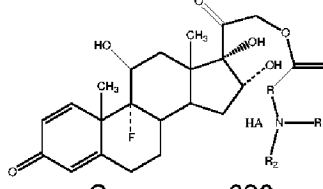
Структура 611



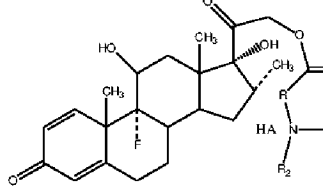
Структура 614



Структура 617

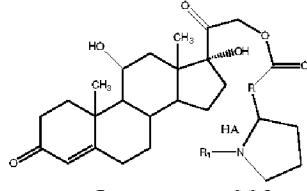


Структура 620

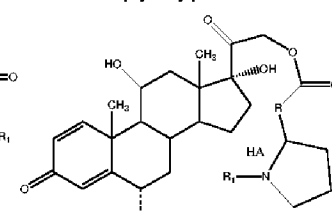


Структура 623

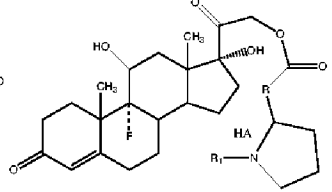
Структура 606



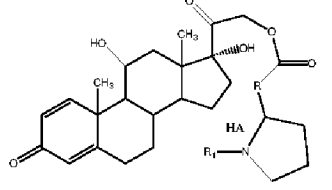
Структура 609



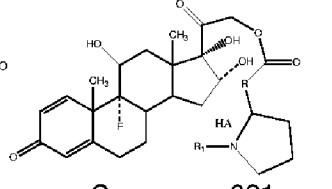
Структура 612



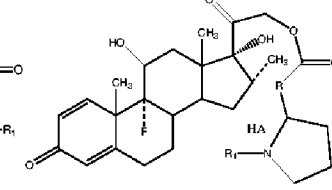
Структура 615



Структура 618

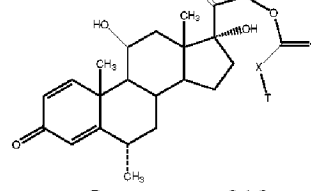


Структура 621

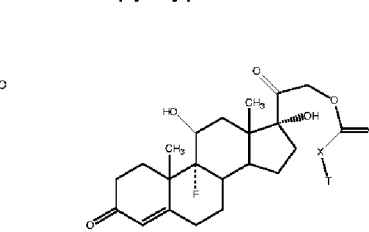


Структура 624

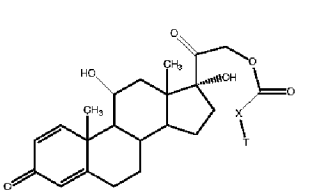
Структура 607



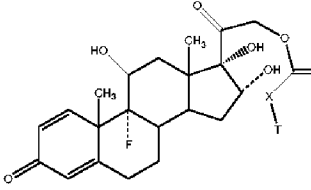
Структура 610



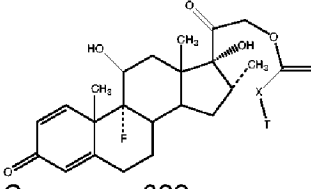
Структура 613



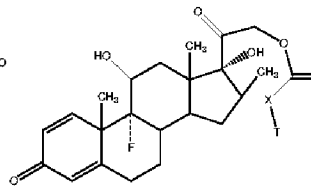
Структура 616



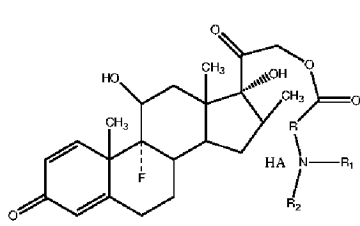
Структура 619



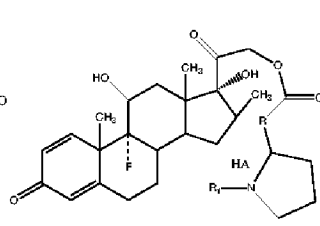
Структура 622



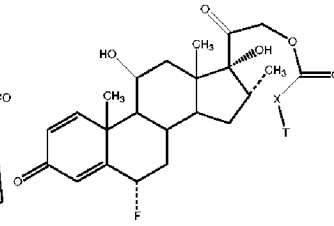
Структура 625



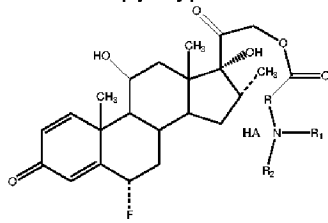
Структура 626



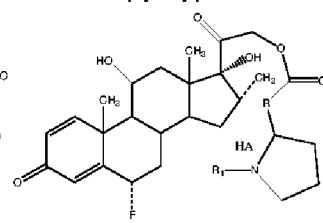
Структура 627



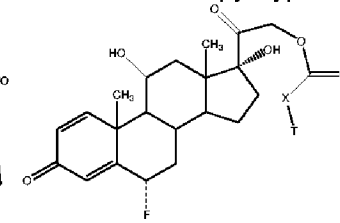
Структура 628



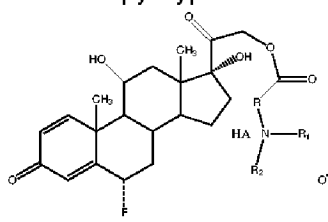
Структура 629



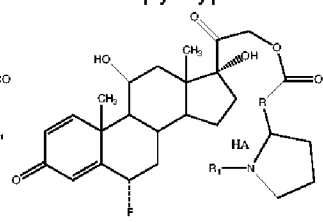
Структура 630



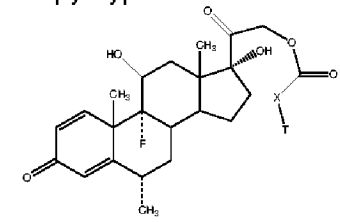
Структура 631



Структура 632



Структура 633



Структура 634



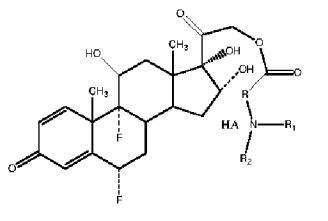
Структура 635



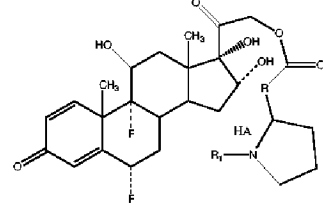
Структура 636



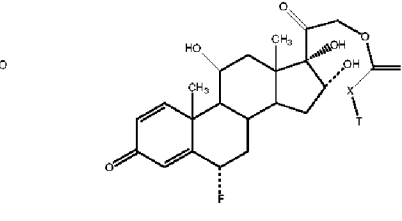
Структура 637



Структура 638

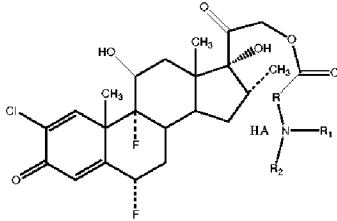


Структура 639

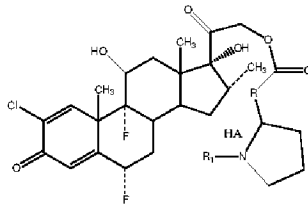


Структура 640

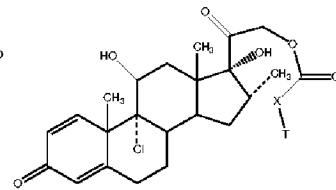
Структура 641



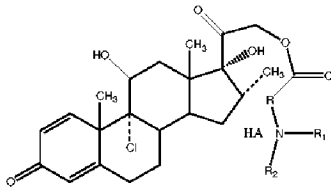
Структура 642



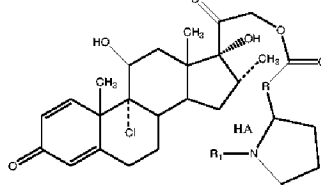
Структура 643



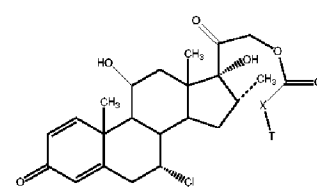
Структура 644



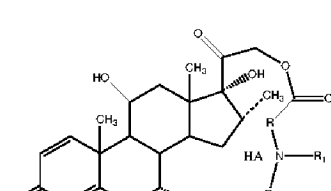
Структура 645



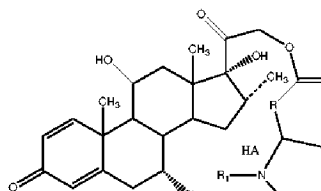
Структура 646



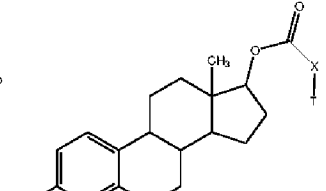
Структура 647



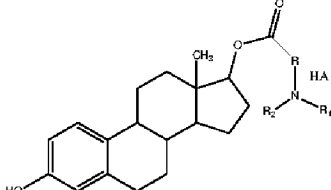
Структура 648



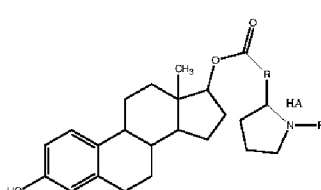
Структура 649



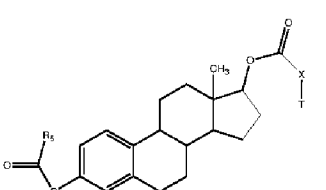
Структура 650



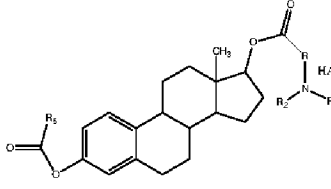
Структура 651



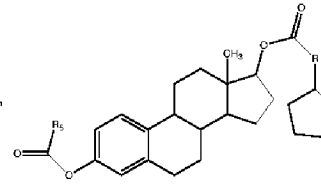
Структура 652



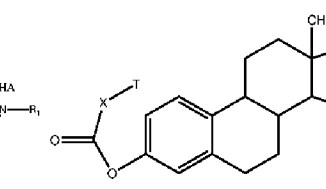
Структура 653



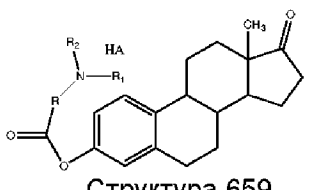
Структура 654



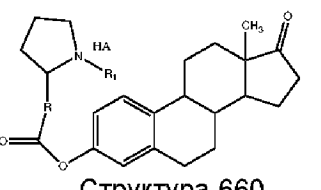
Структура 655



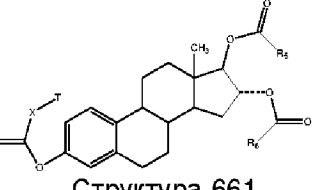
Структура 656



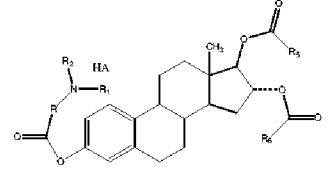
Структура 657



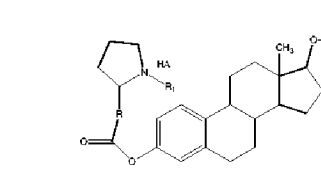
Структура 658



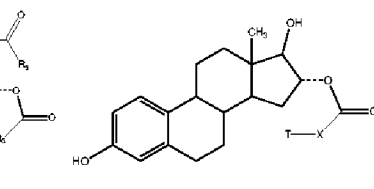
Структура 659



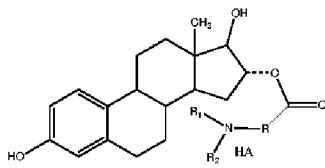
Структура 660



Структура 661

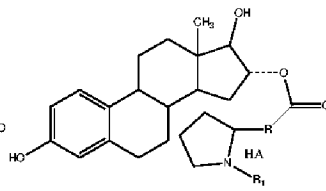


Структура 662



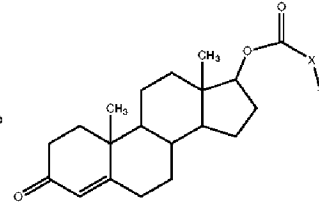
Структура 665

Структура 663

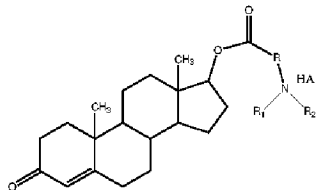


Структура 666

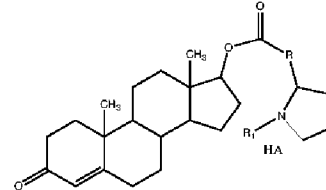
Структура 664



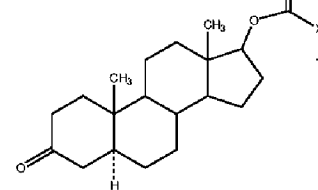
Структура 667



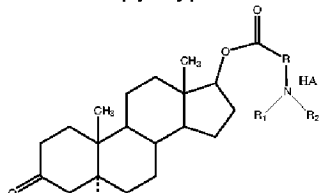
Структура 668



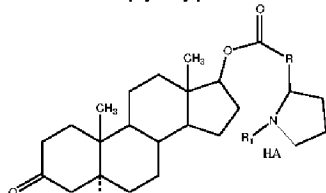
Структура 669



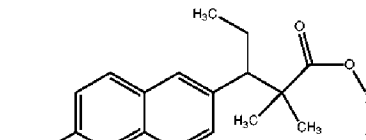
Структура 670



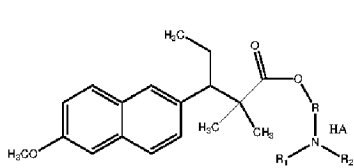
Структура 671



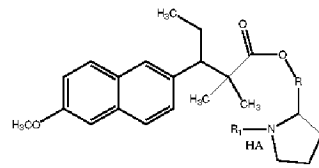
Структура 672



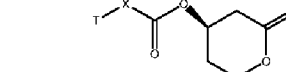
Структура 673



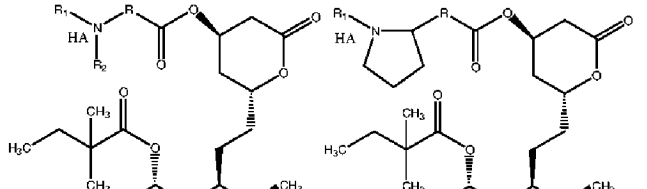
Структура 674



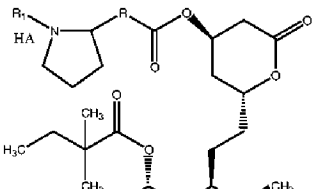
Структура 675



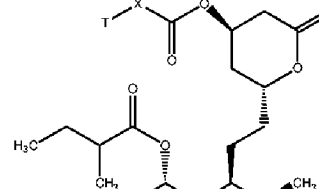
Структура 676



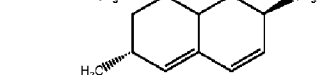
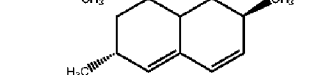
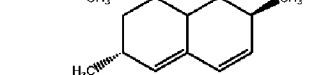
Структура 677

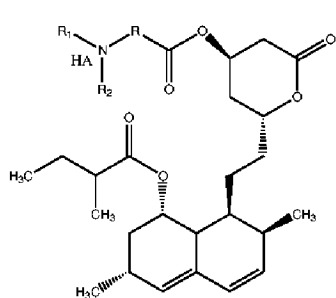


Структура 678

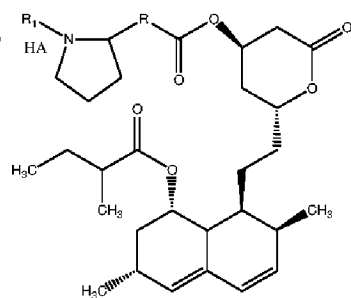


Структура 679

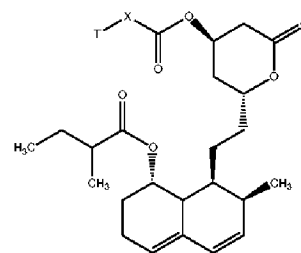




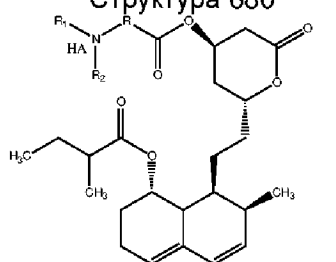
Структура 680



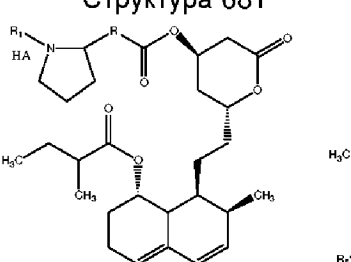
Структура 681



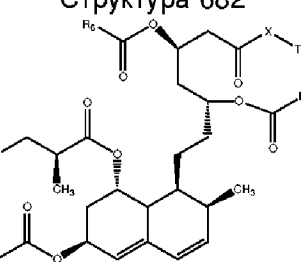
Структура 682



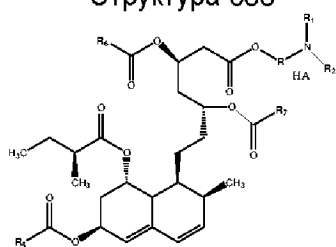
Структура 683



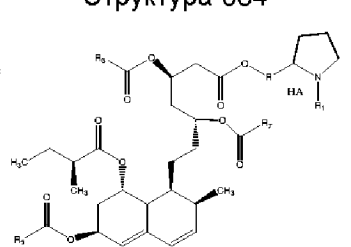
Структура 684



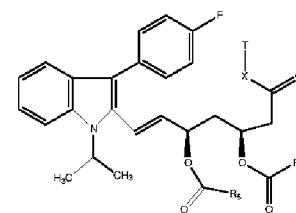
Структура 685



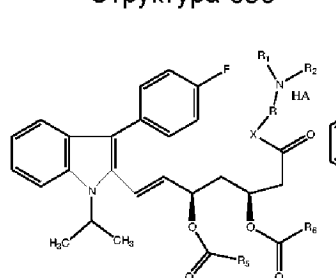
Структура 686



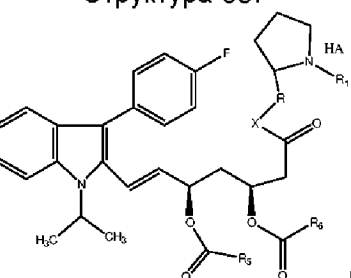
Структура 687



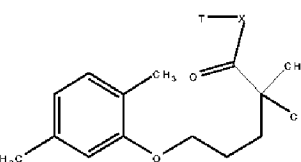
Структура 688



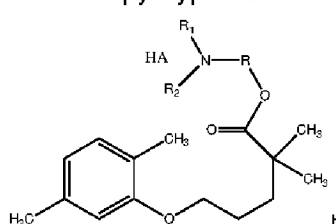
Структура 689



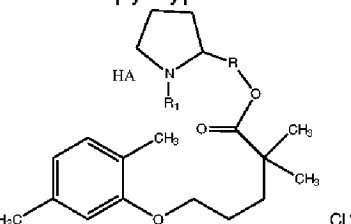
Структура 690



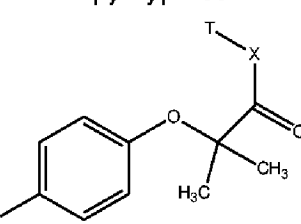
Структура 691



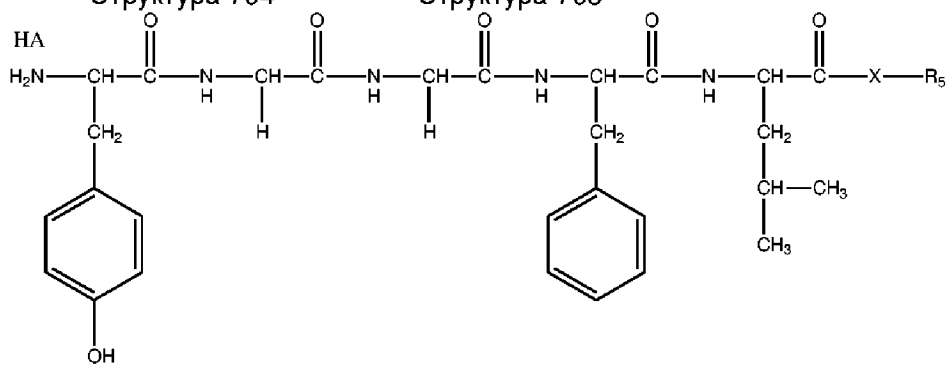
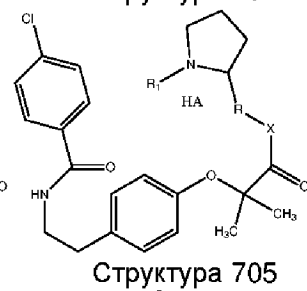
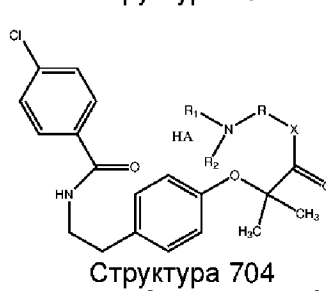
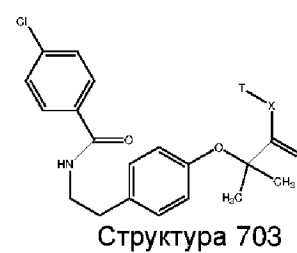
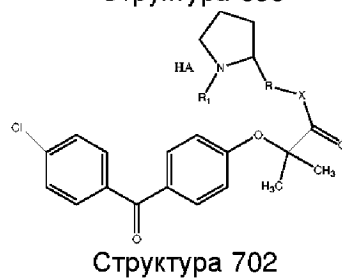
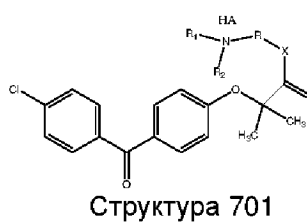
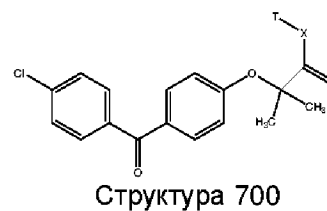
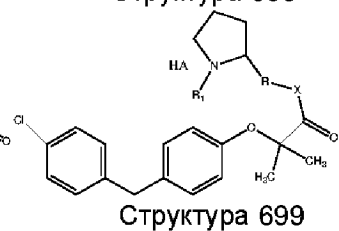
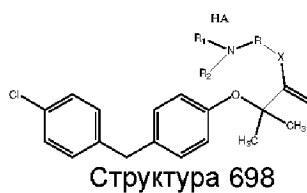
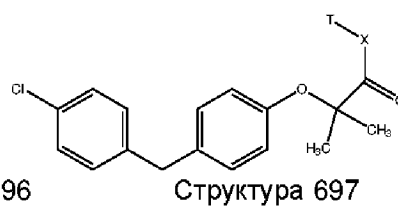
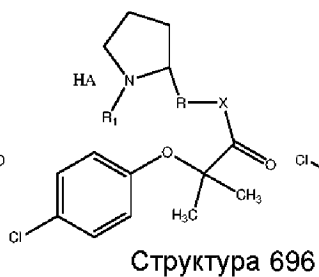
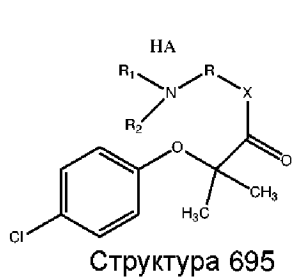
Структура 692

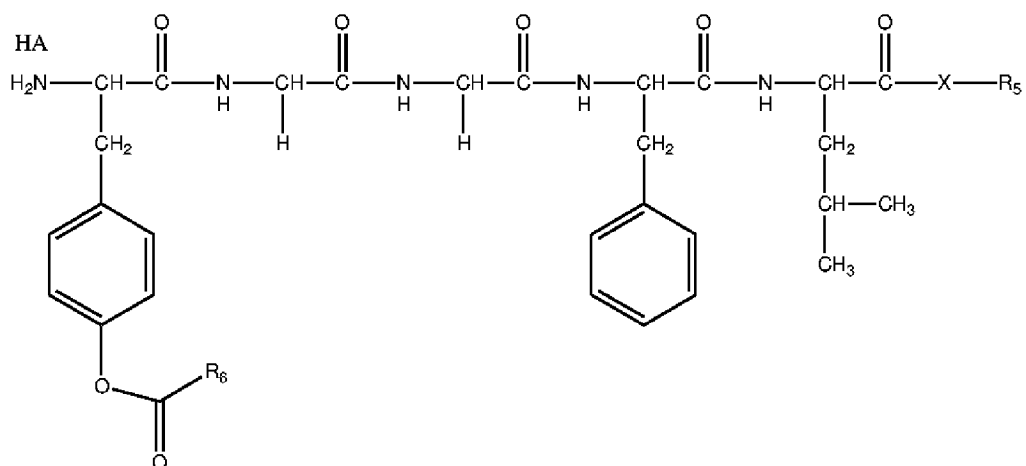


Структура 693

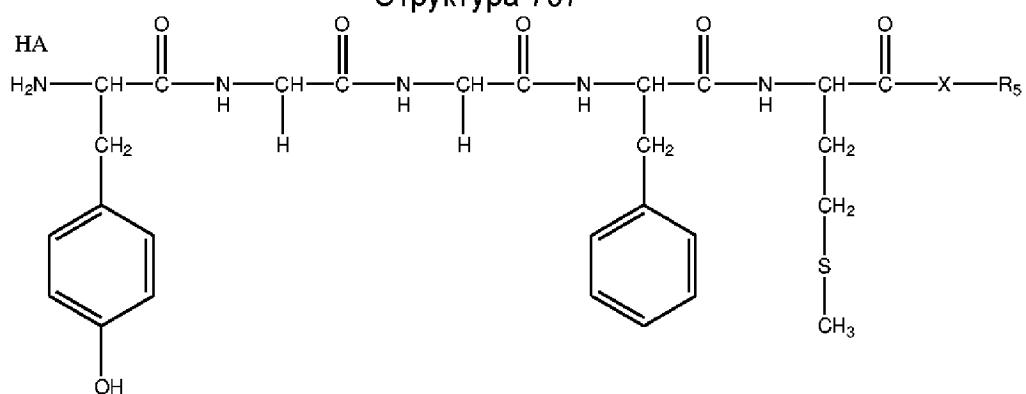


Структура 694

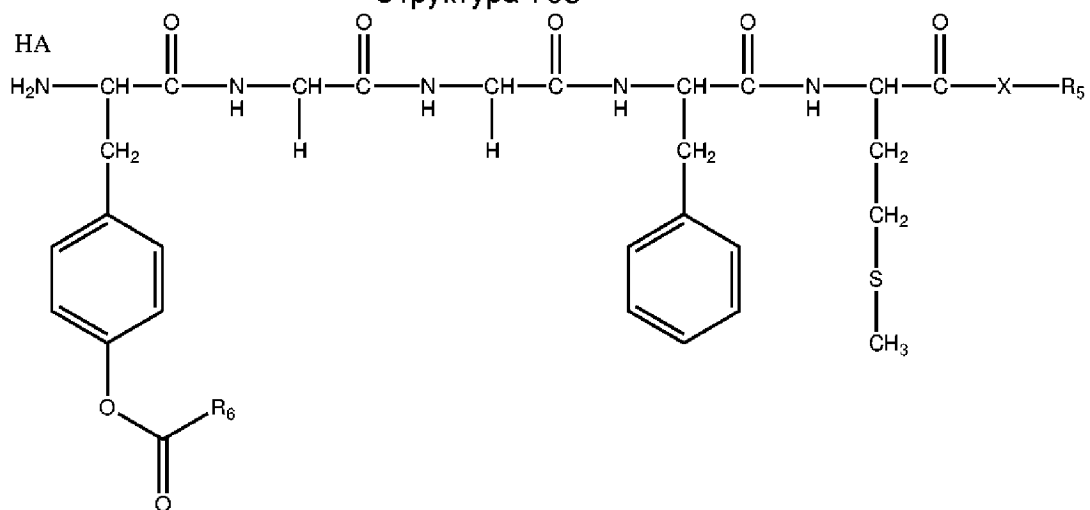




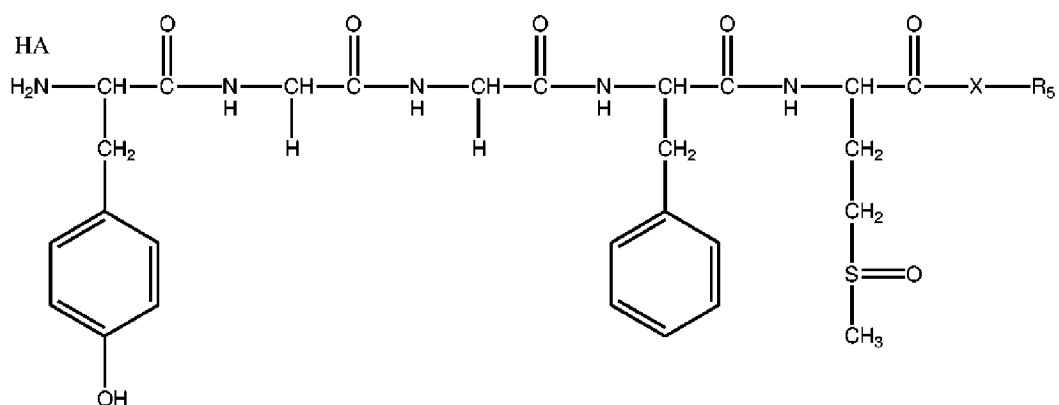
Структура 707



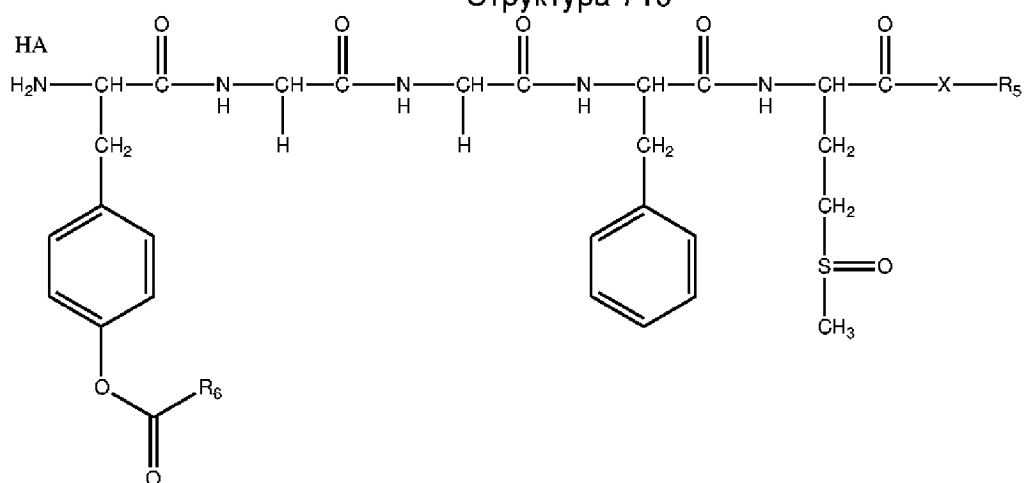
Структура 708



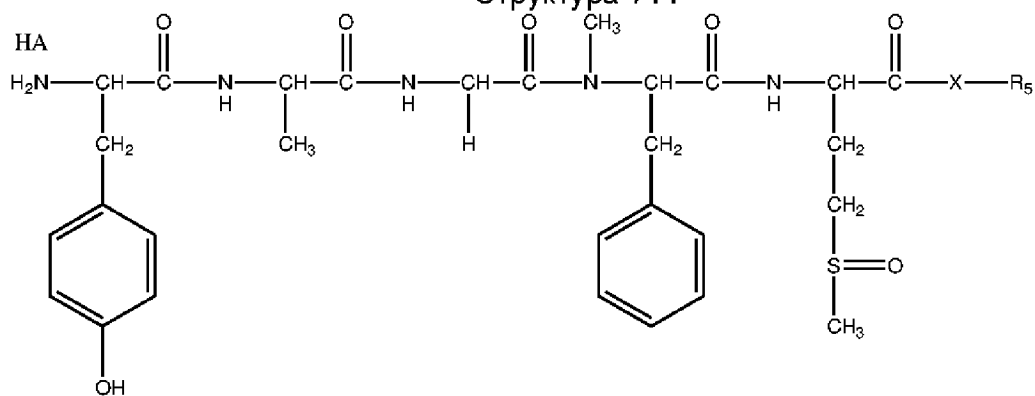
Структура 709



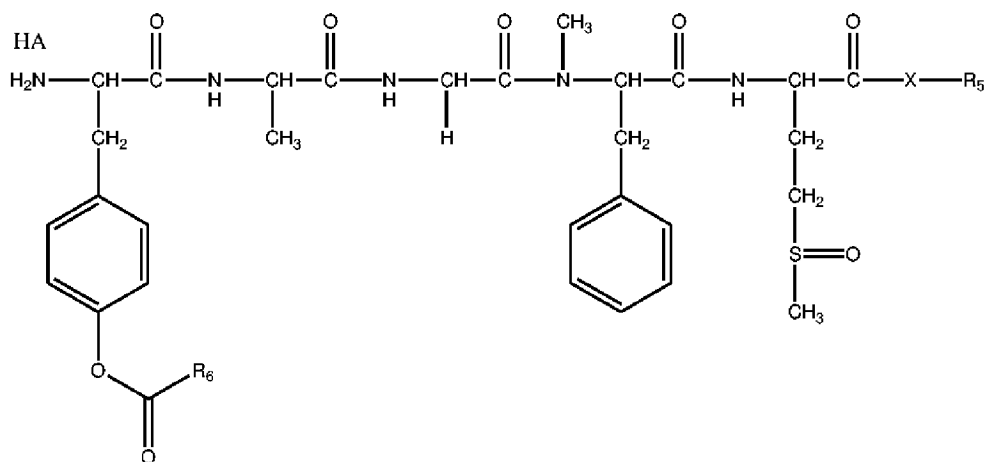
Структура 710



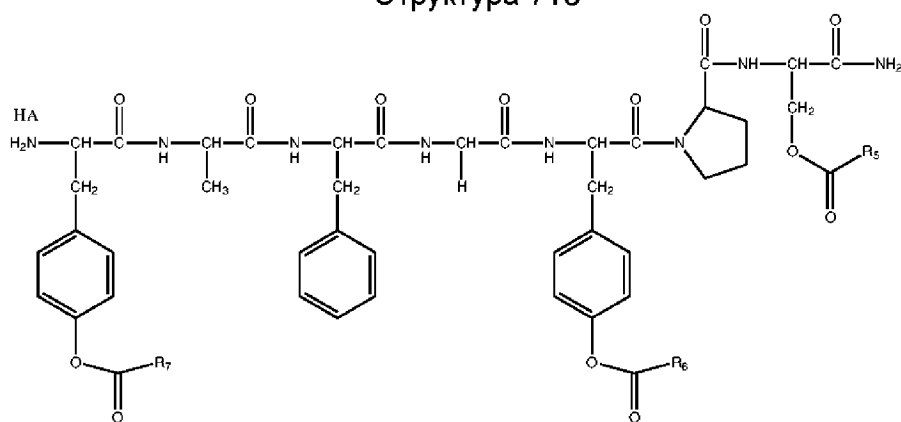
Структура 711



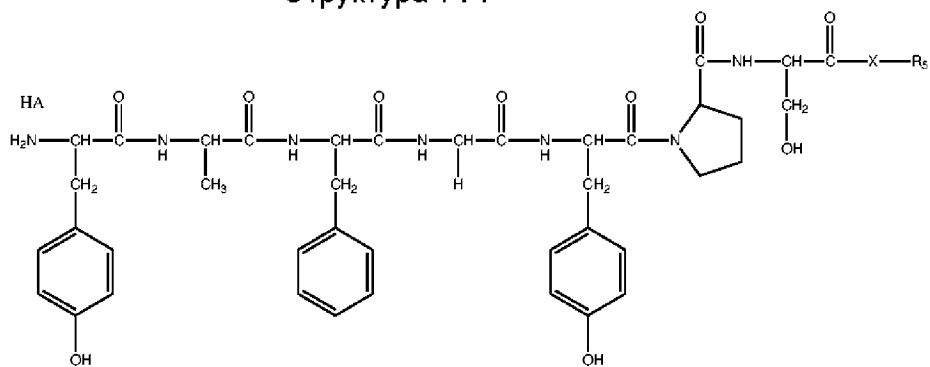
Структура 712



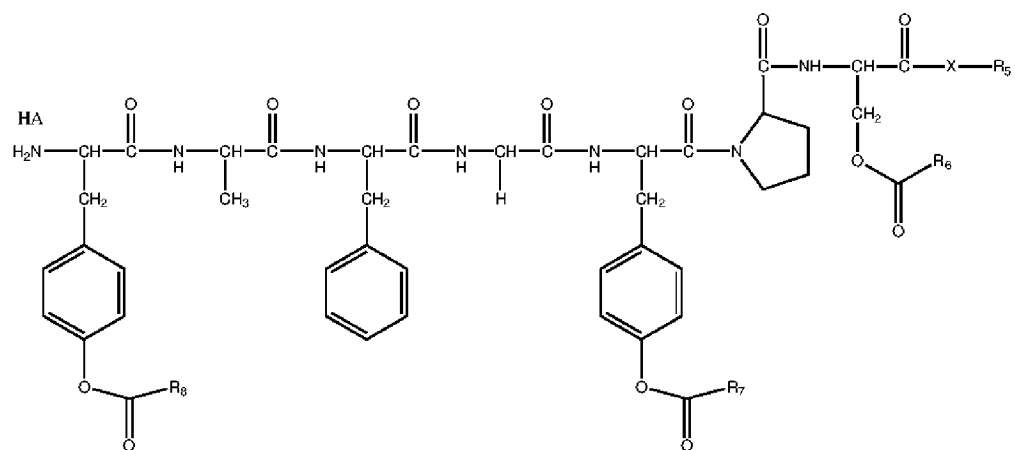
Структура 713



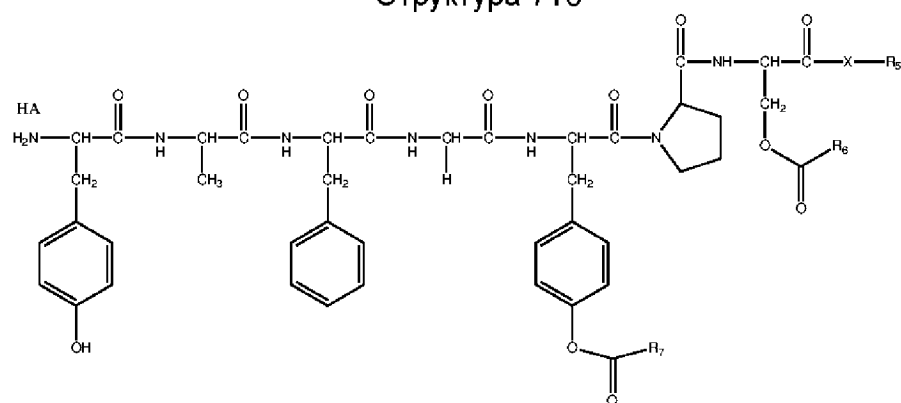
Структура 714



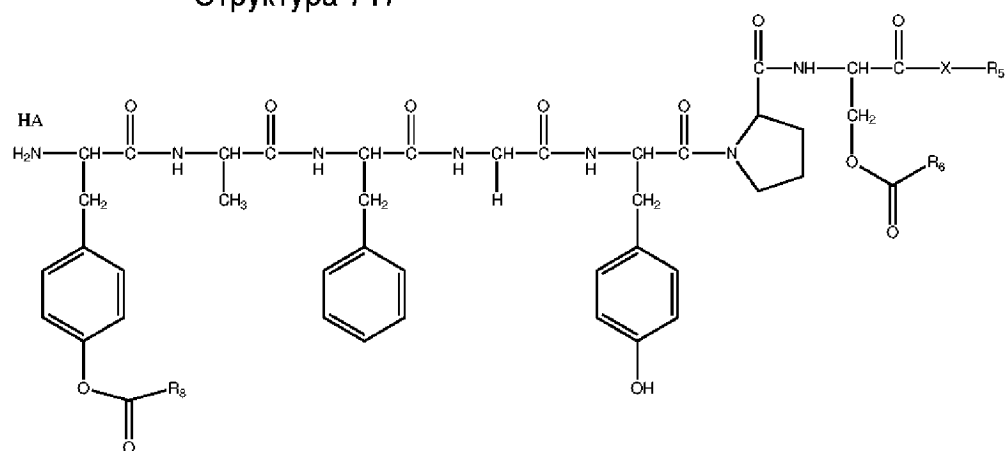
Структура 715



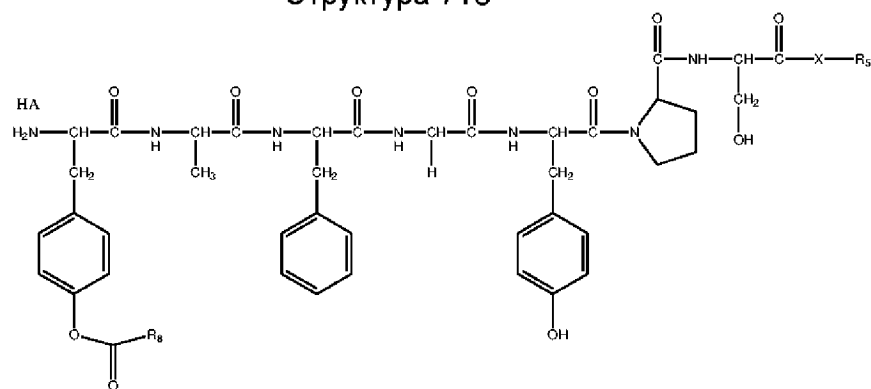
Структура 716



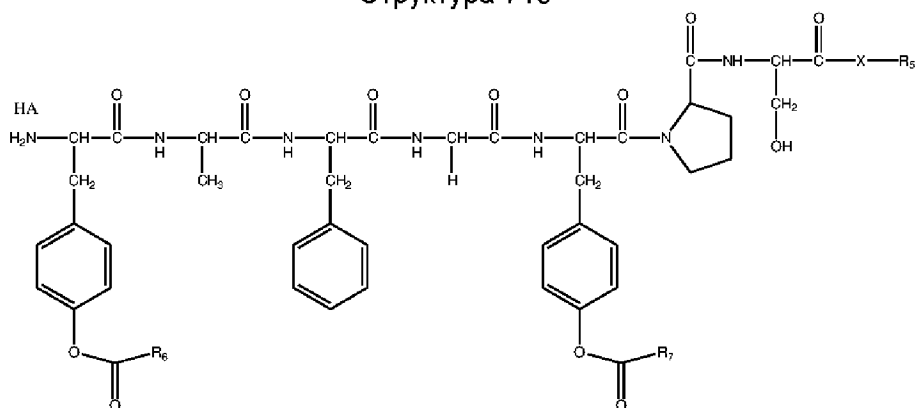
Структура 717



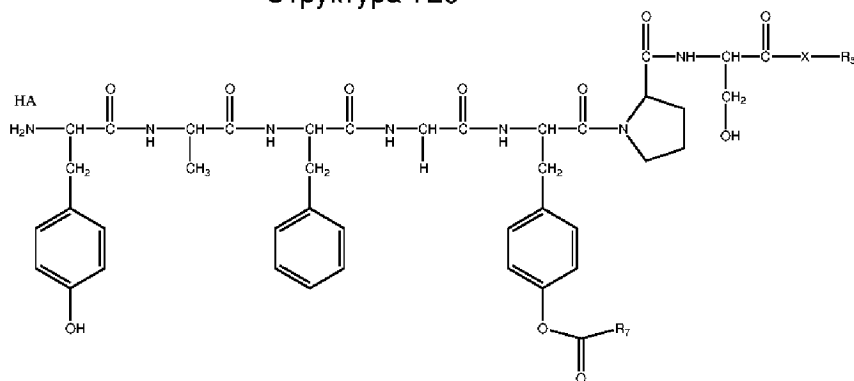
Структура 718



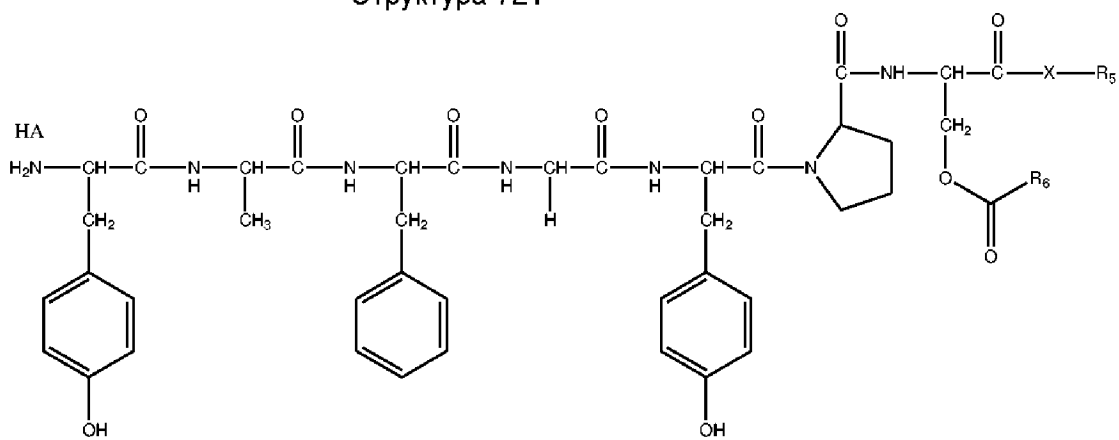
Структура 719



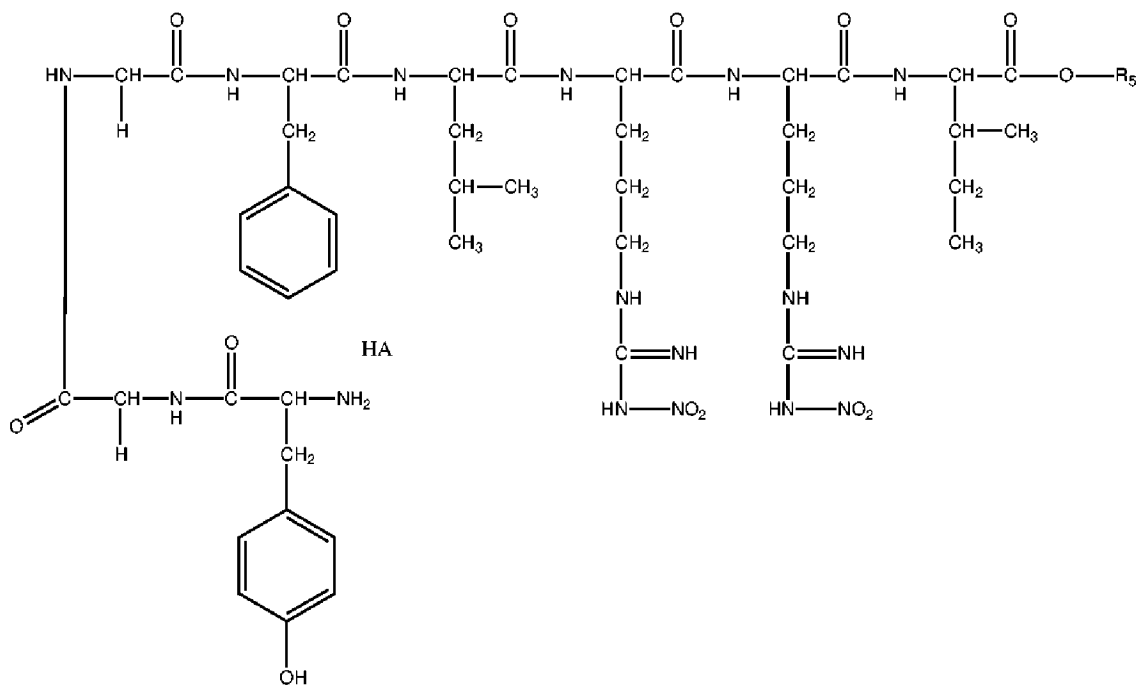
Структура 720



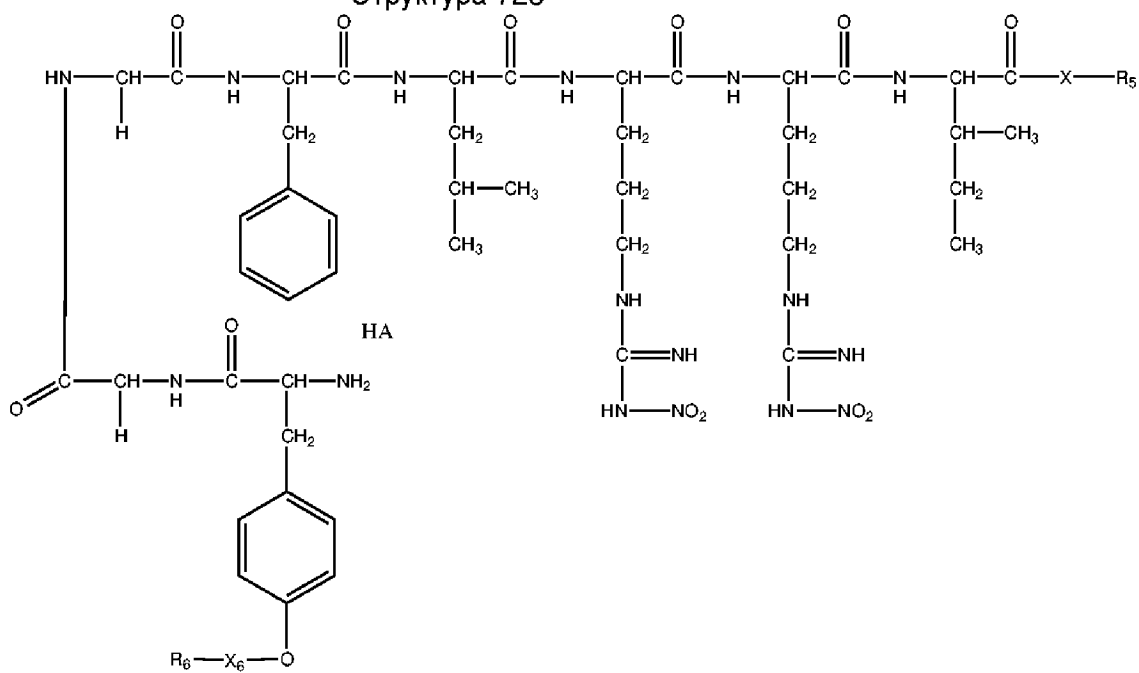
Структура 721



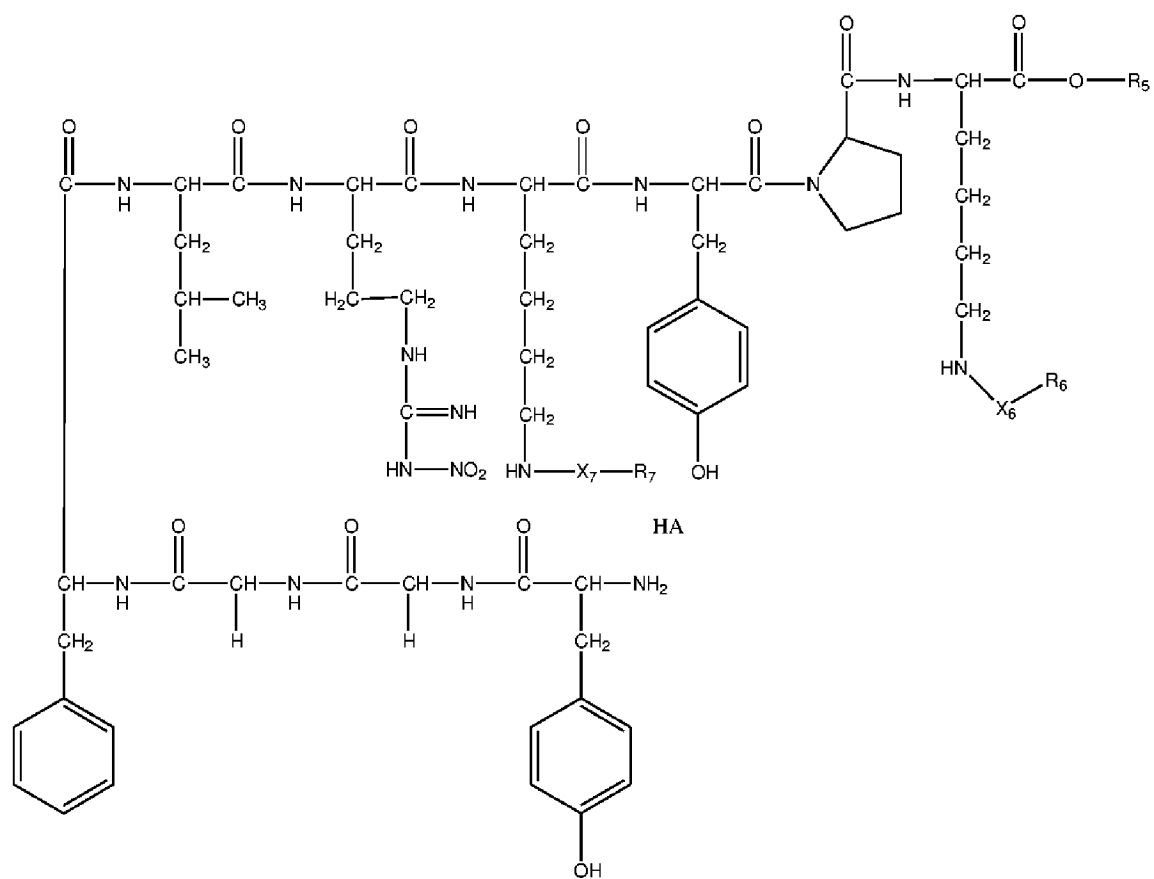
Структура 722

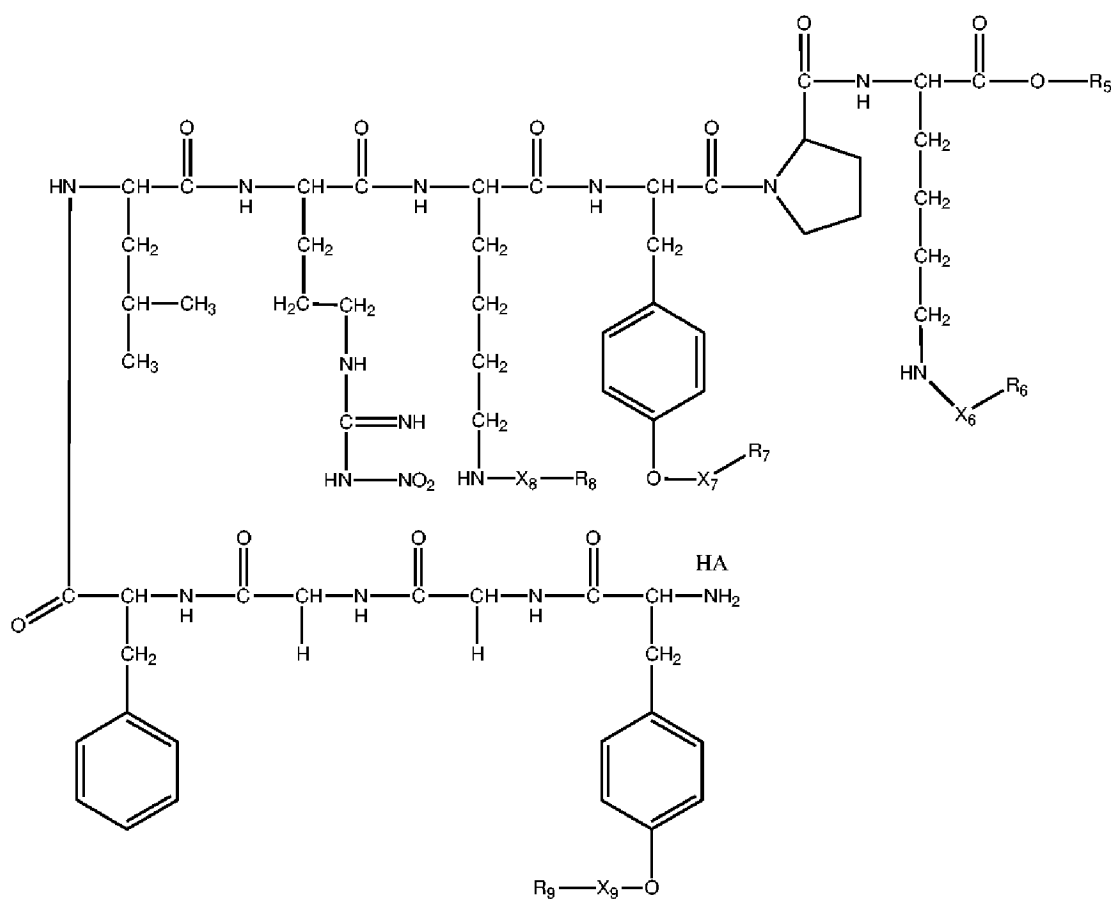


Структура 723

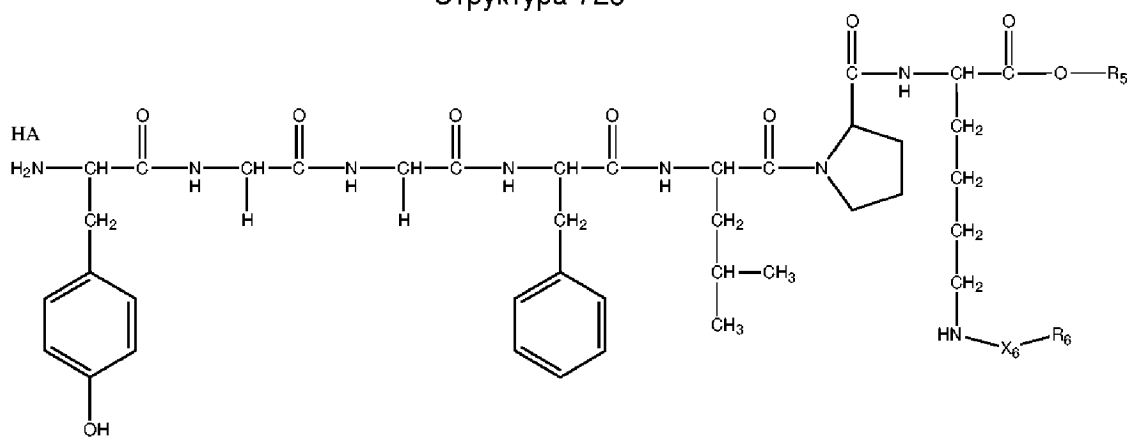


Структура 724

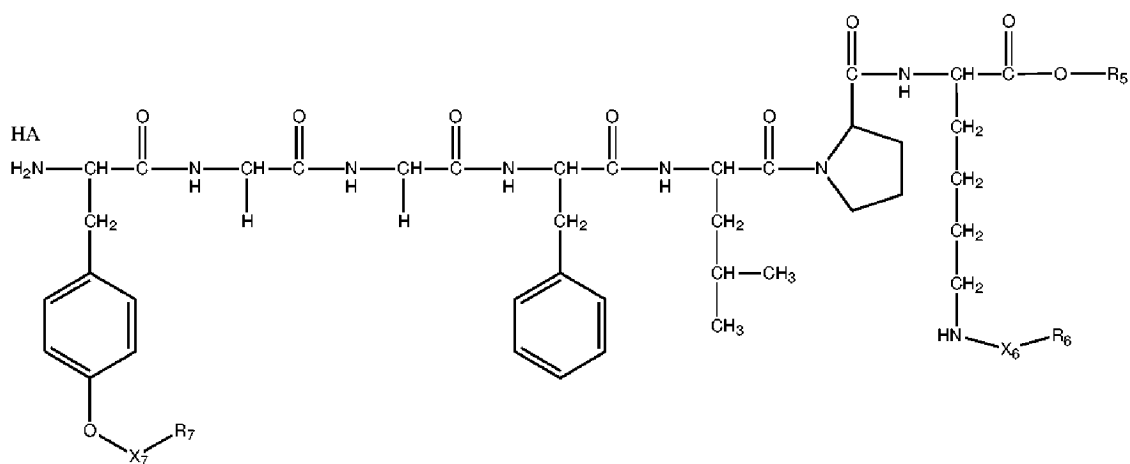




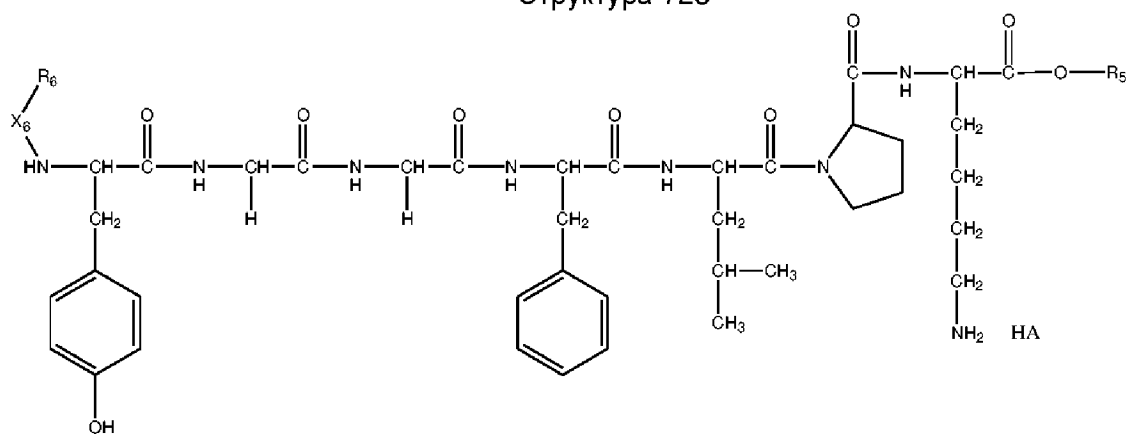
Структура 726



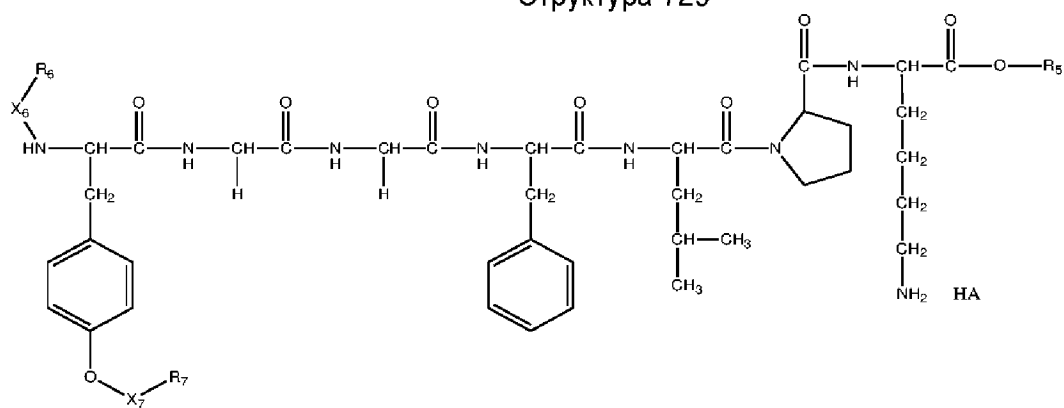
Структура 727



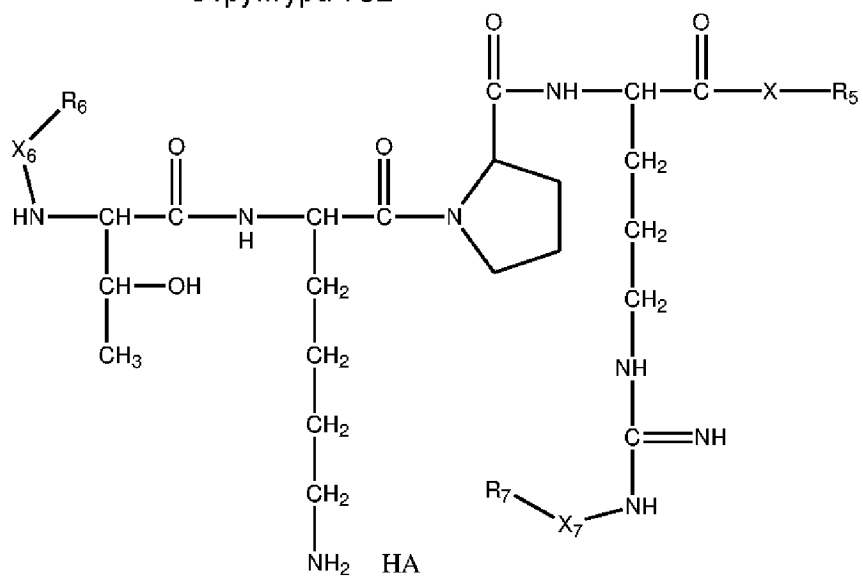
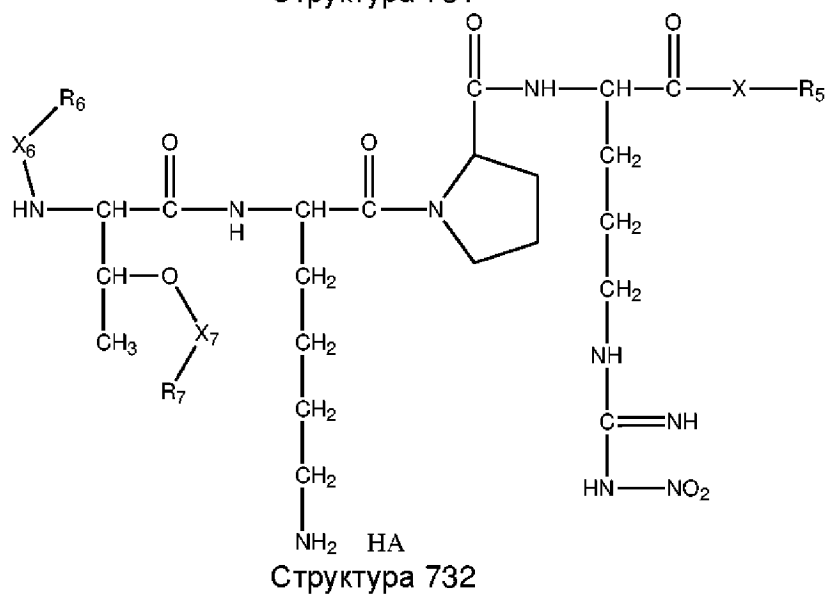
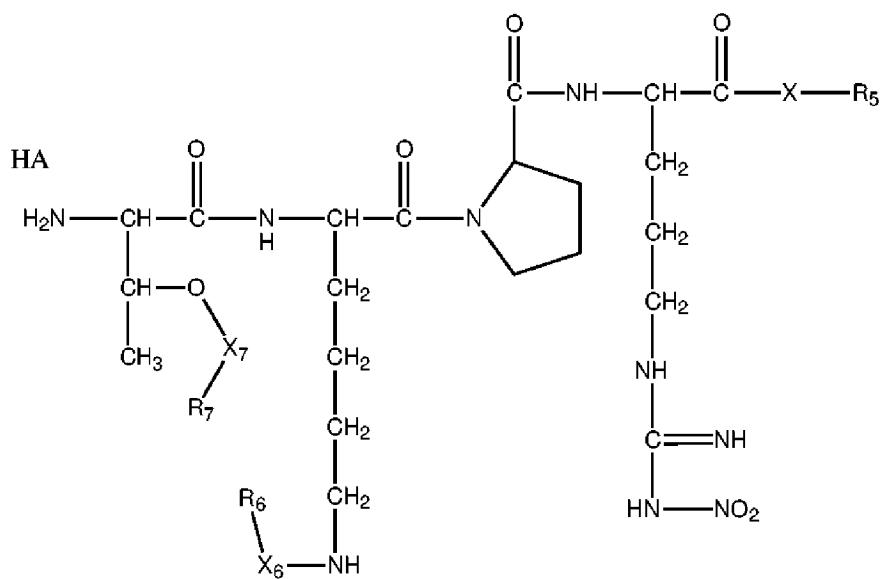
Структура 728



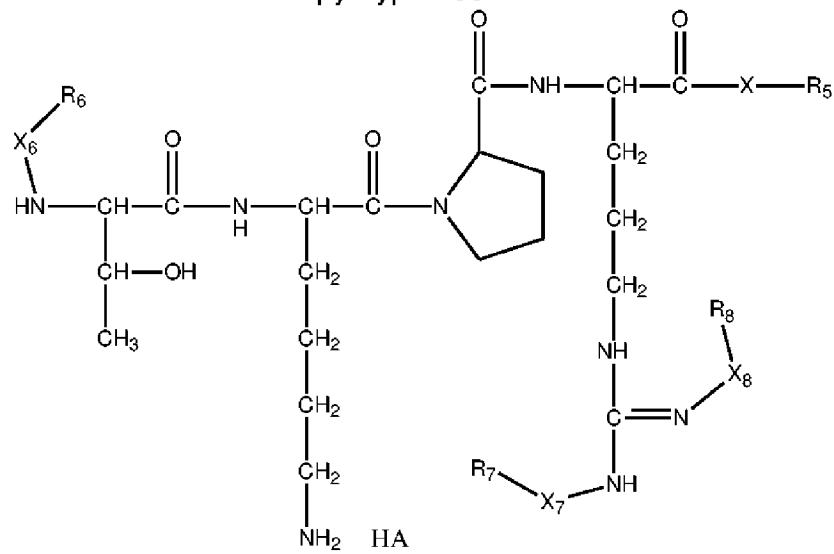
Структура 729



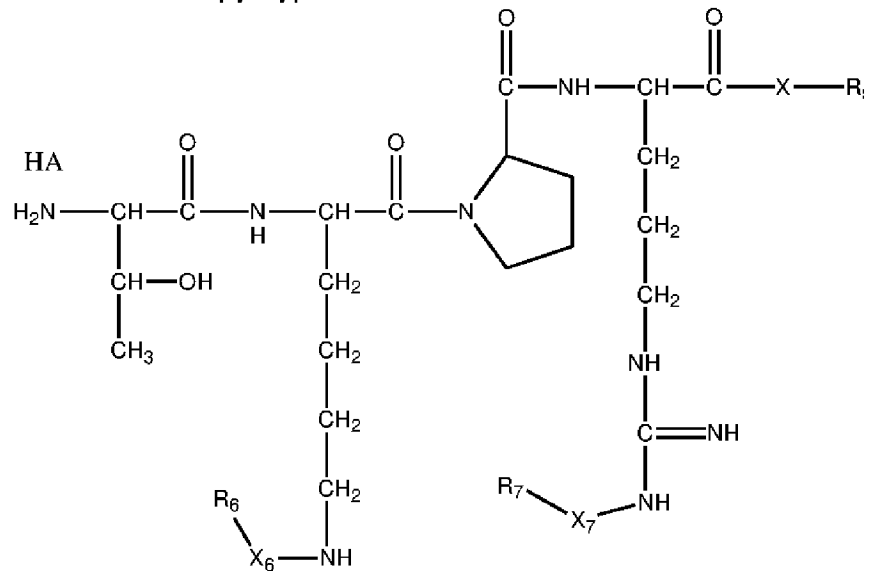
Структура 730



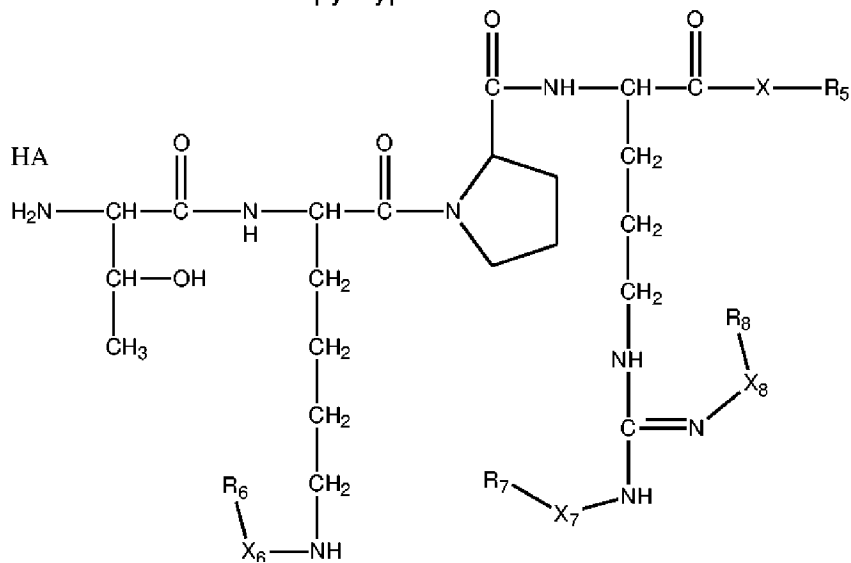
Структура 733



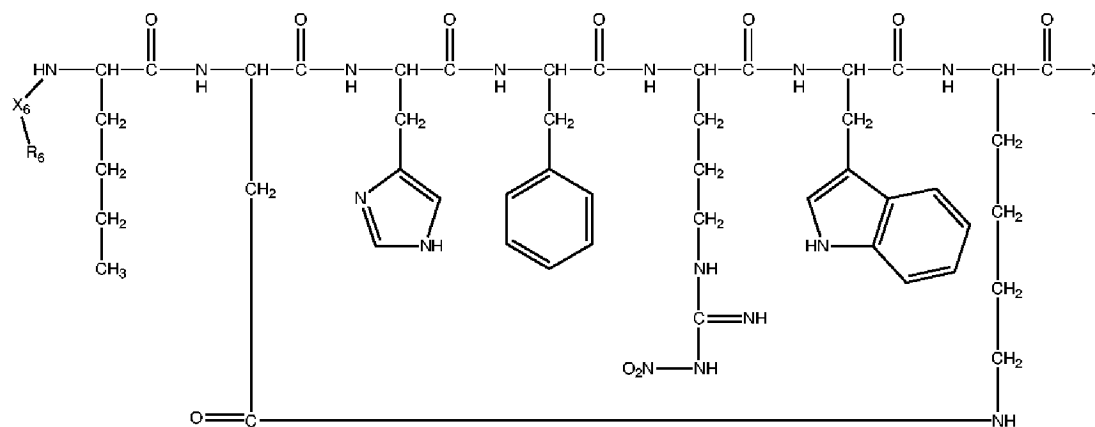
Структура 734



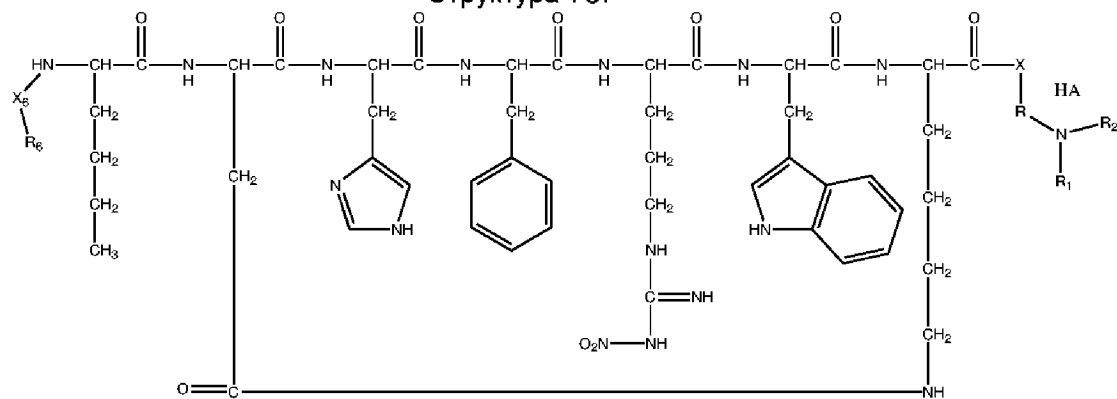
Структура 735



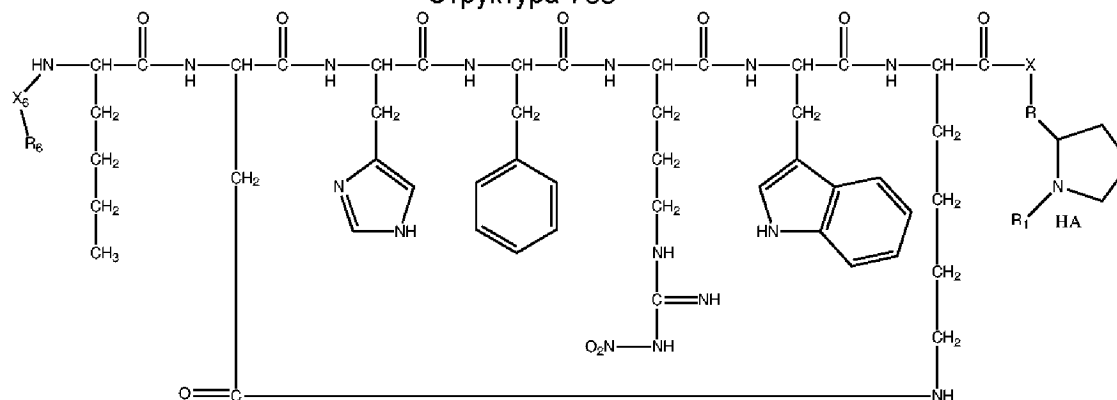
Структура 736



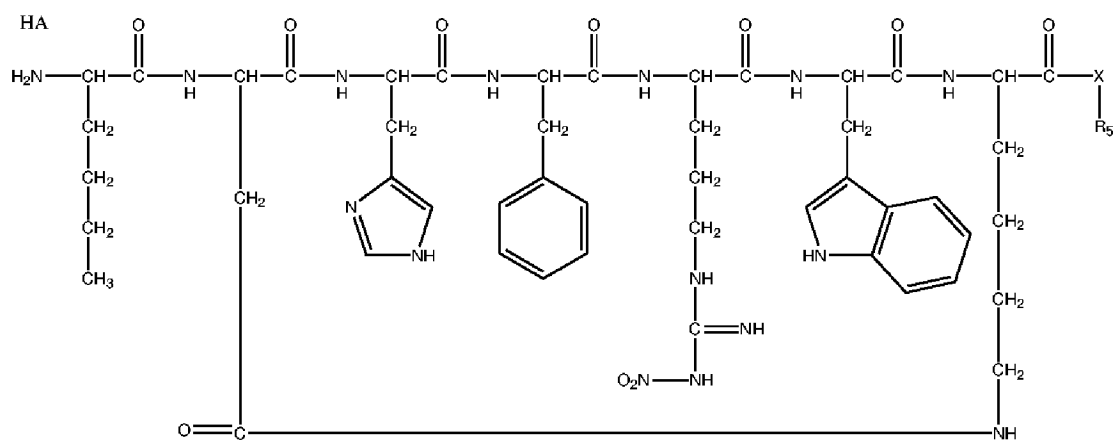
Структура 737



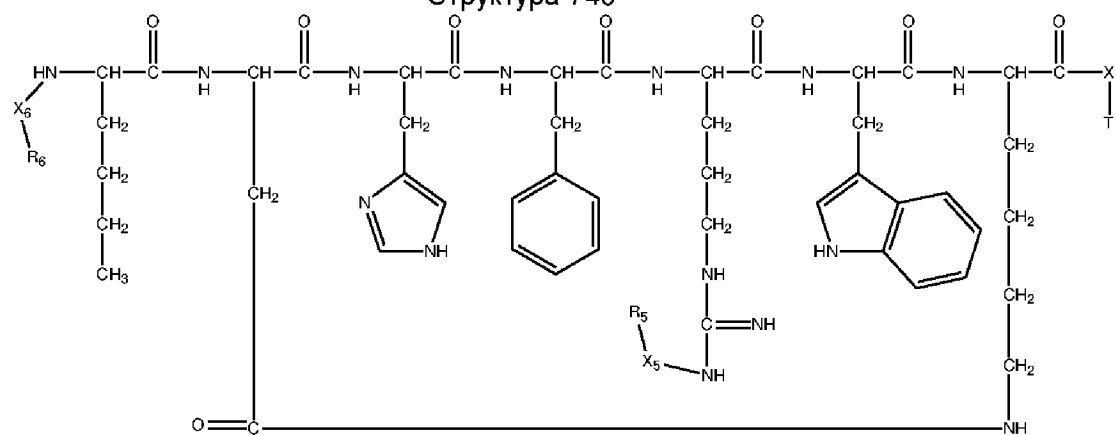
Структура 738



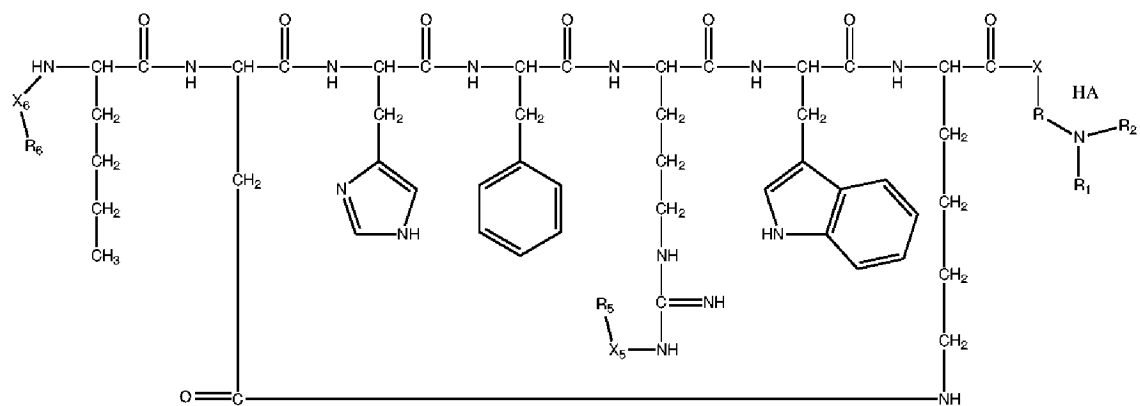
Структура 739



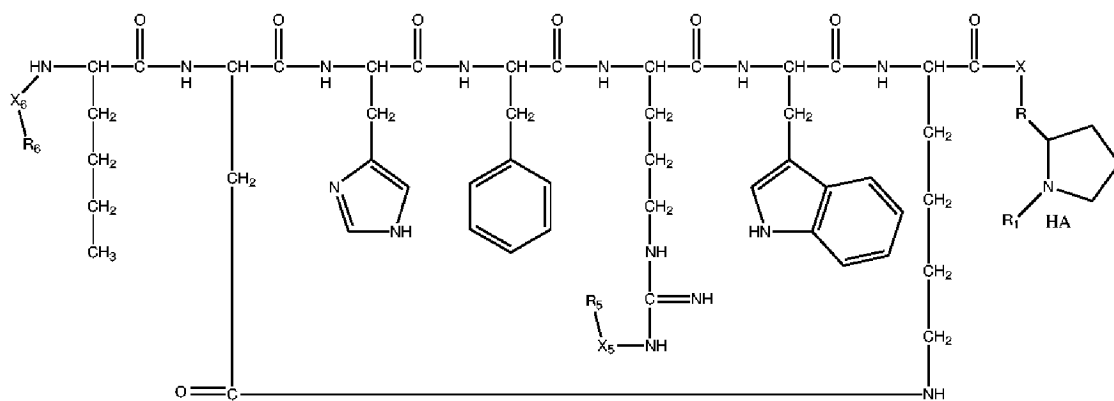
Структура 740



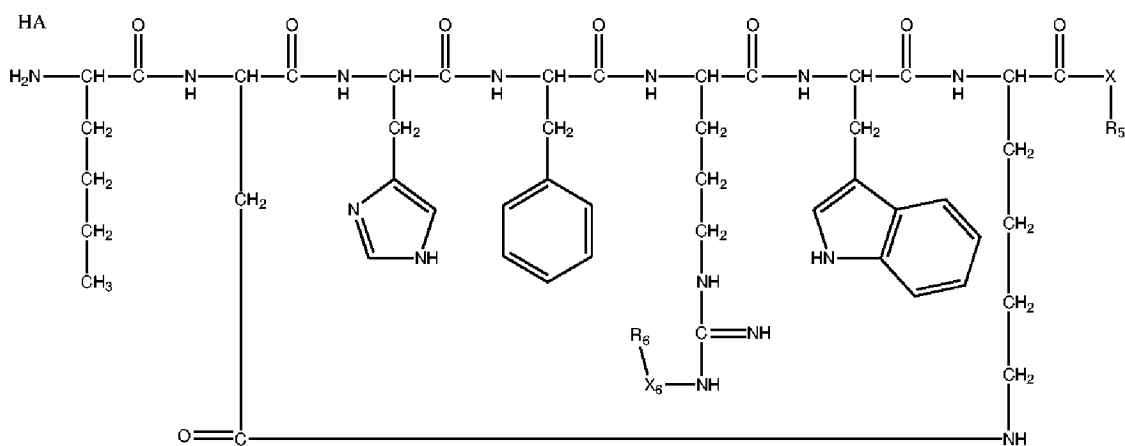
Структура 741



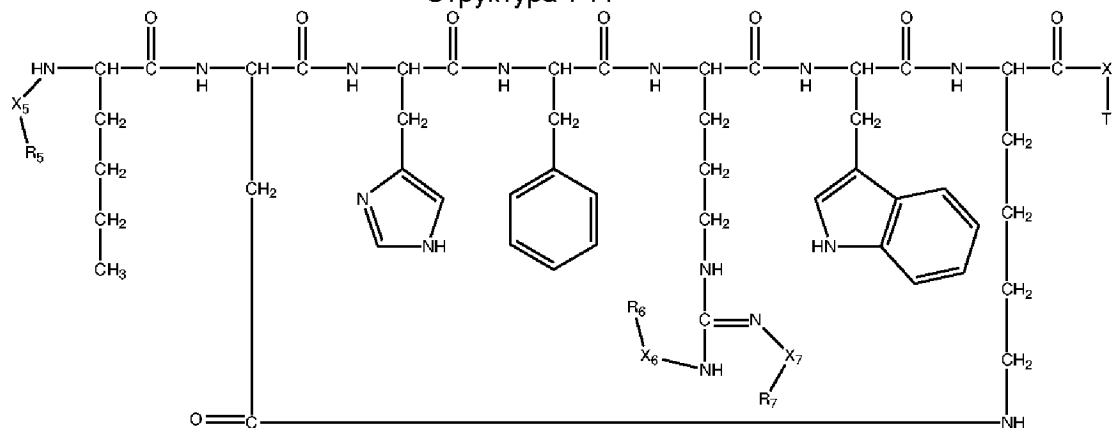
Структура 742



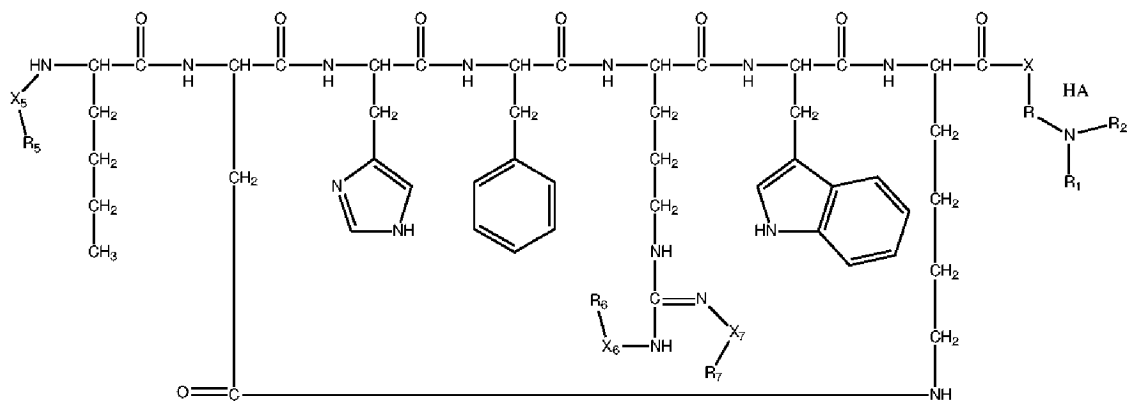
Структура 743



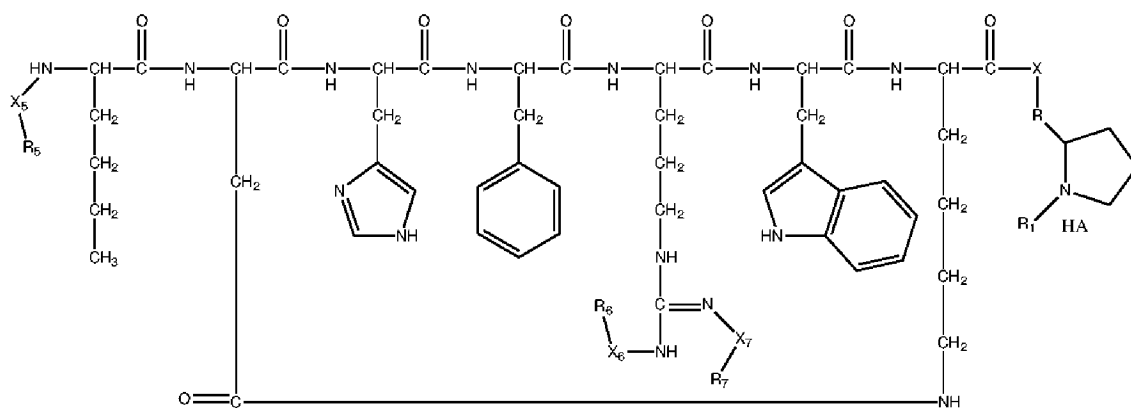
Структура 744



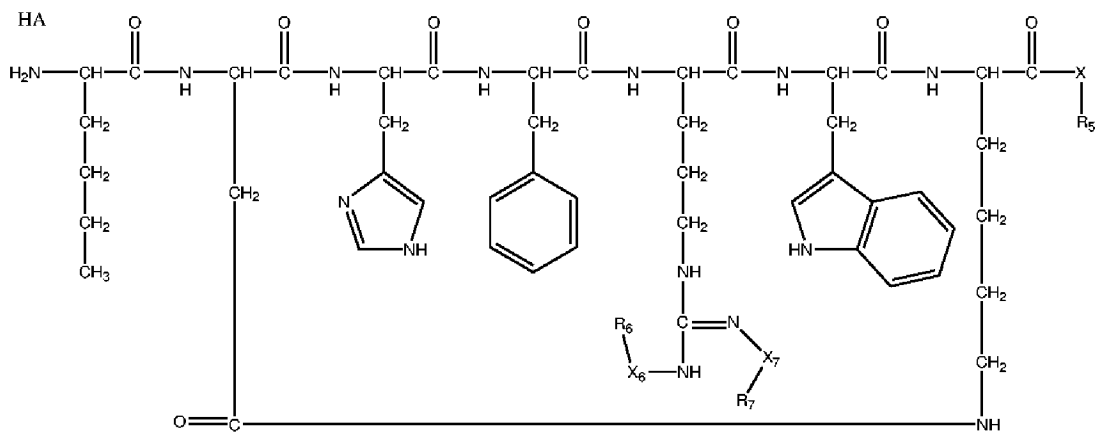
Структура 745



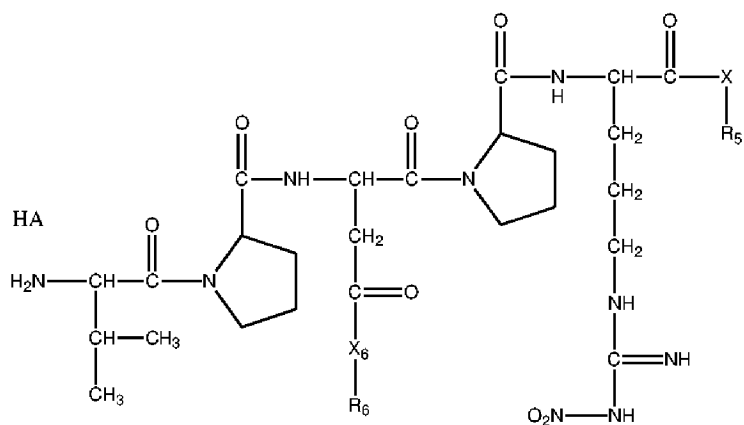
Структура 746



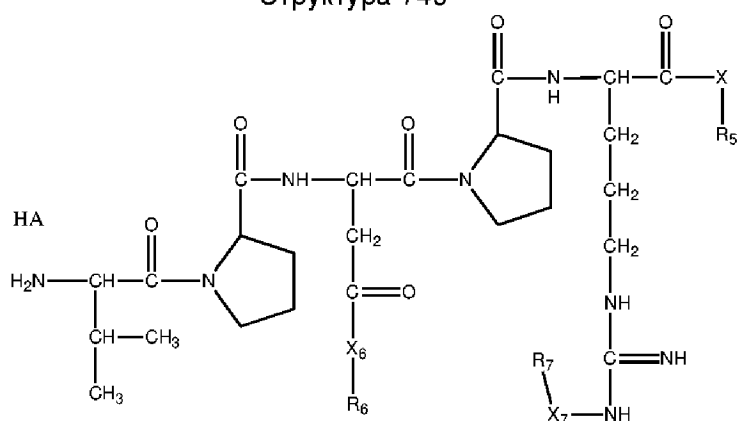
Структура 747



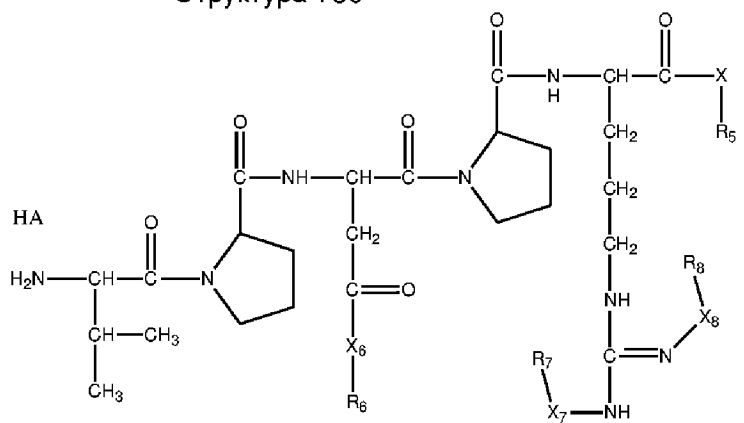
Структура 748



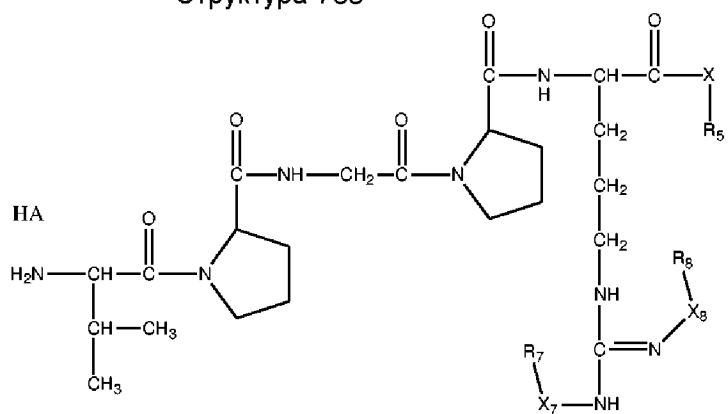
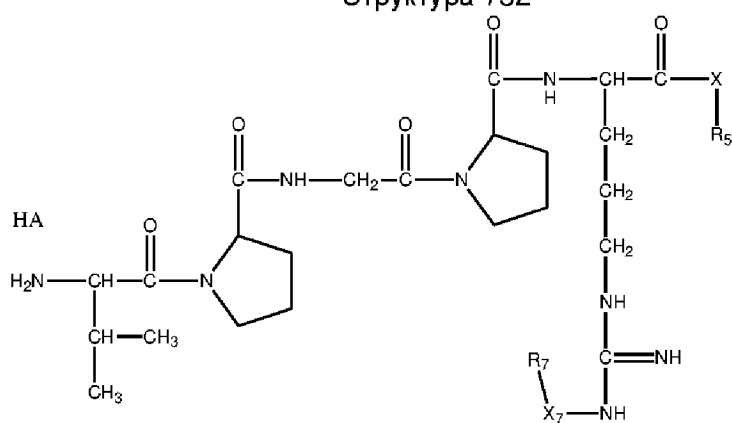
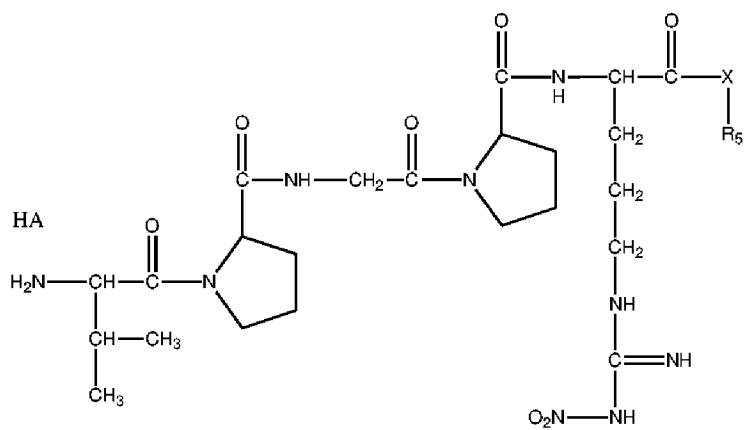
Структура 749

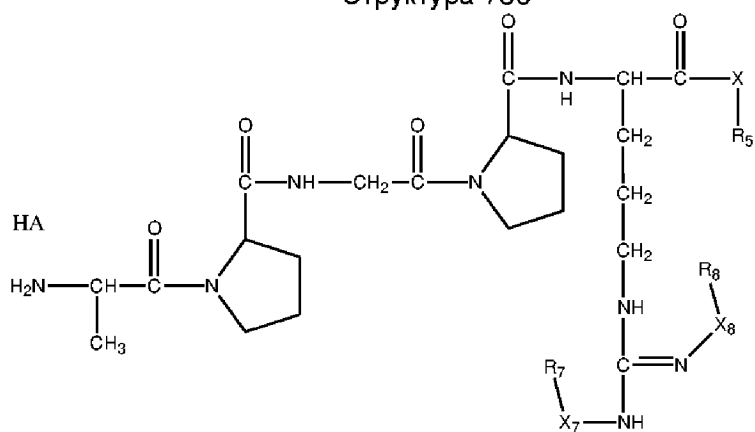
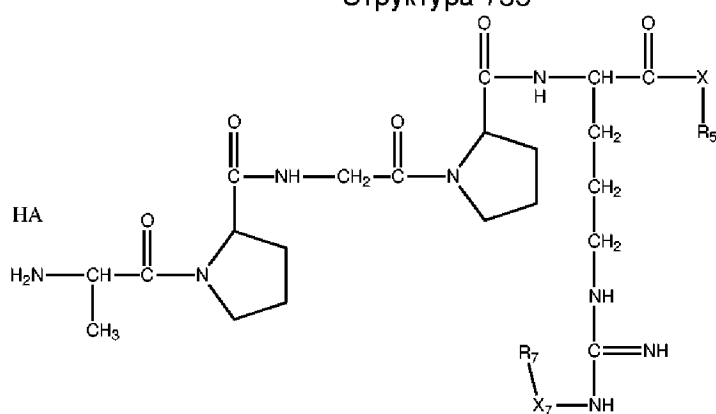
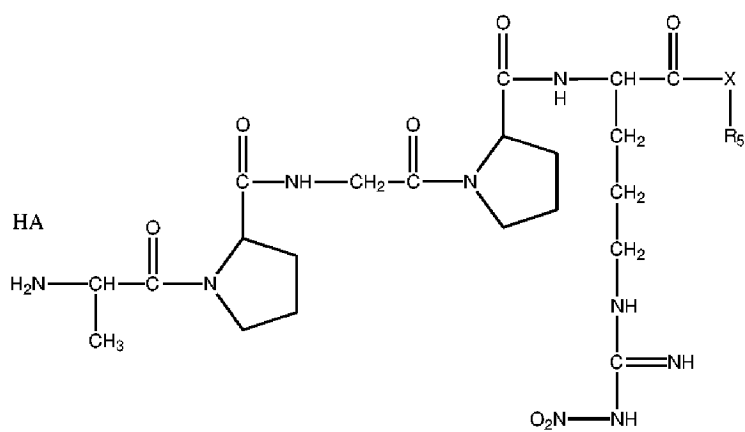


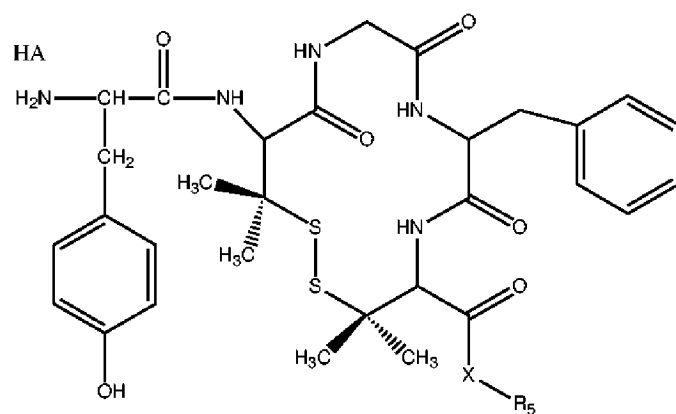
Структура 750



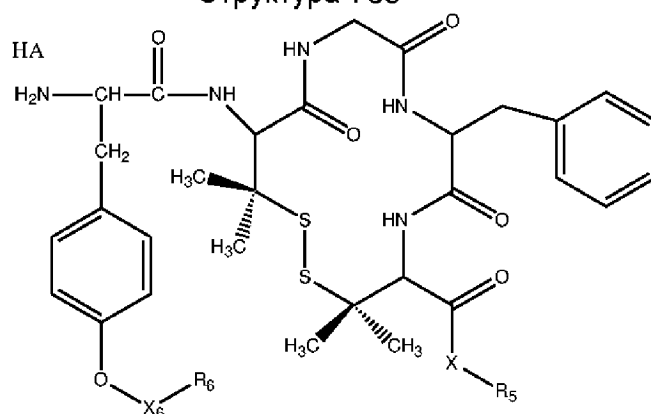
Структура 751



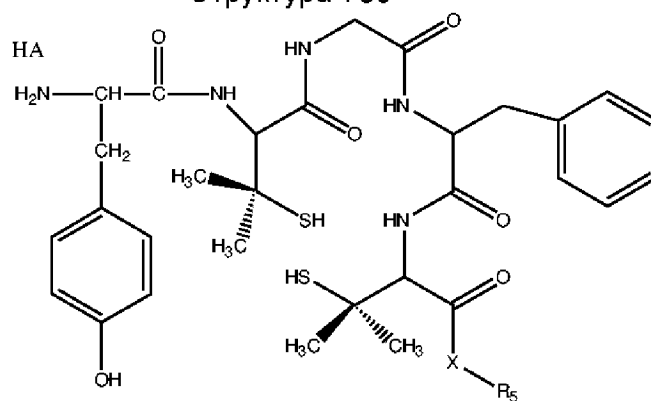




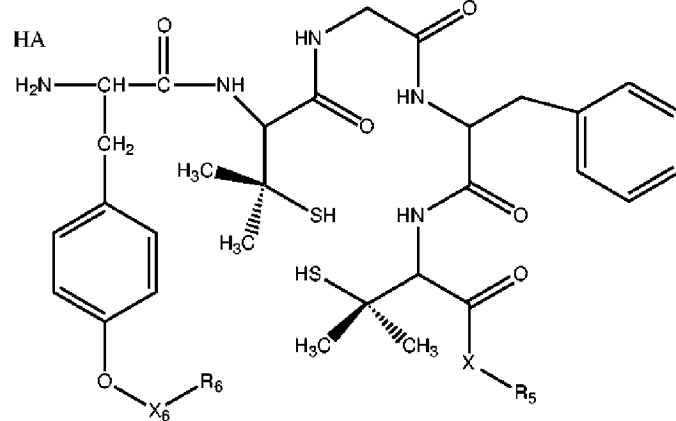
Структура 758



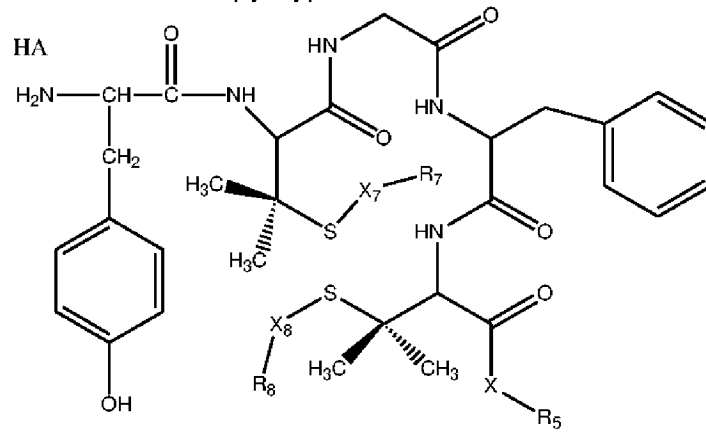
Структура 759



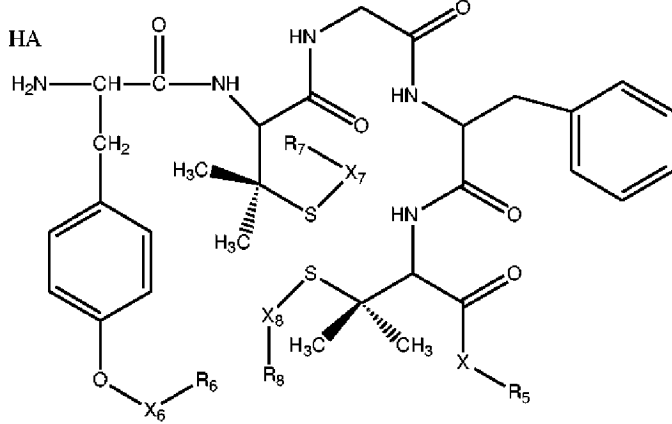
Структура 760



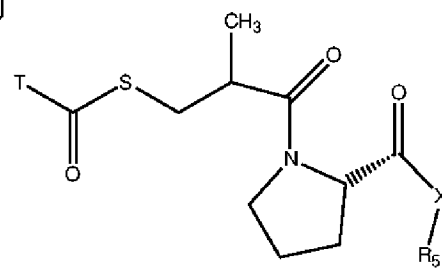
Структура 761



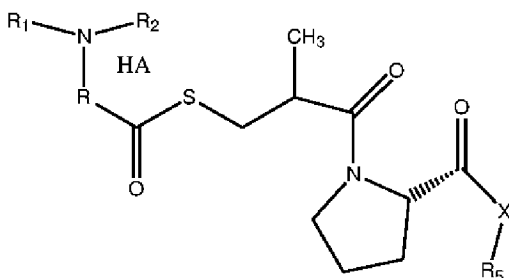
Структура 762



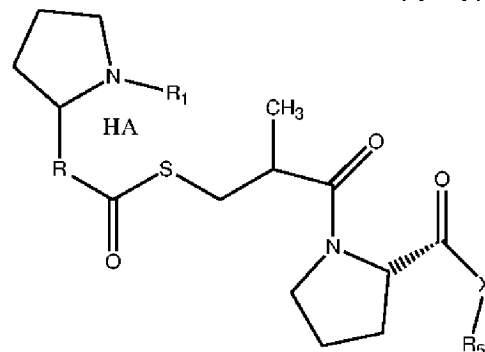
Структура 763



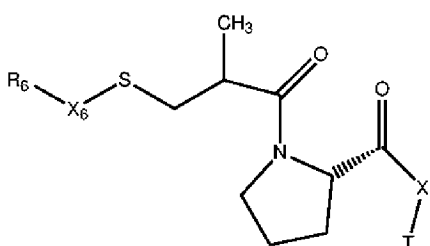
Структура 764



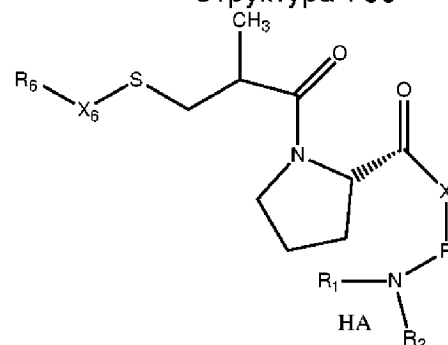
Структура 765



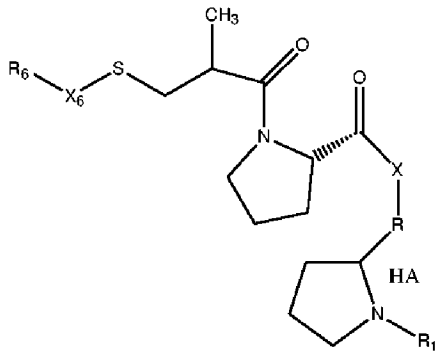
Структура 766



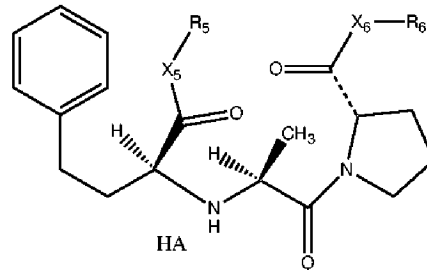
Структура 767



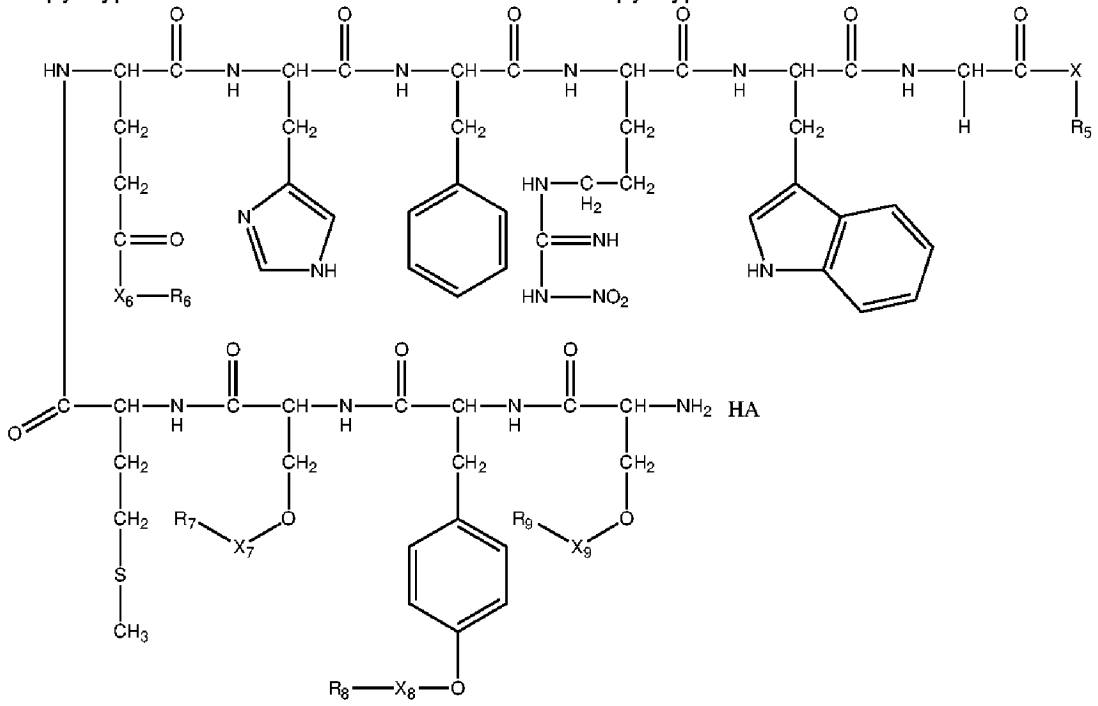
Структура 768



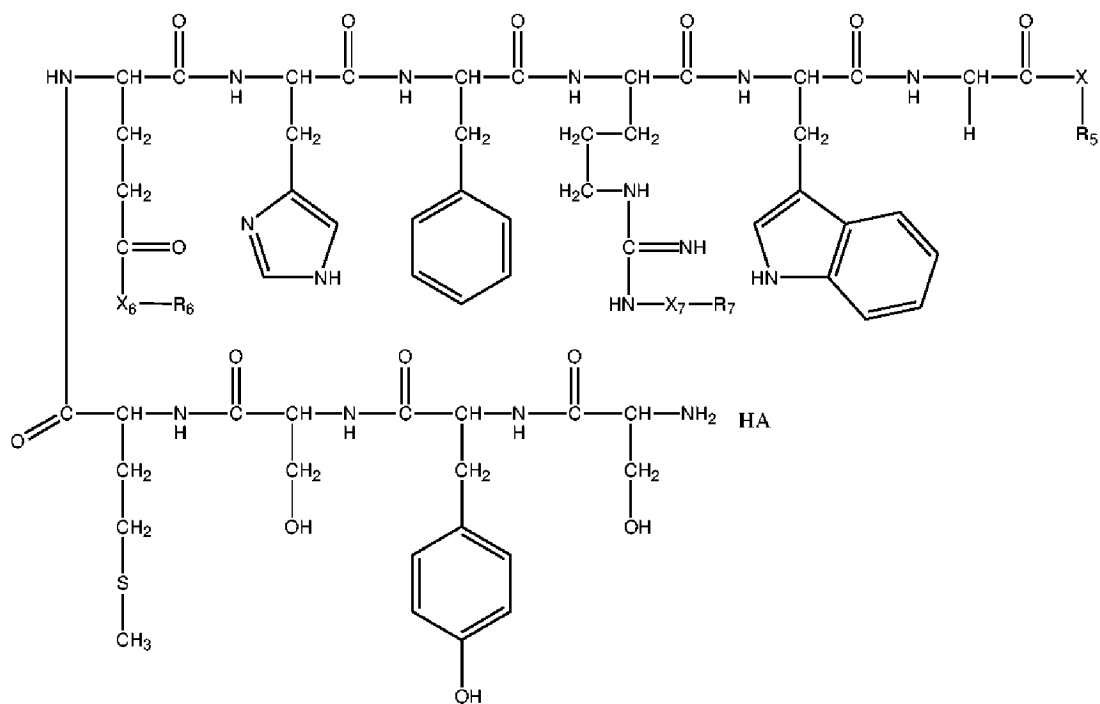
Структура 769



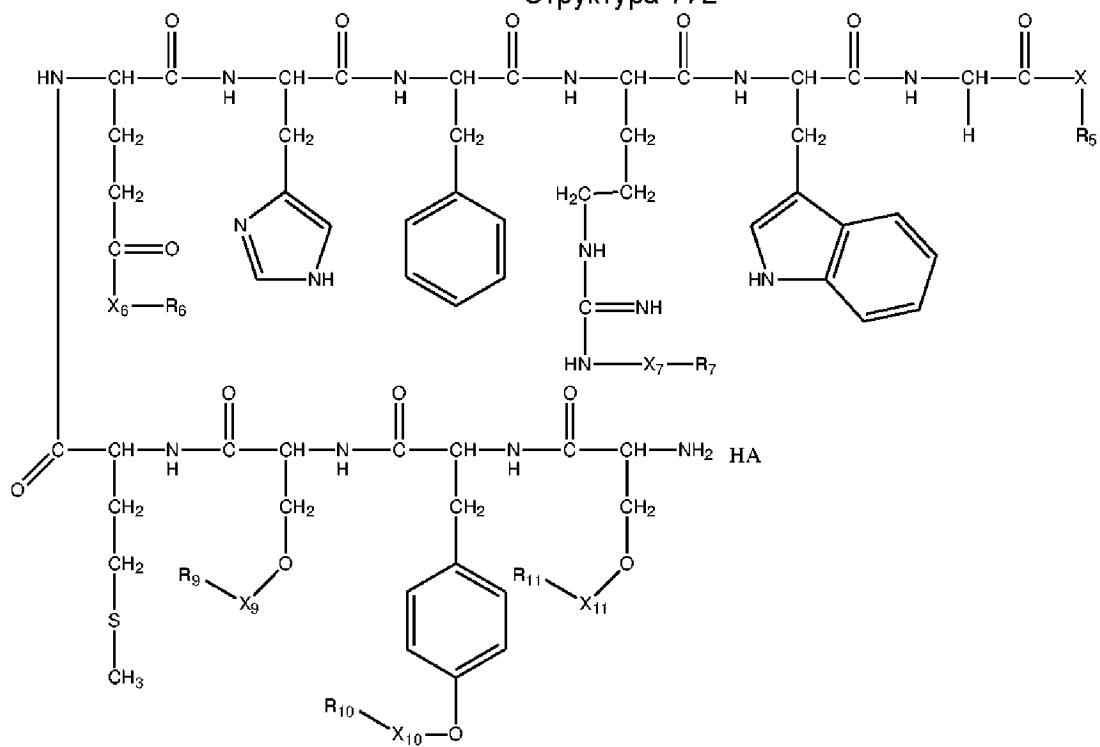
Структура 770



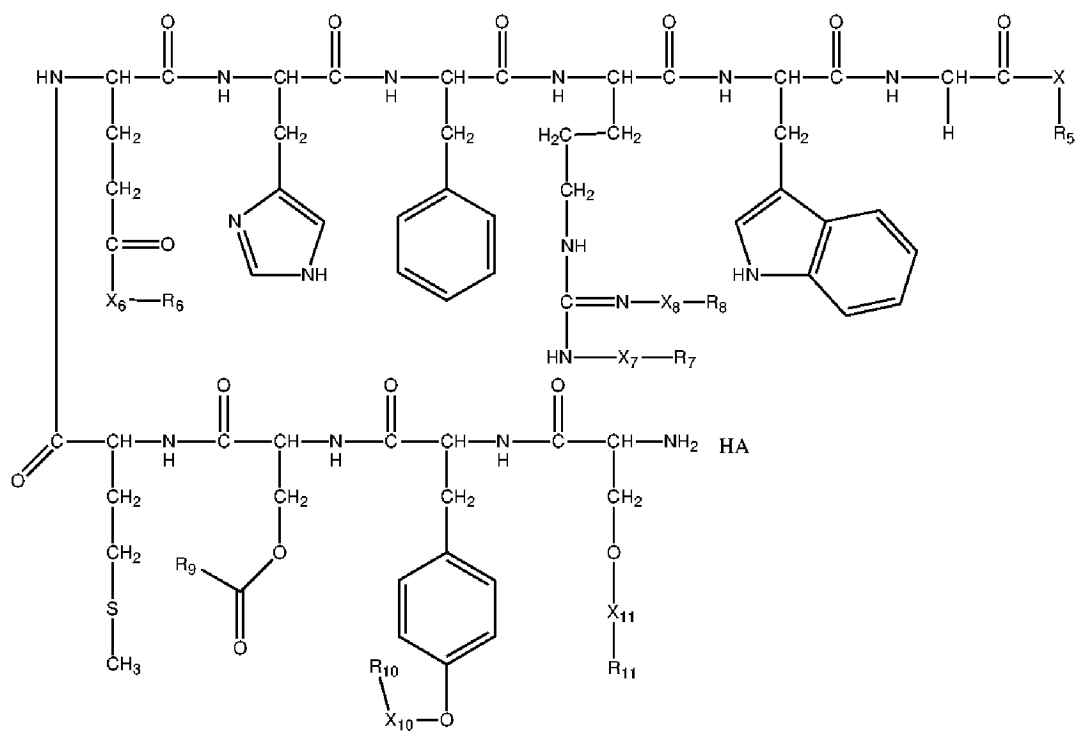
Структура 771



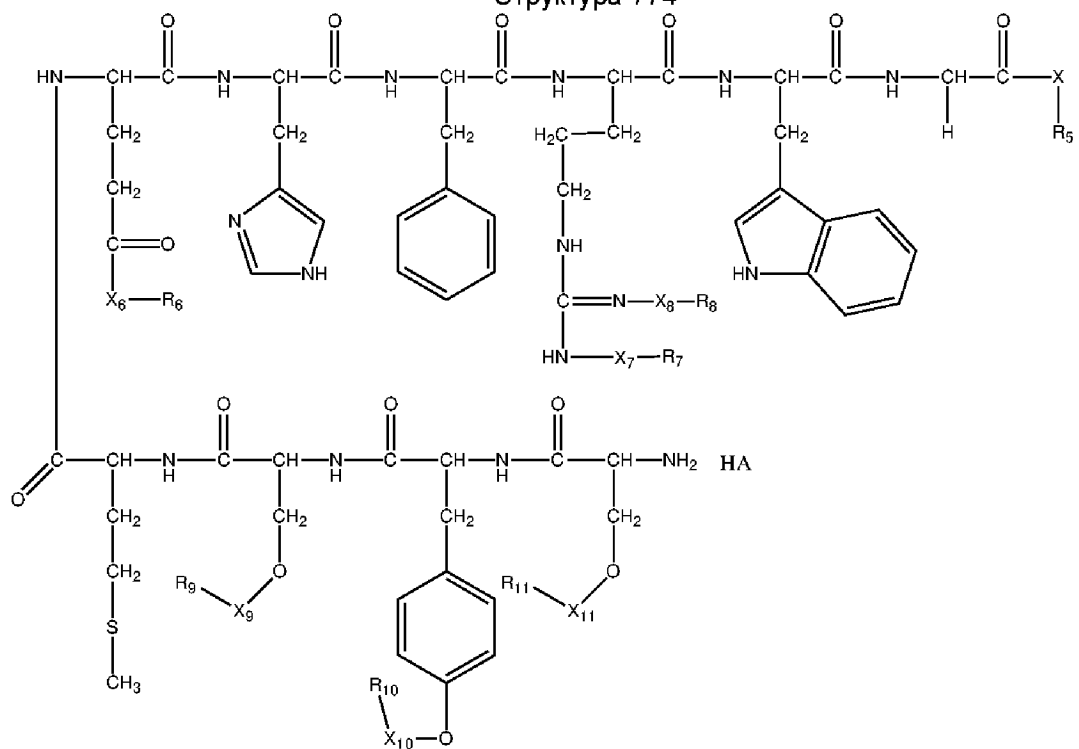
Структура 772



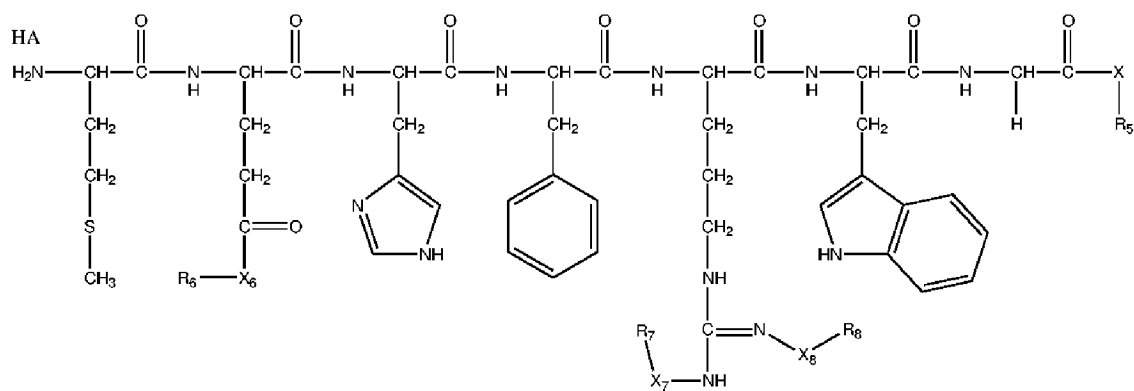
Структура 773



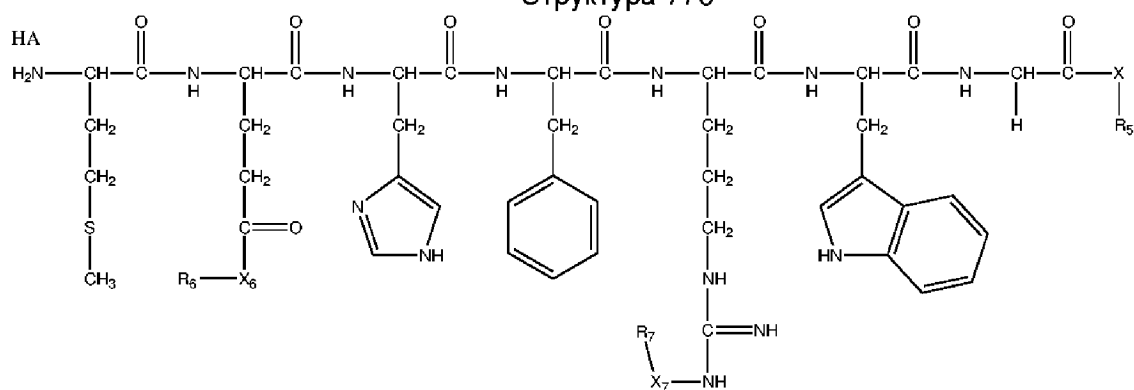
Структура 774



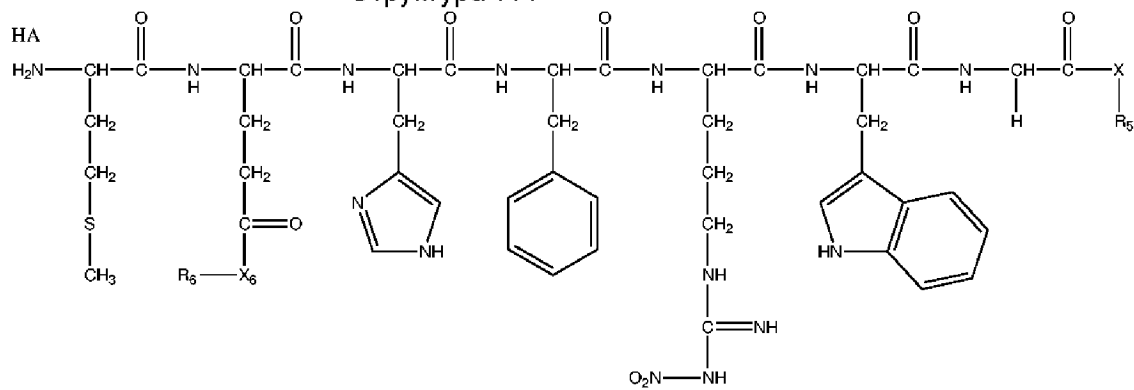
Структура 775



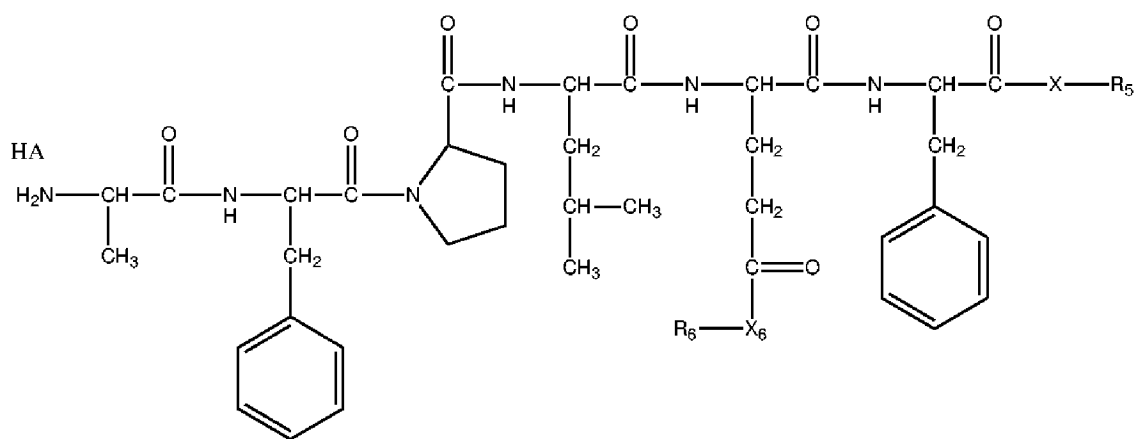
Структура 776



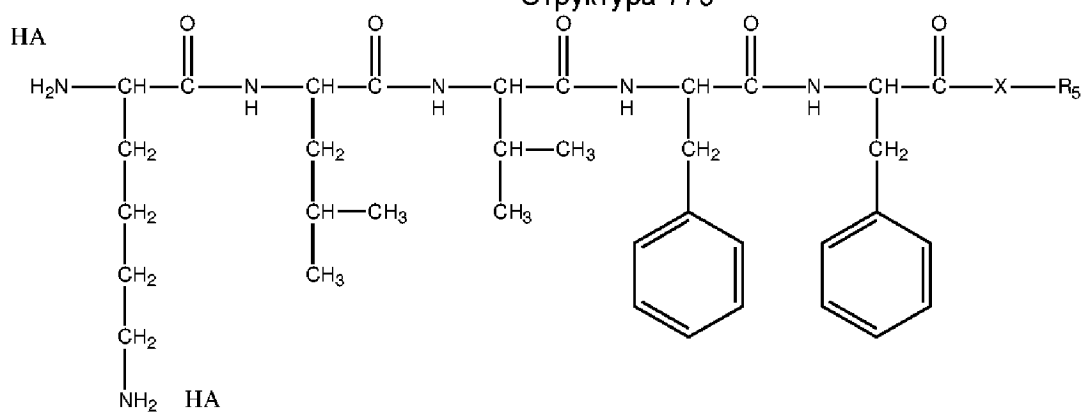
Структура 777



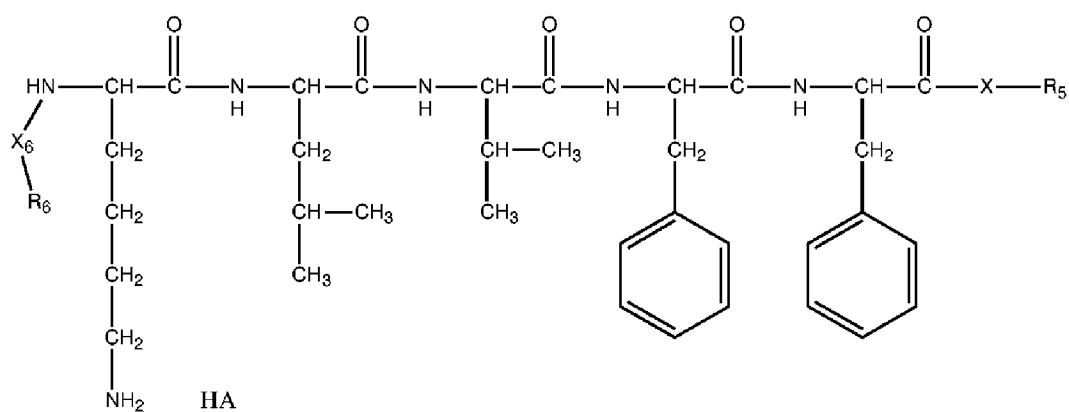
Структура 778



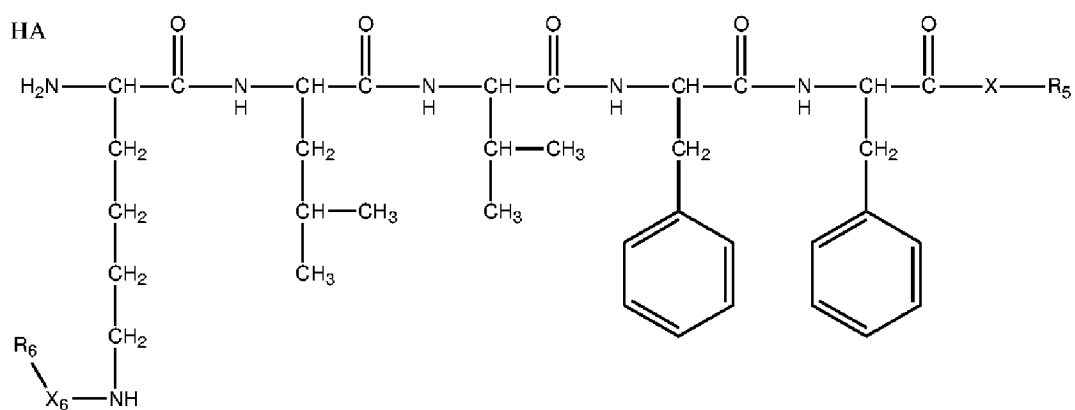
Структура 779



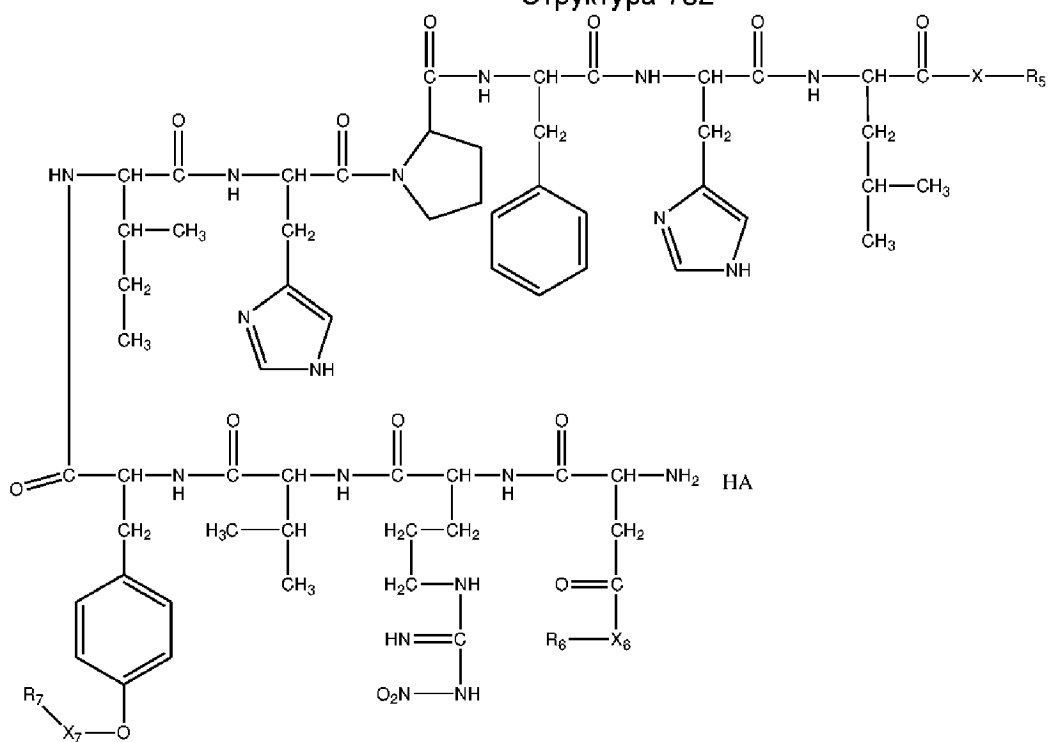
Структура 780



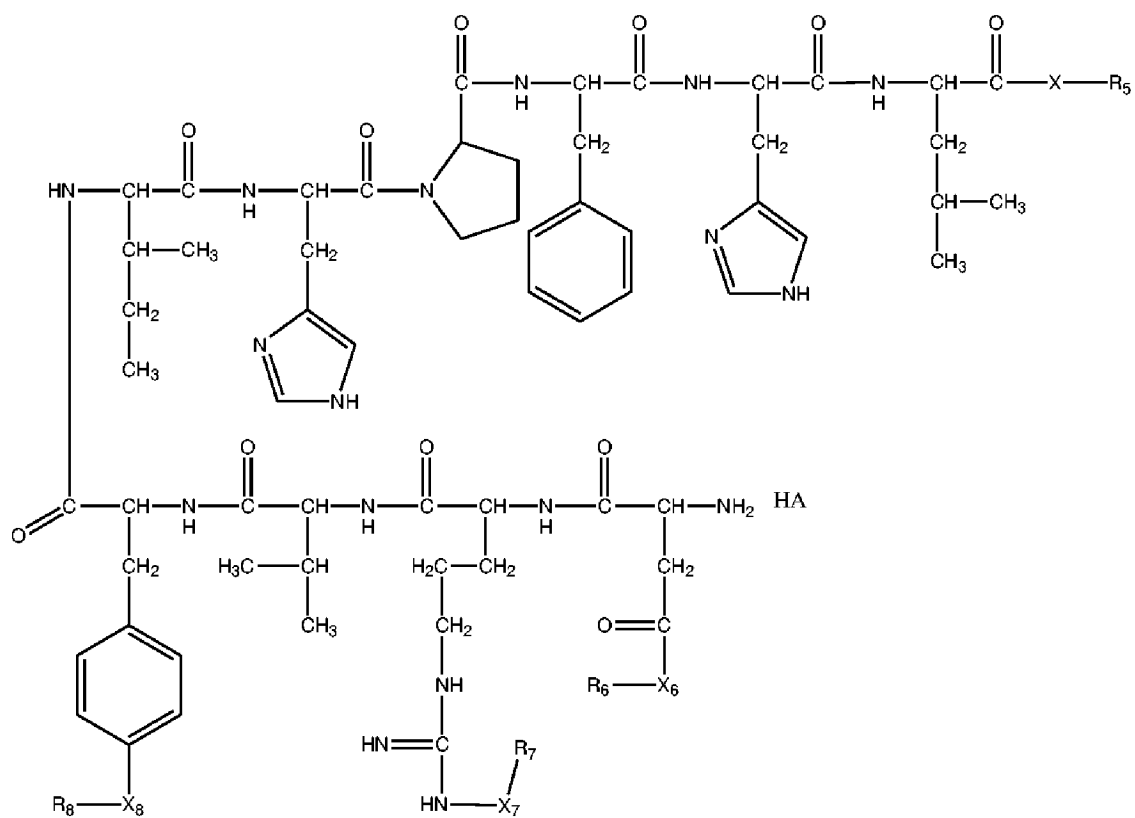
Структура 781



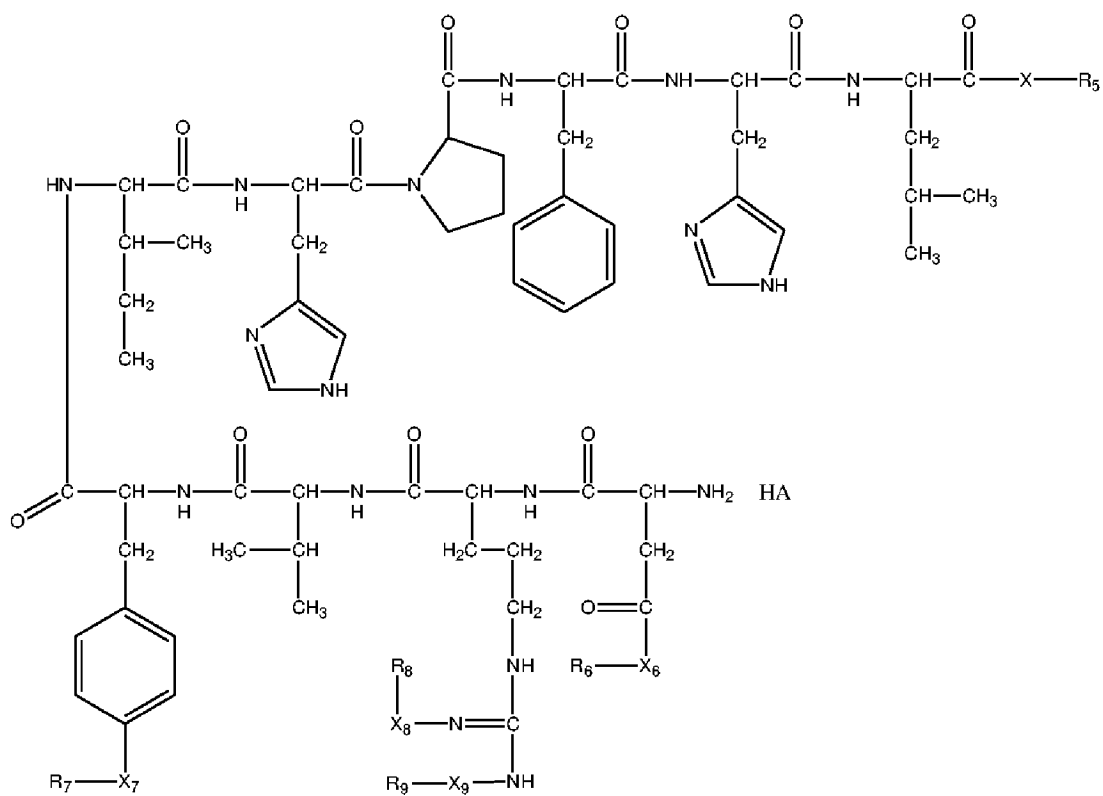
Структура 782



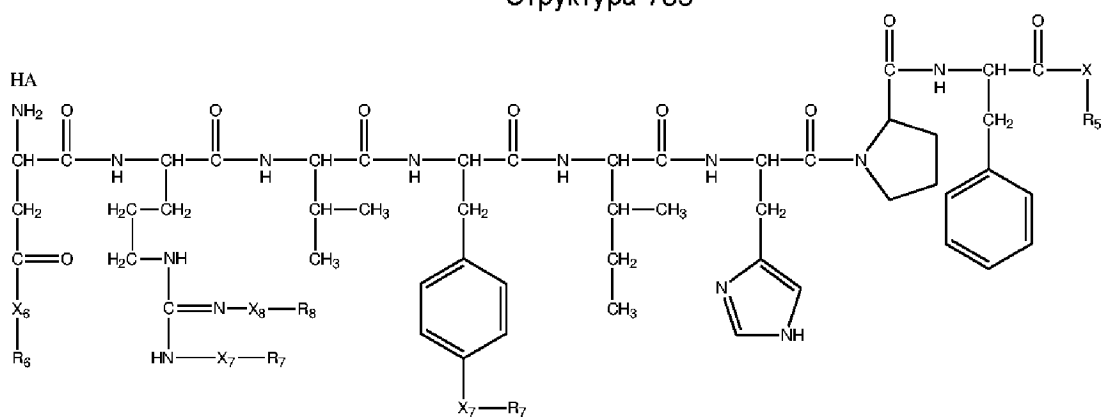
Структура 783



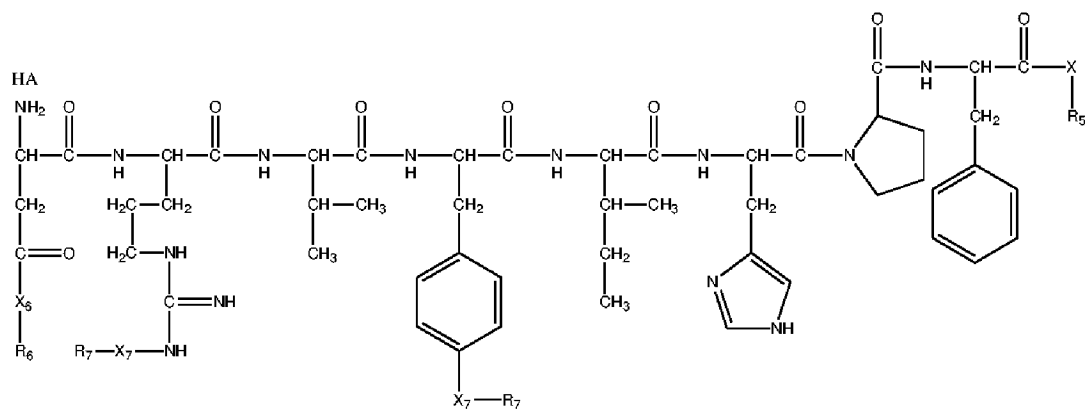
Структура 784



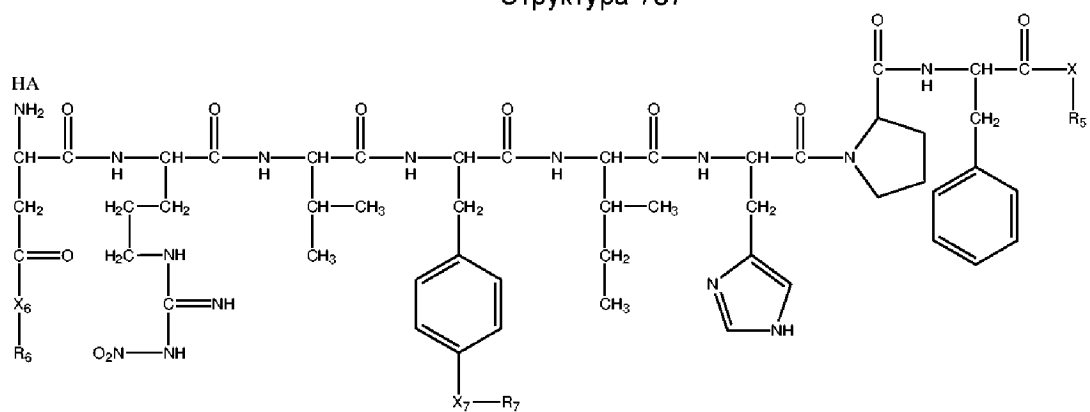
Структура 785



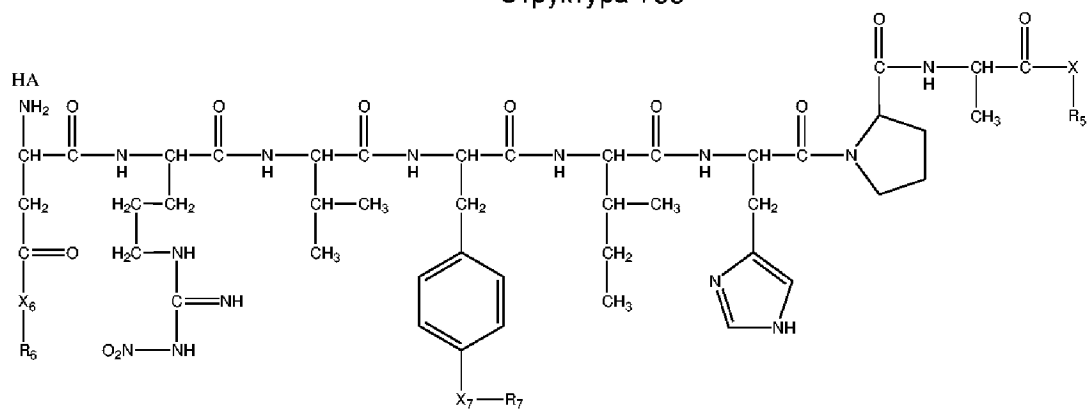
Структура 786



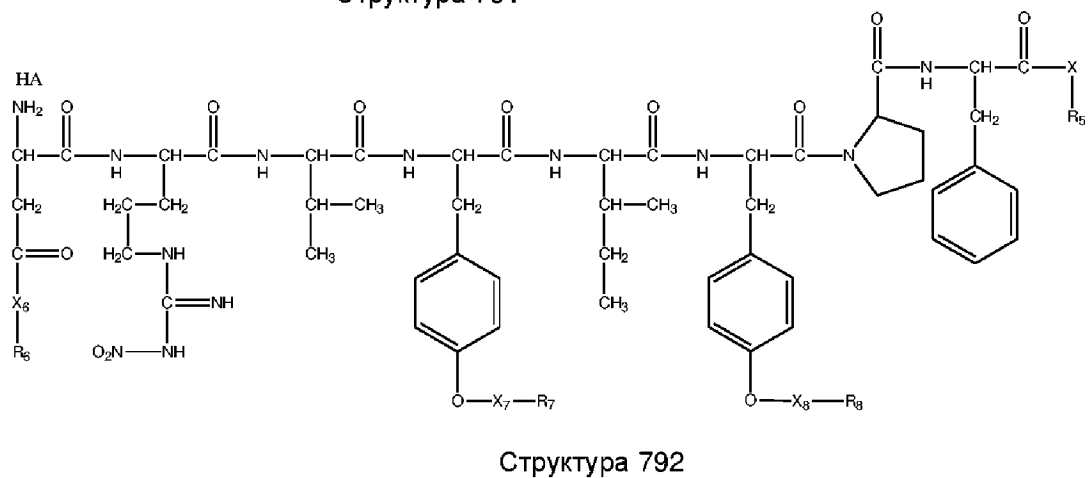
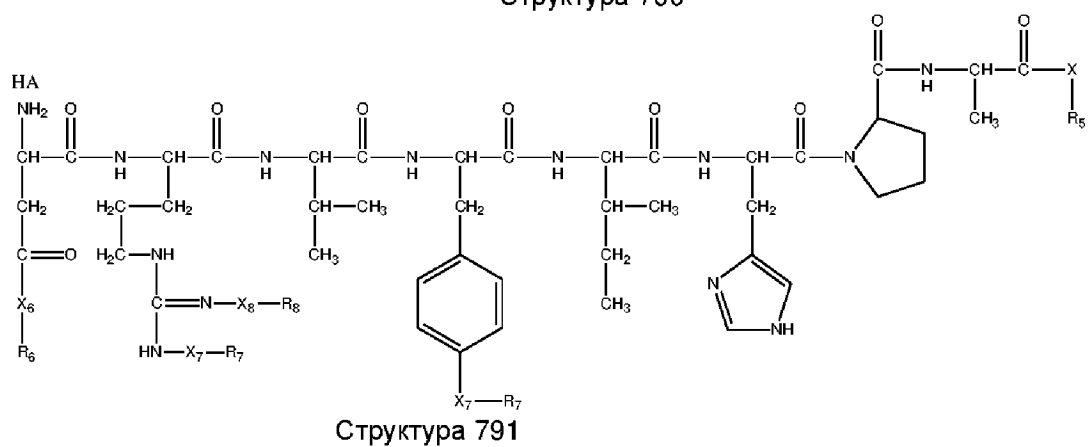
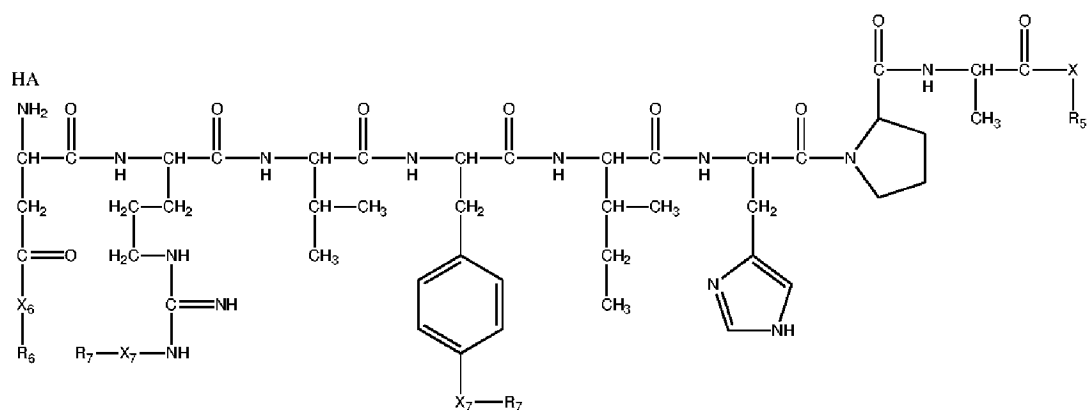
Структура 787

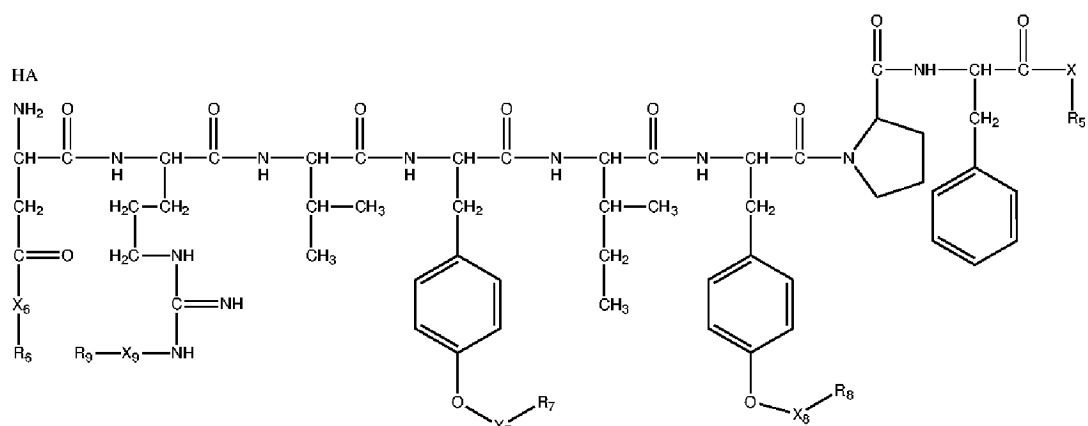


Структура 788

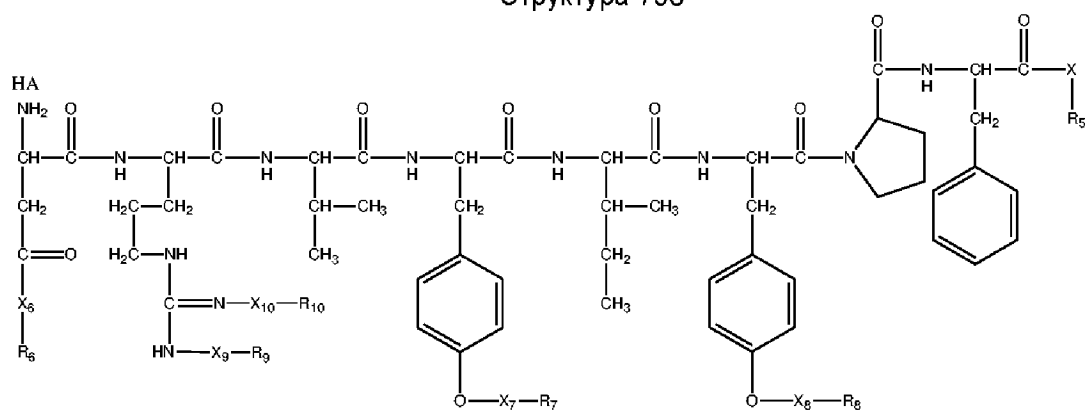


Структура 789

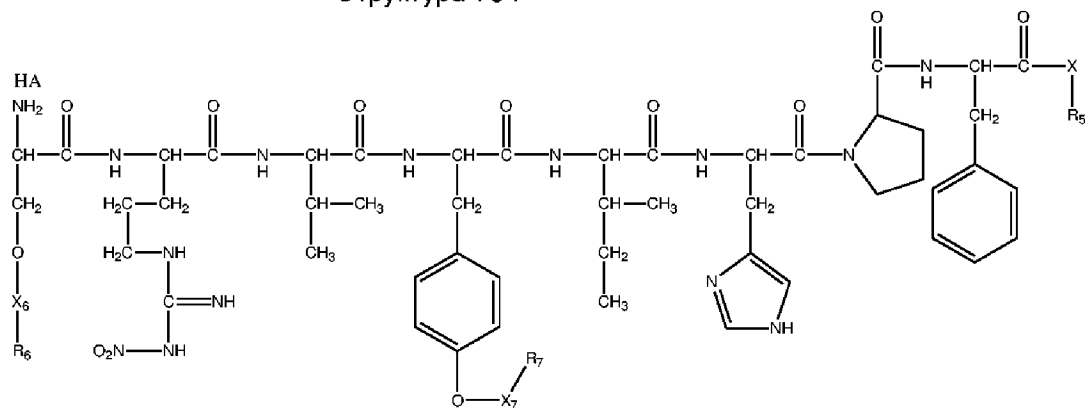




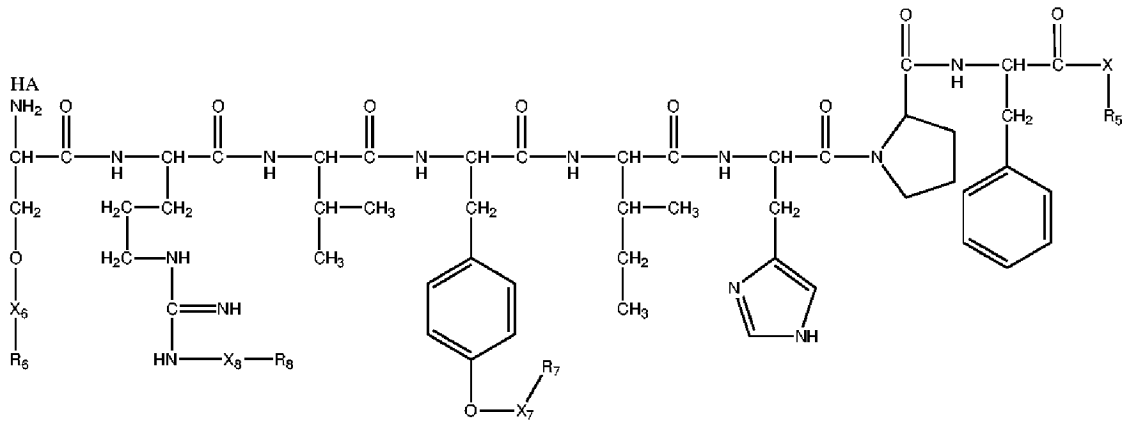
Структура 793



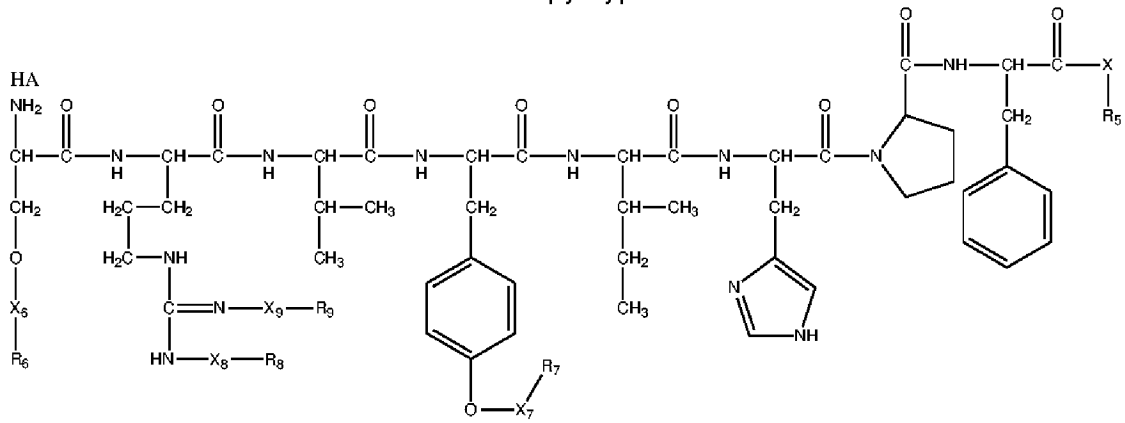
Структура 794



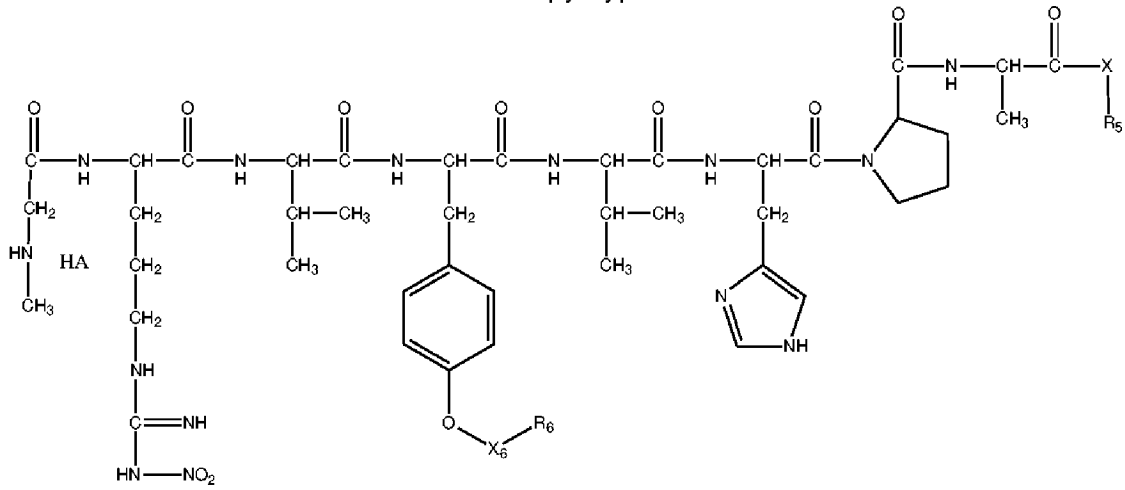
Структура 795



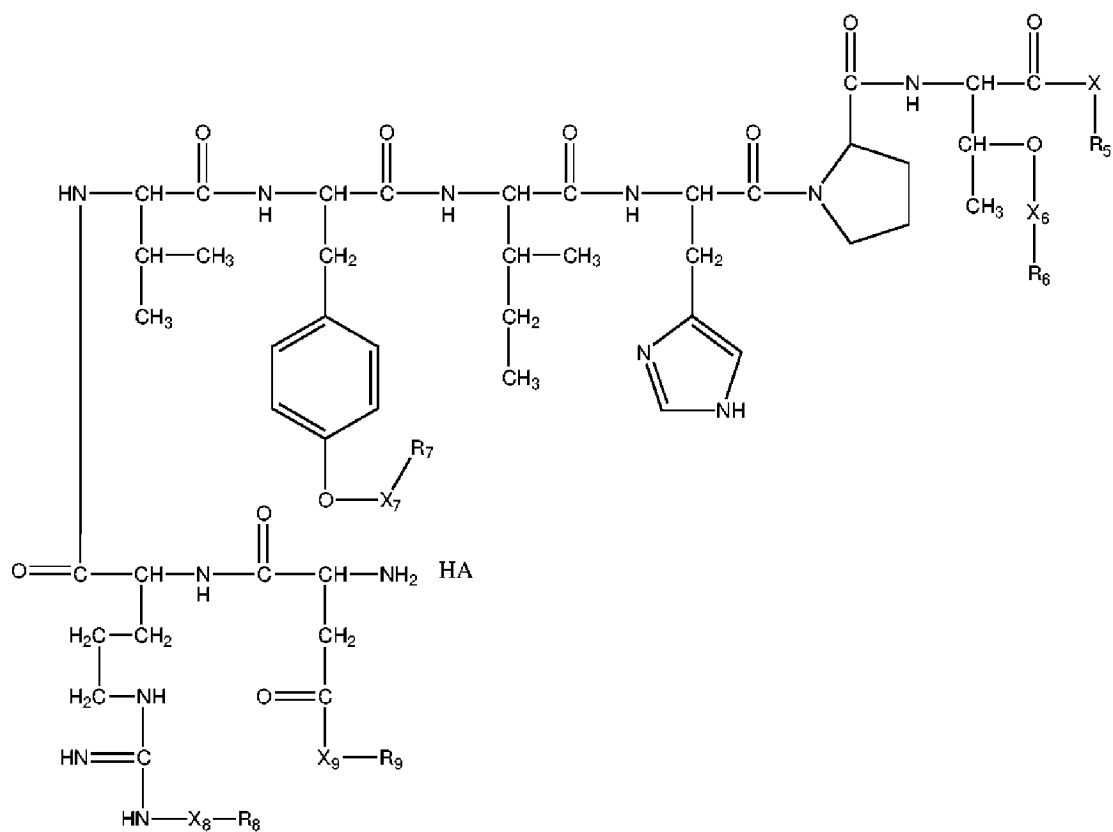
Структура 796



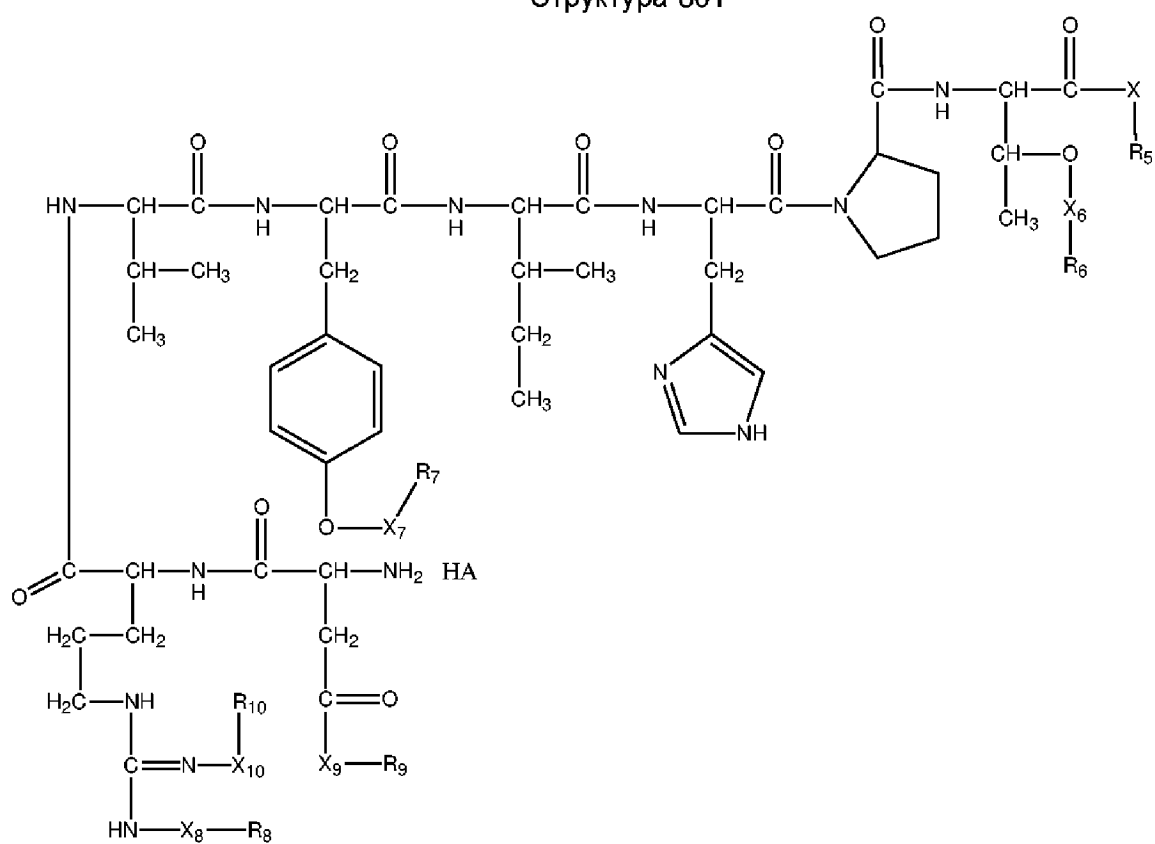
Структура 797



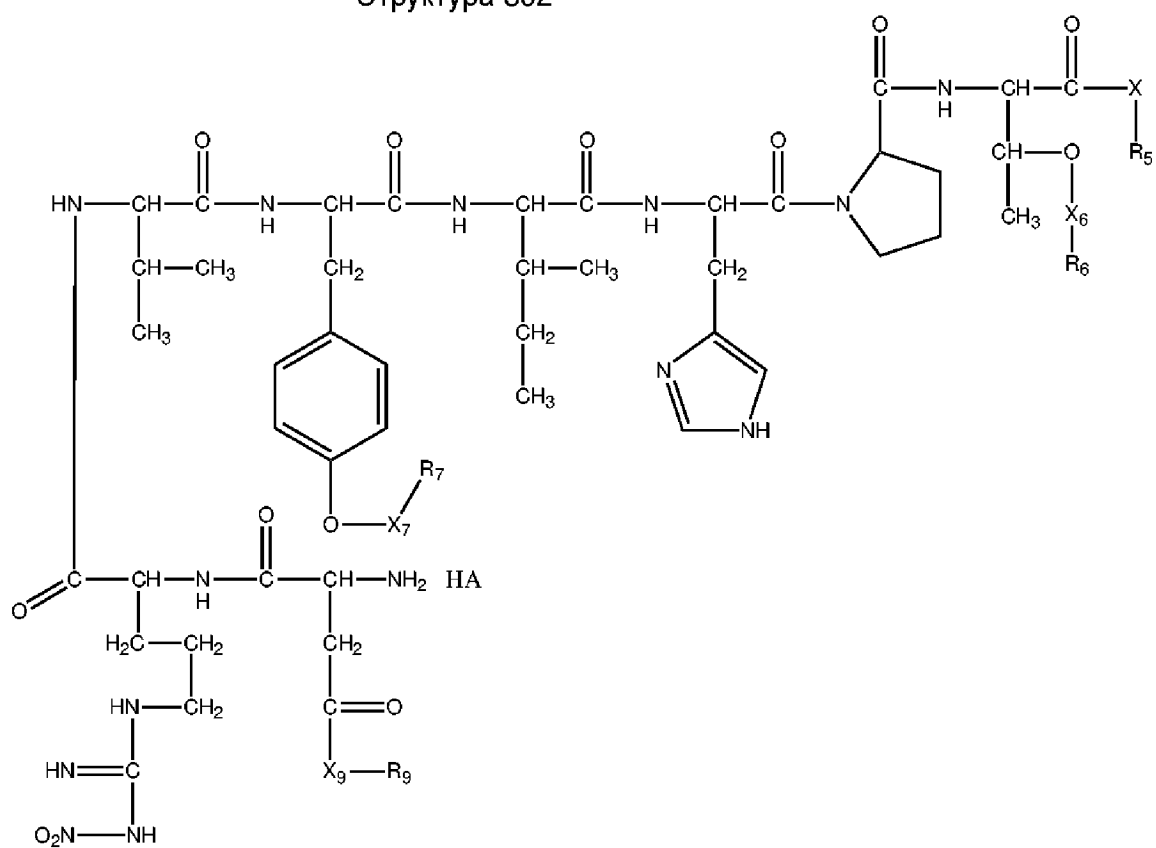
Структура 798



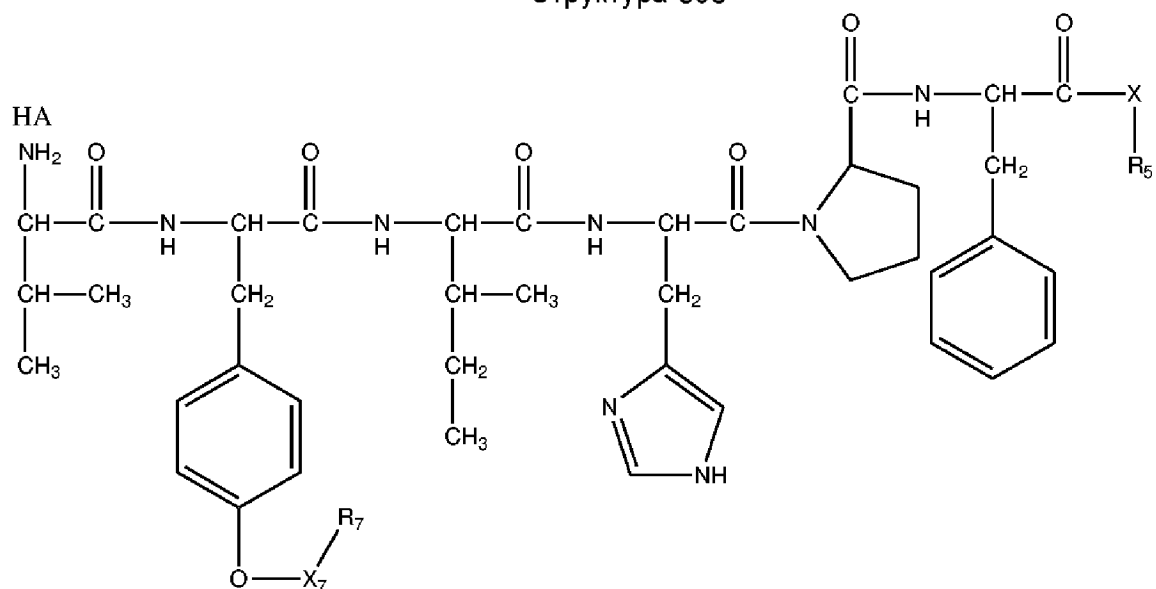
Структура 801



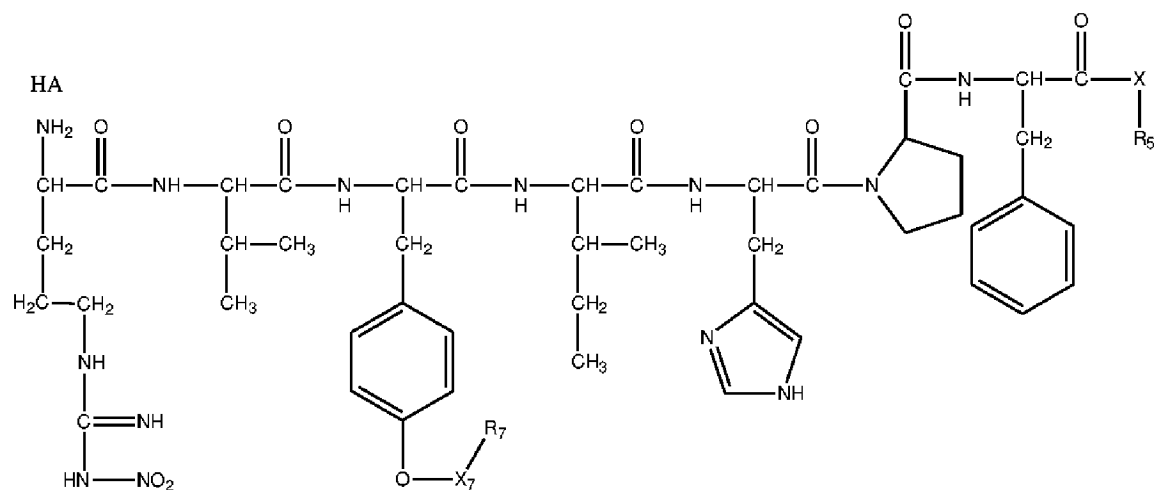
Структура 802



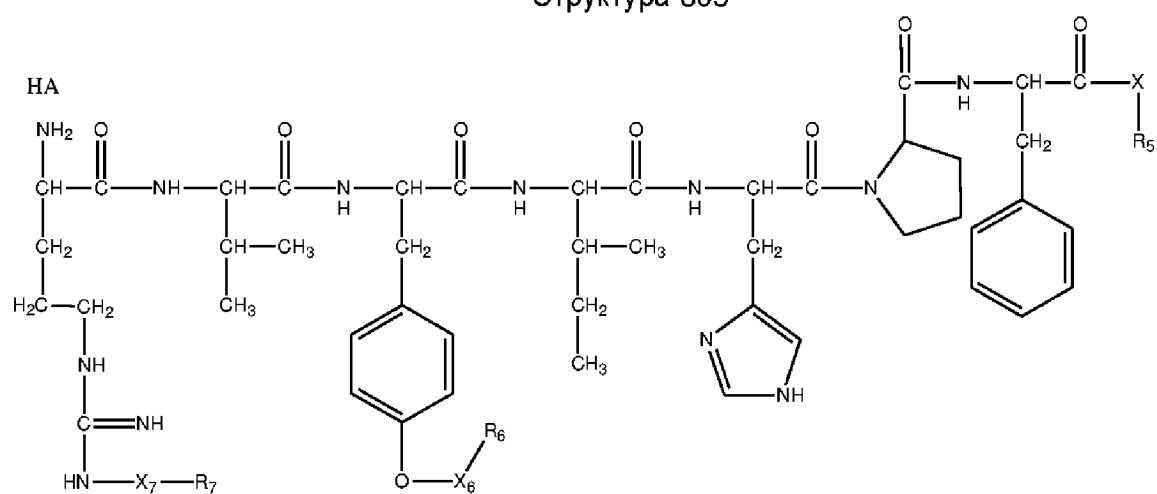
Структура 803



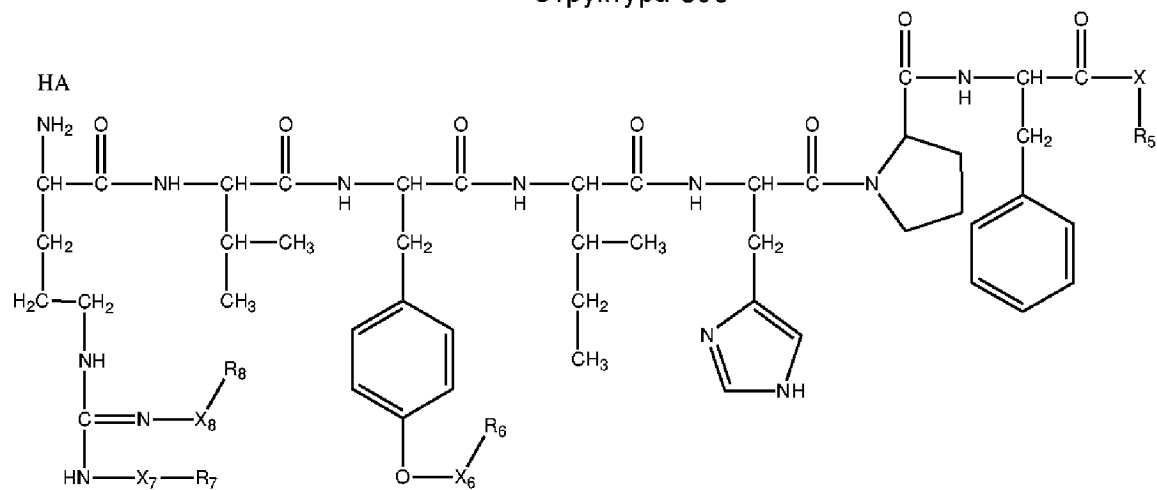
Структура 804



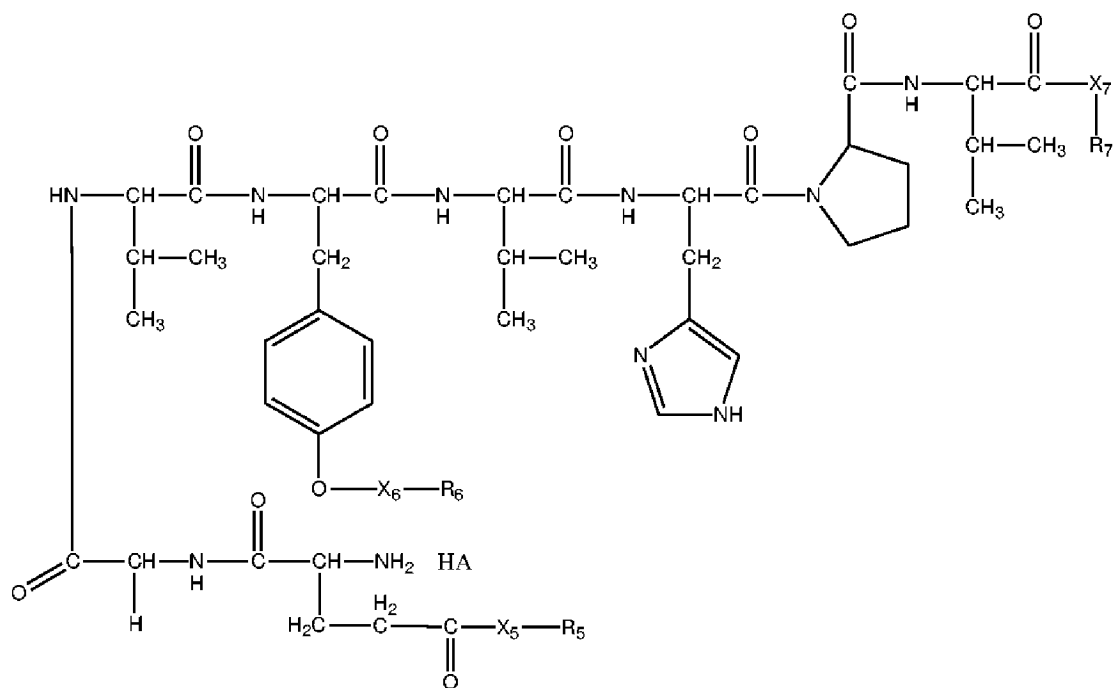
Структура 805



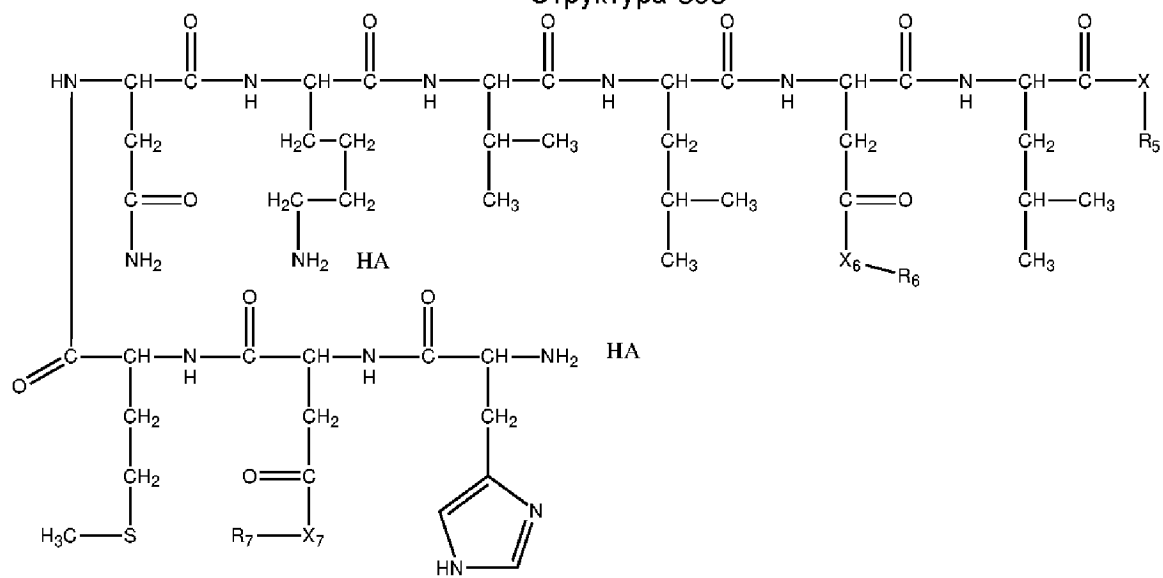
Структура 806



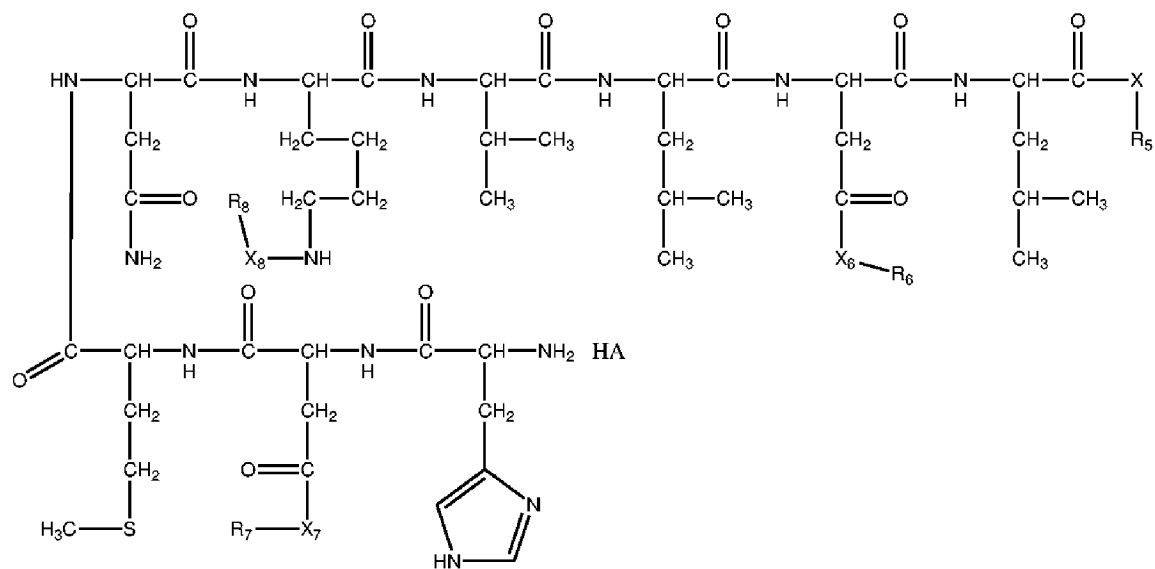
Структура 807



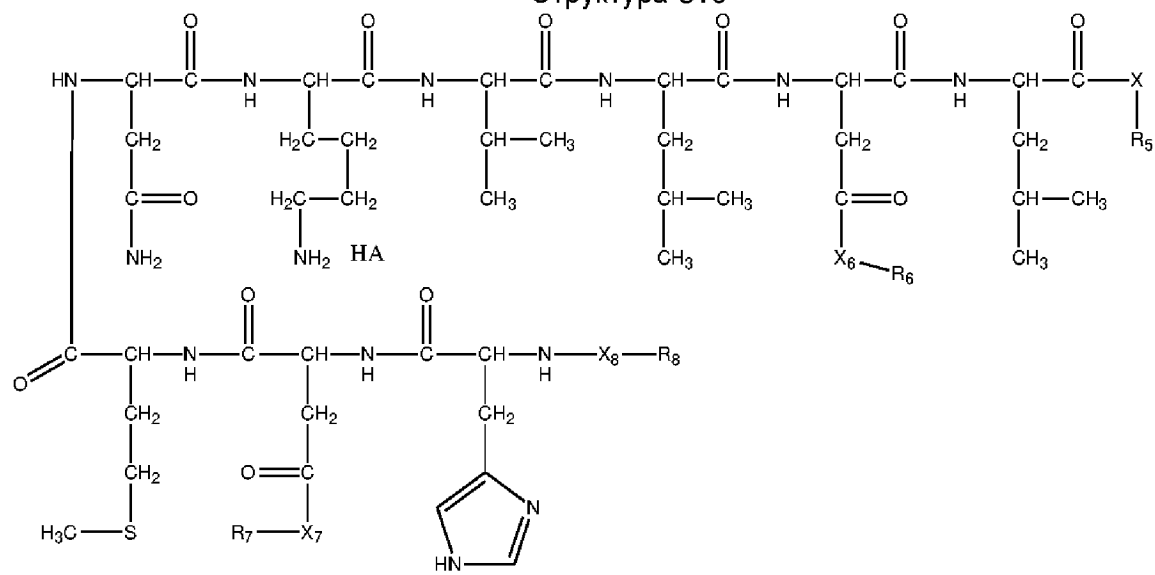
Структура 808



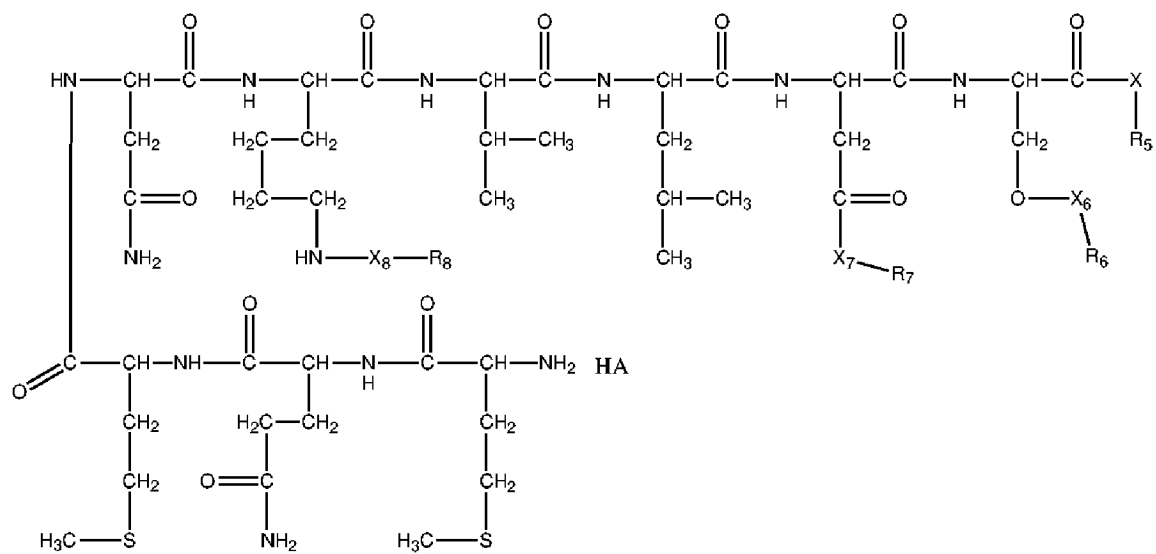
Структура 809



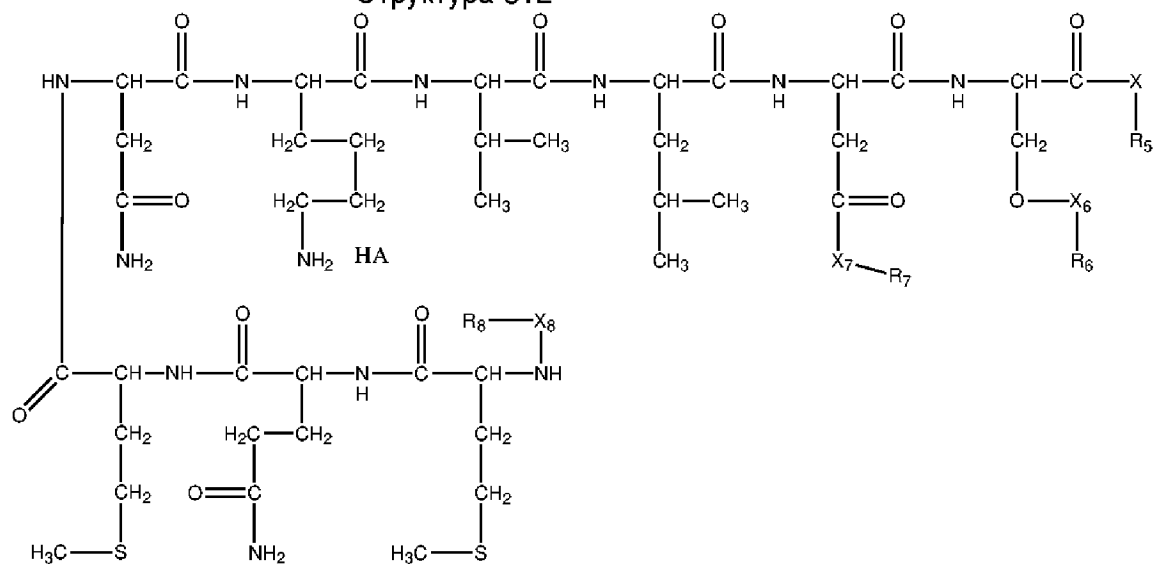
Структура 810



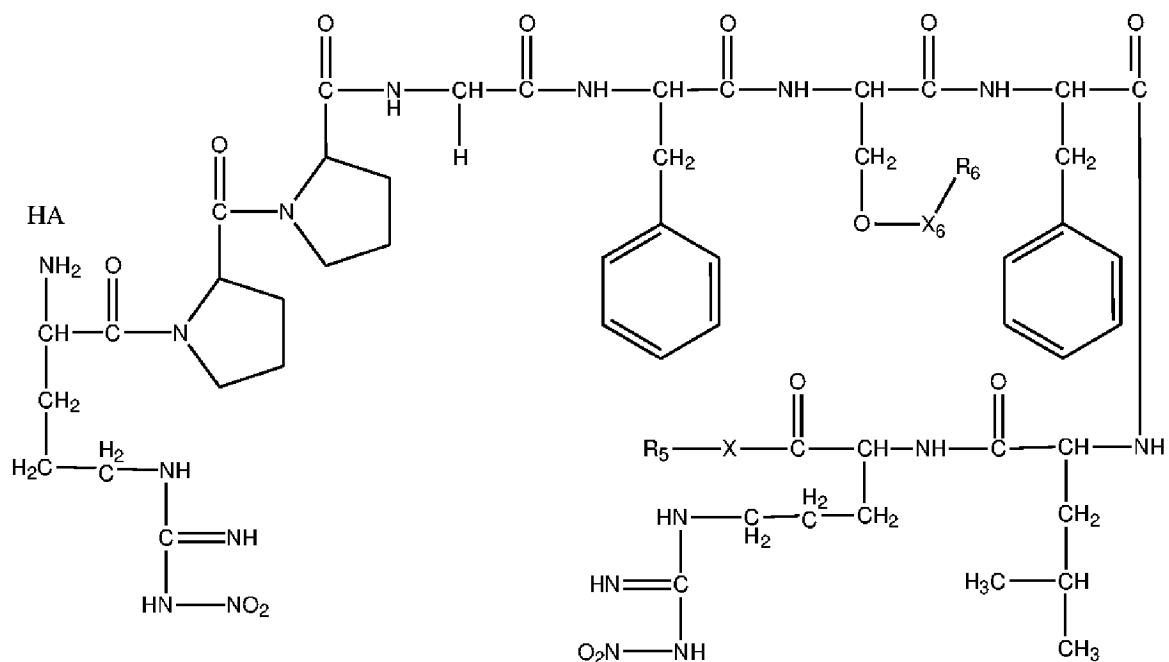
Структура 811



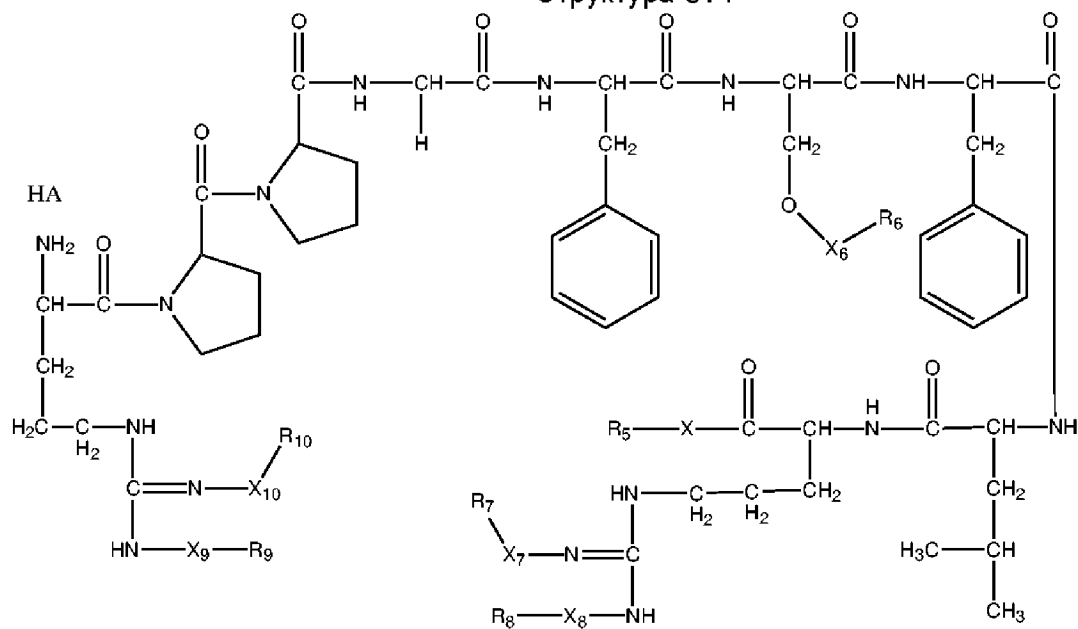
Структура 812



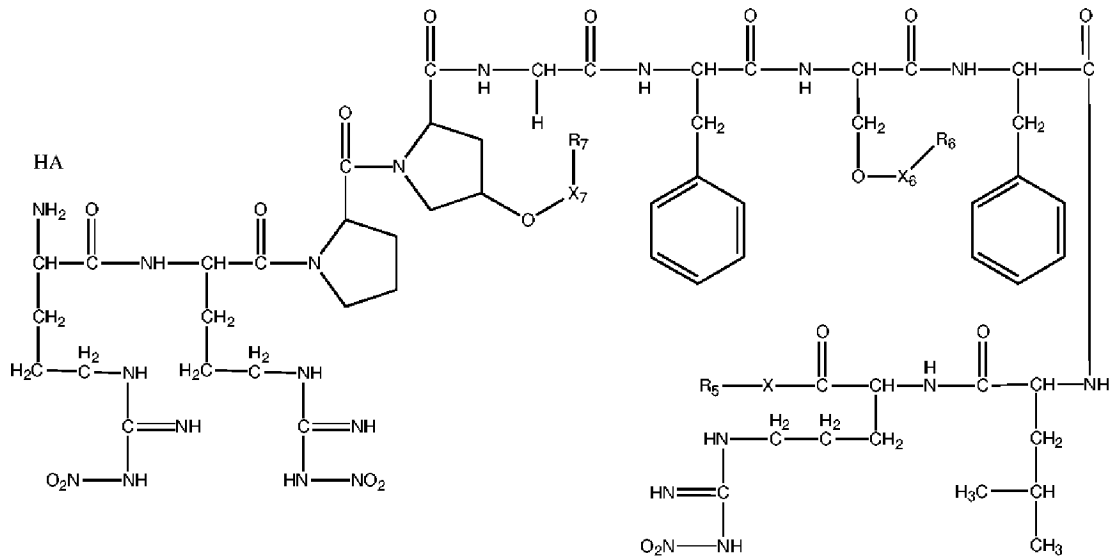
Структура 813



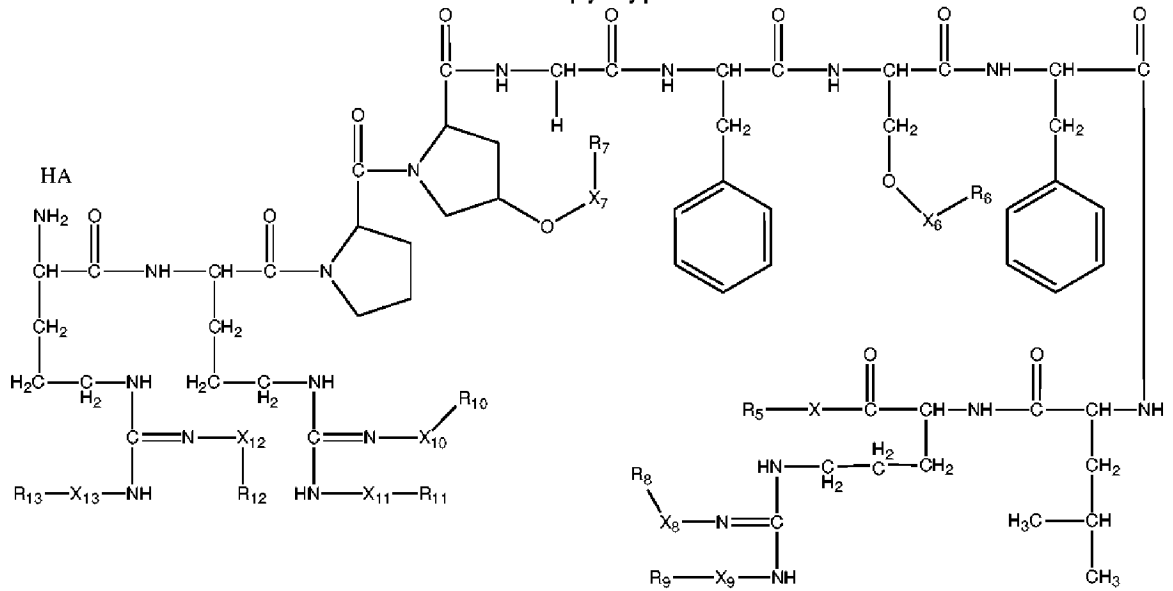
Структура 814



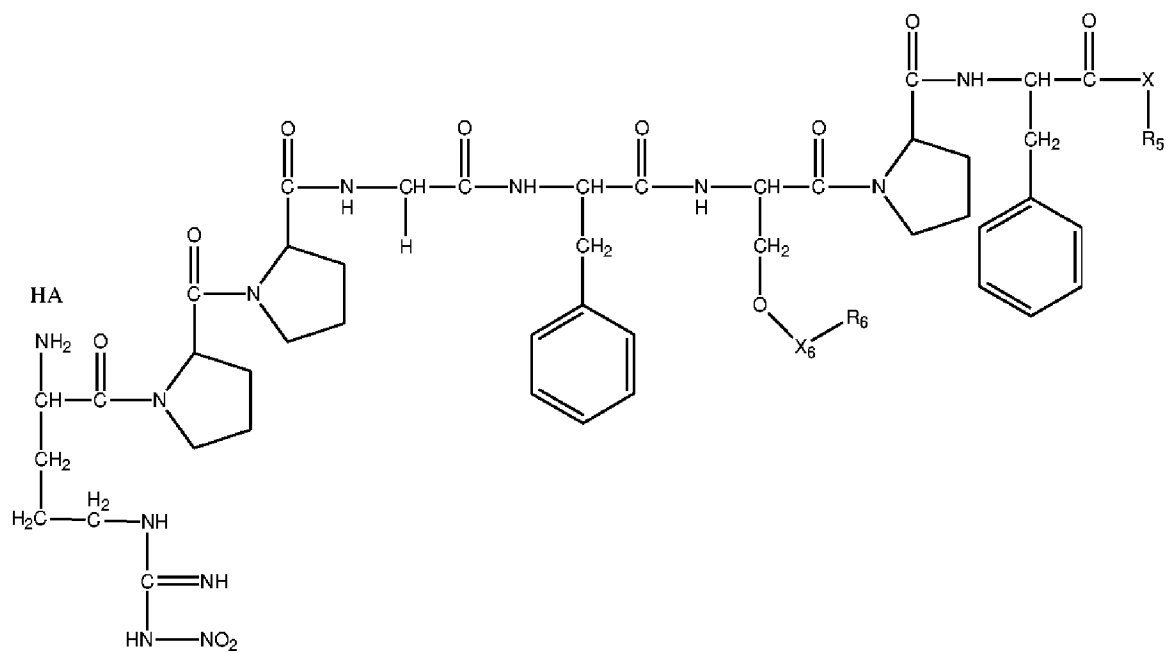
Структура 815



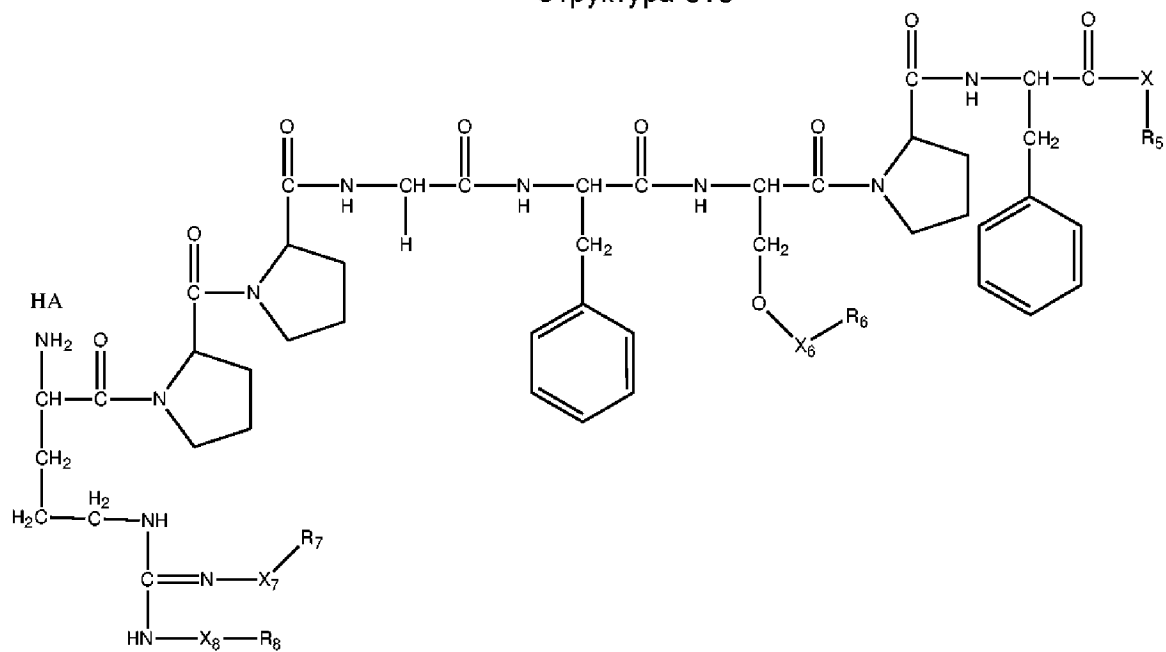
Структура 816



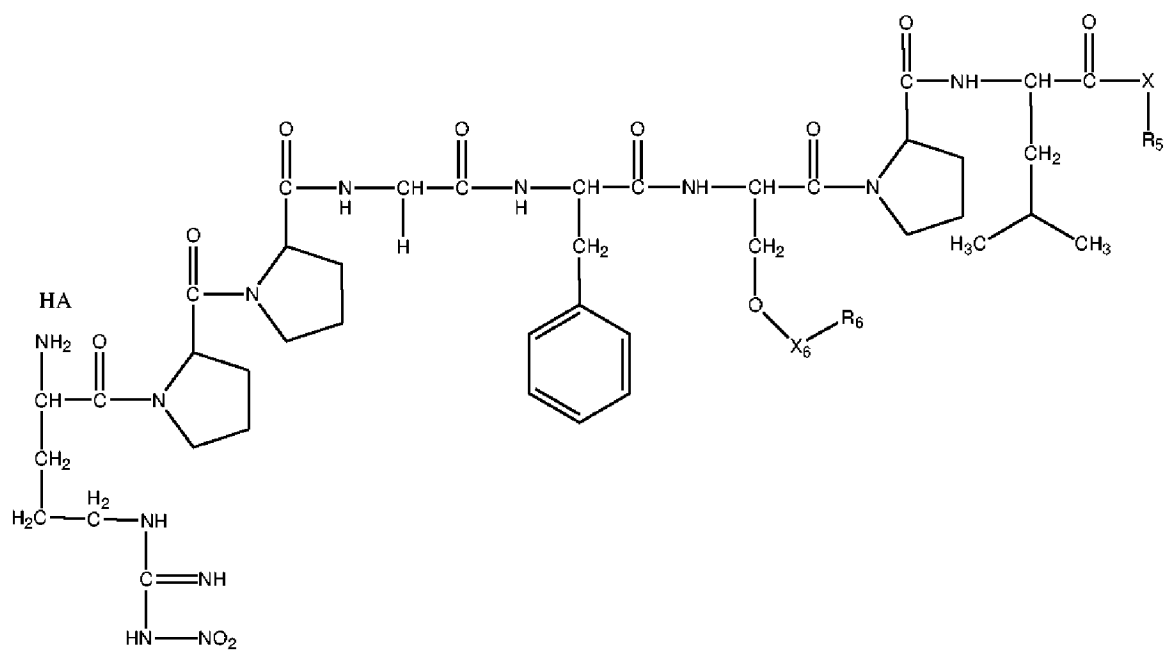
Структура 817



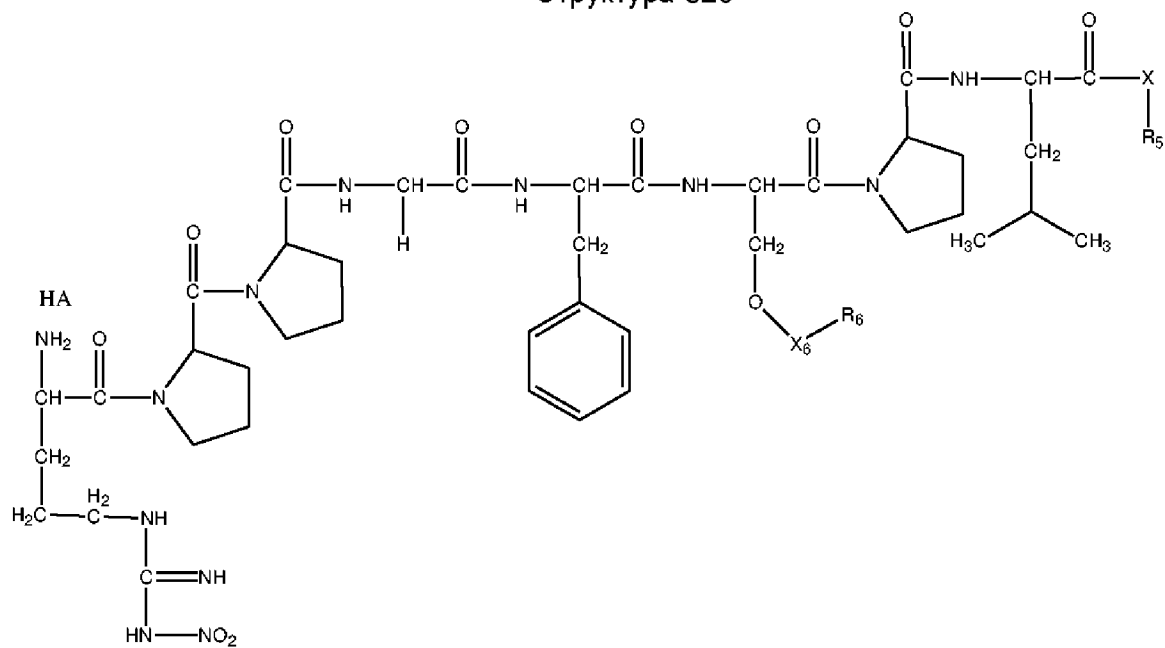
Структура 818



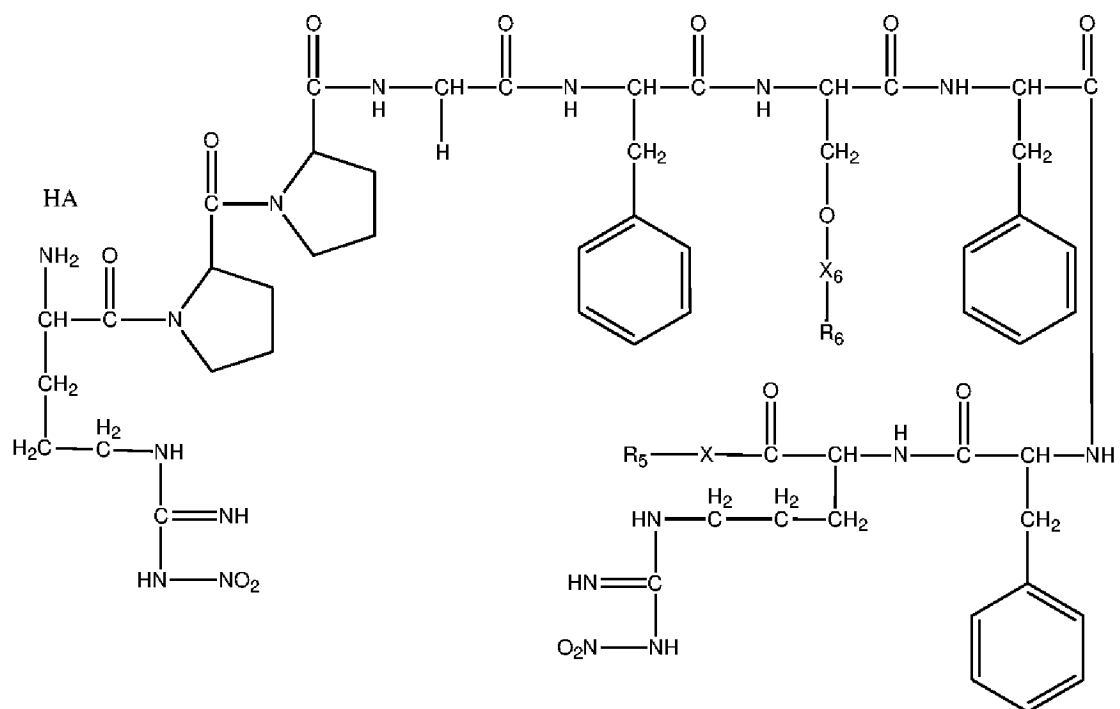
Структура 819



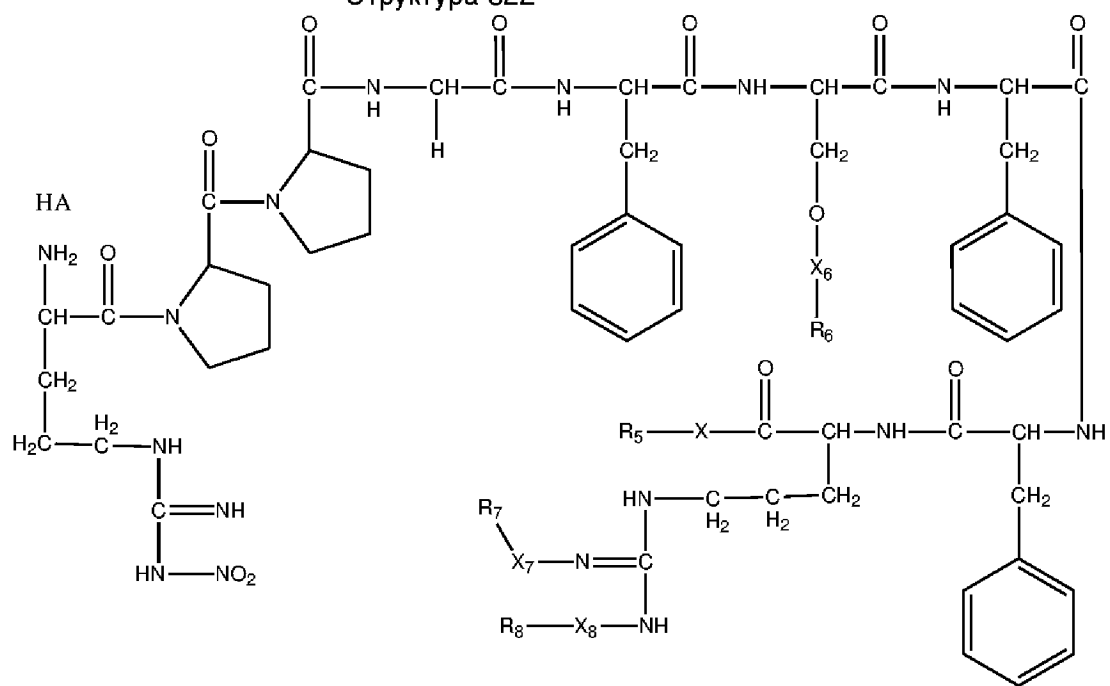
Структура 820



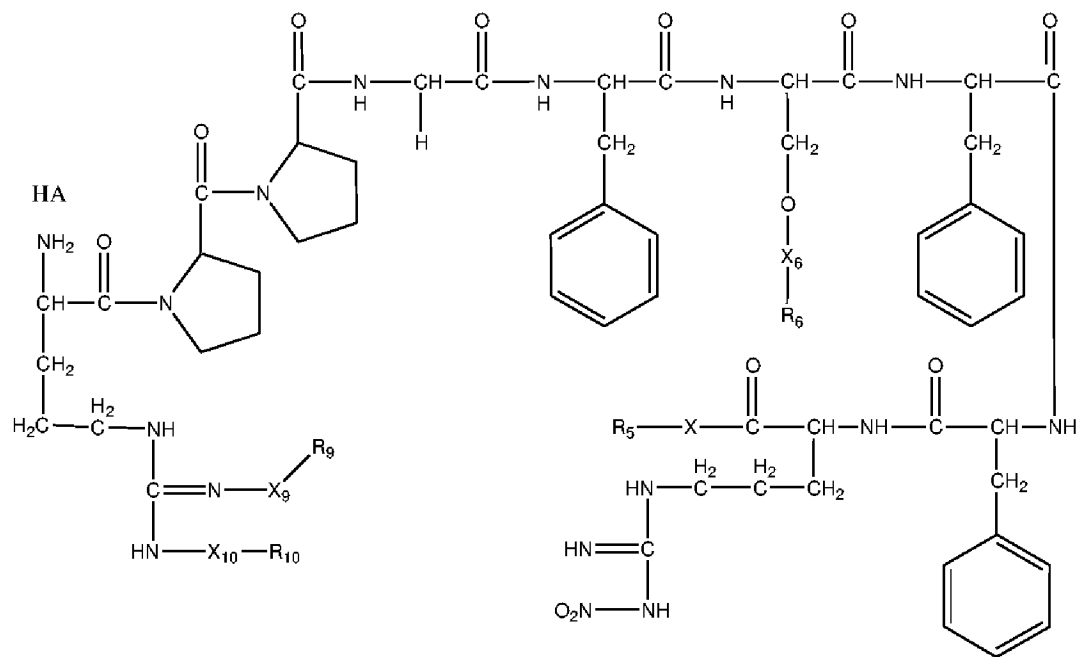
Структура 821



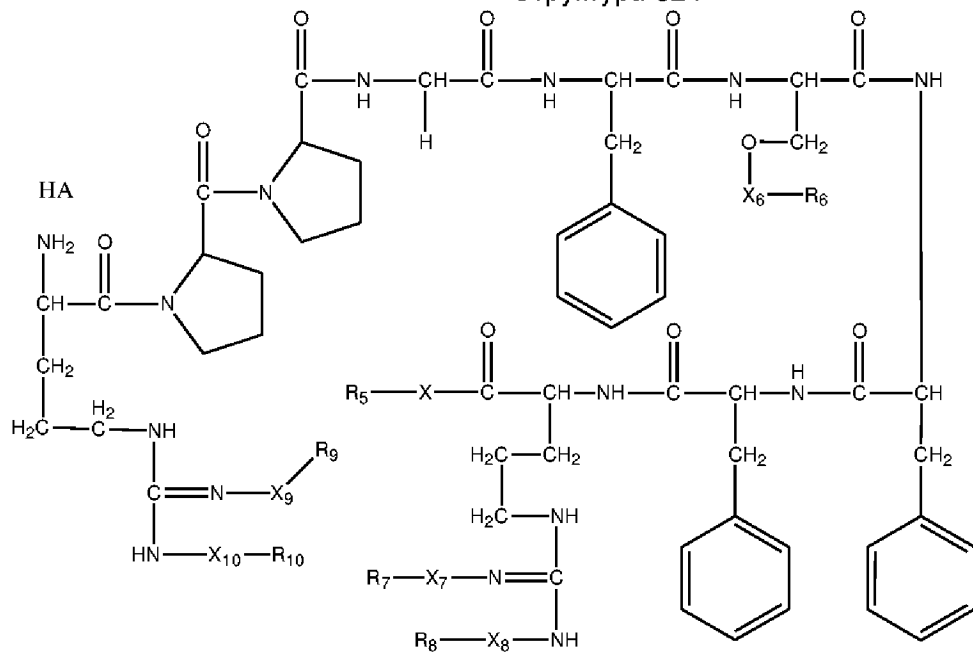
Структура 822



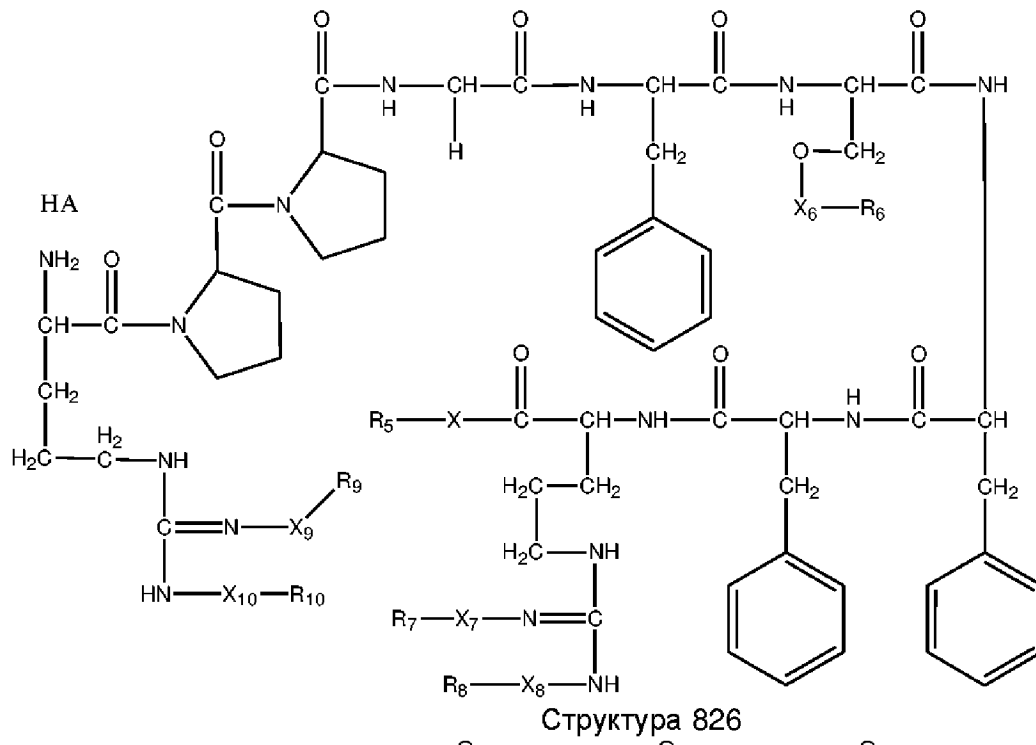
Структура 823



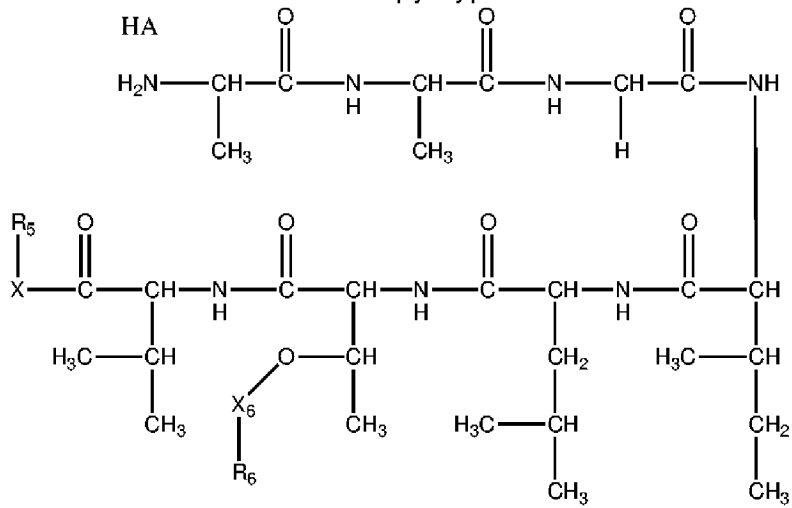
Структура 824



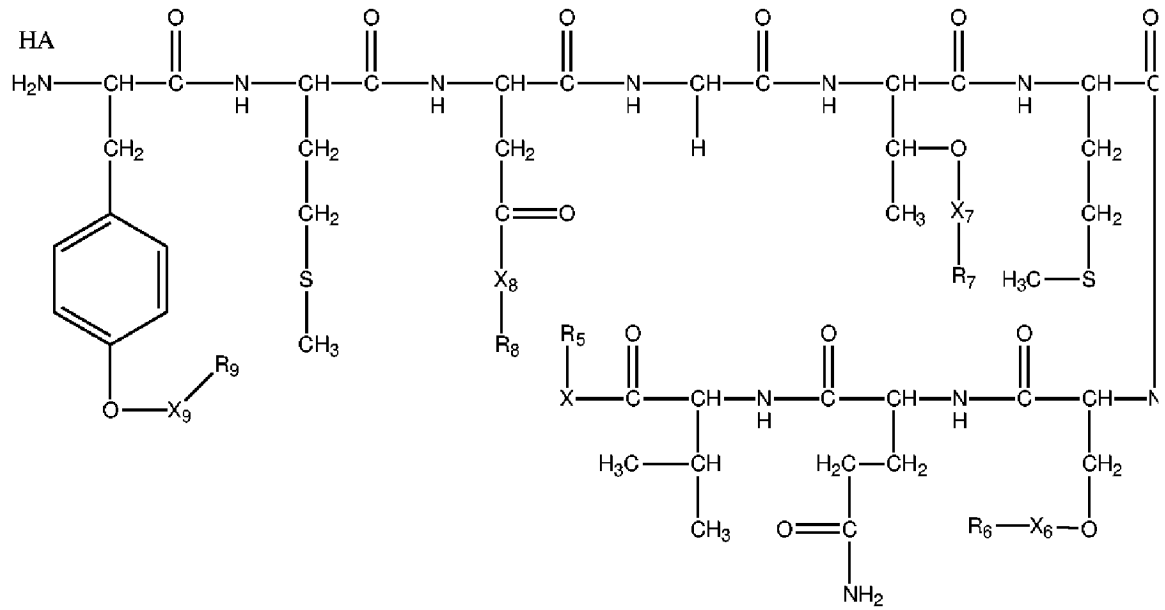
Структура 825



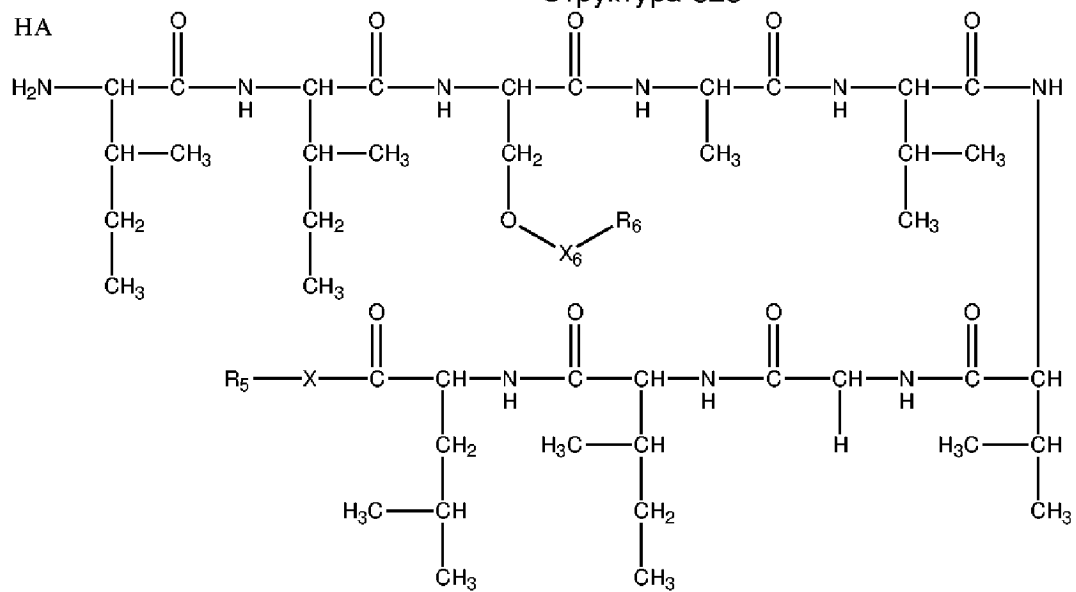
Структура 826



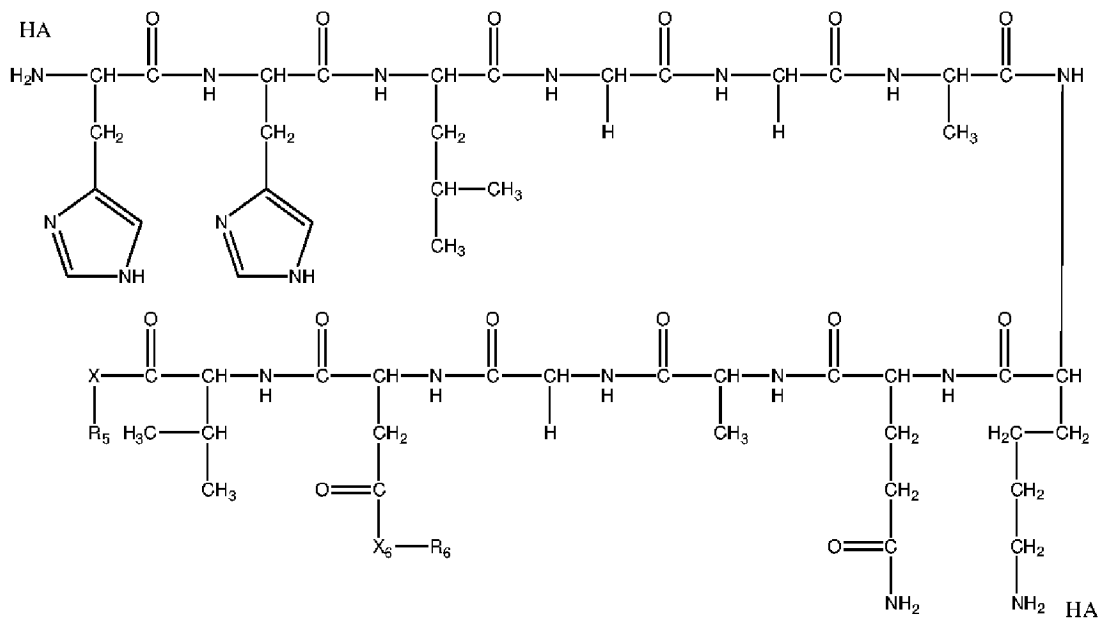
Структура 827



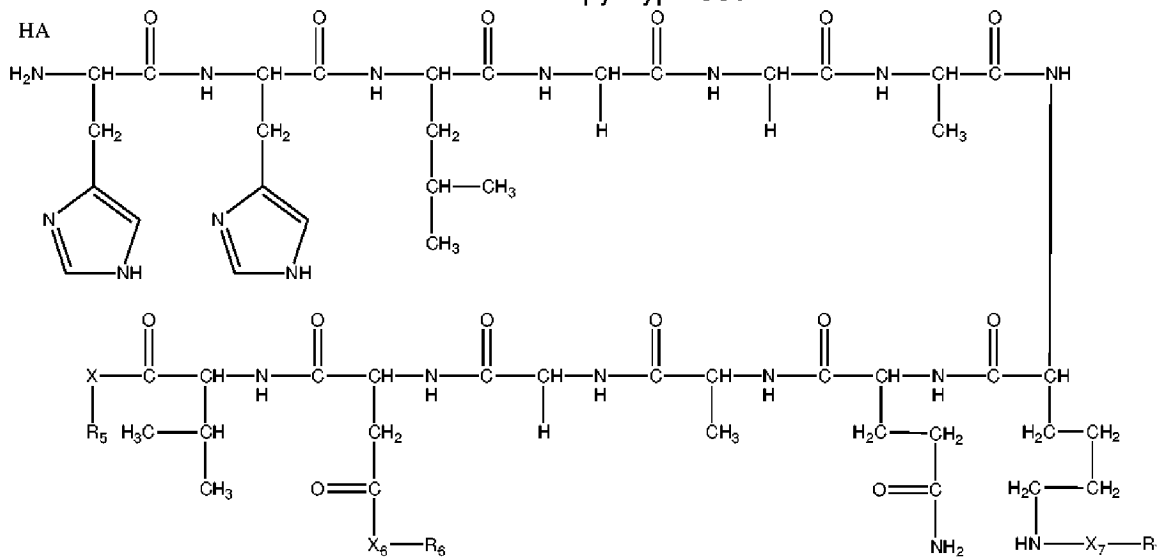
Структура 828



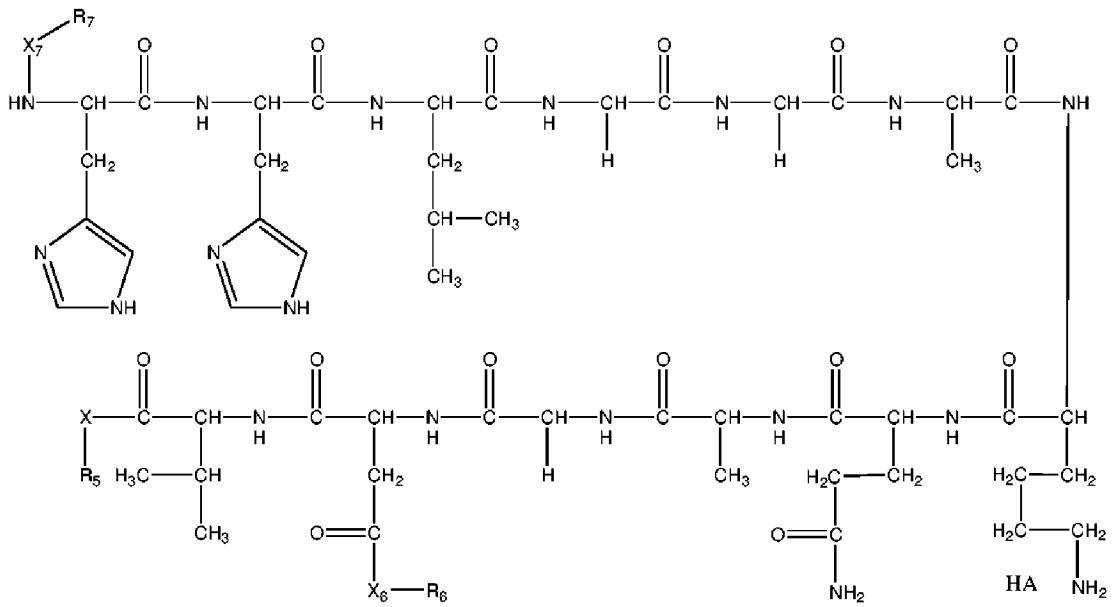
Структура 829



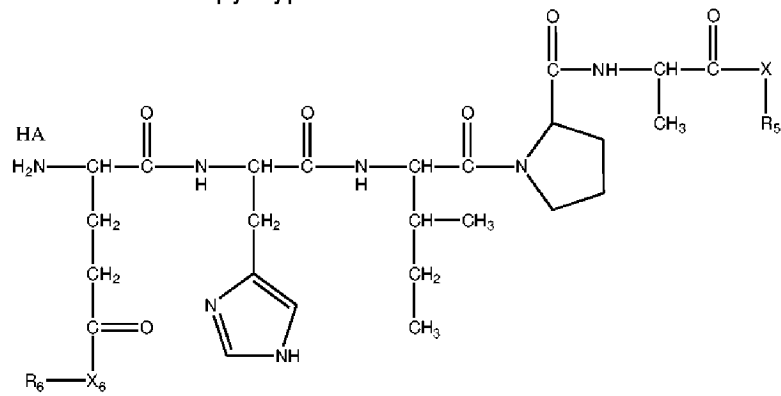
Структура 830



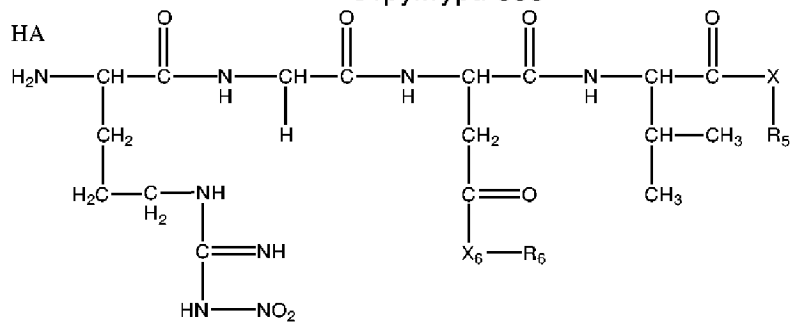
Структура 831



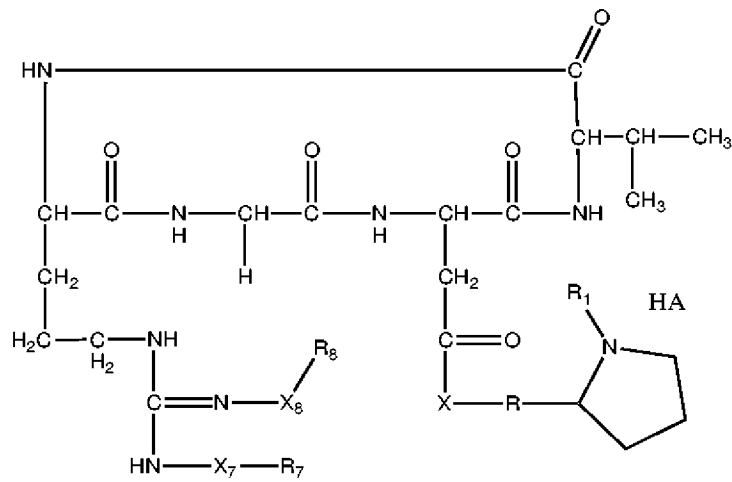
Структура 832



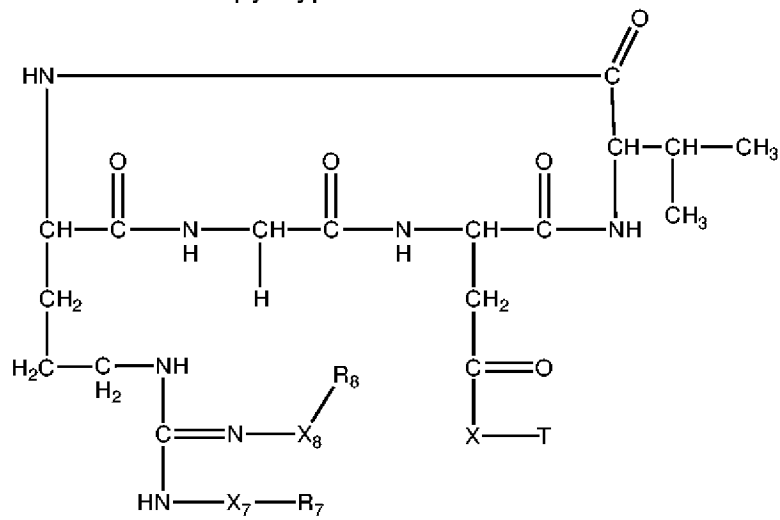
Структура 833



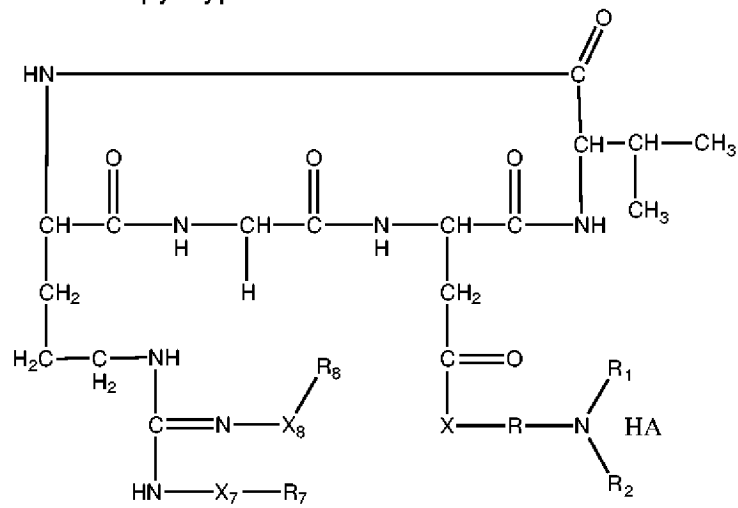
Структура 834



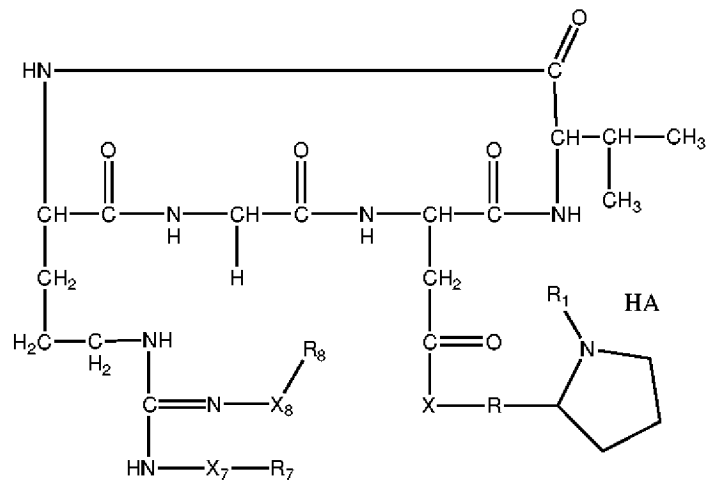
Структура 838



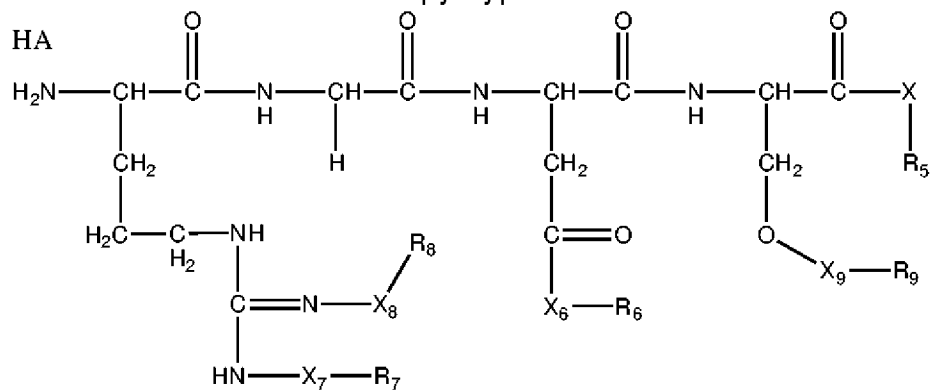
Структура 839



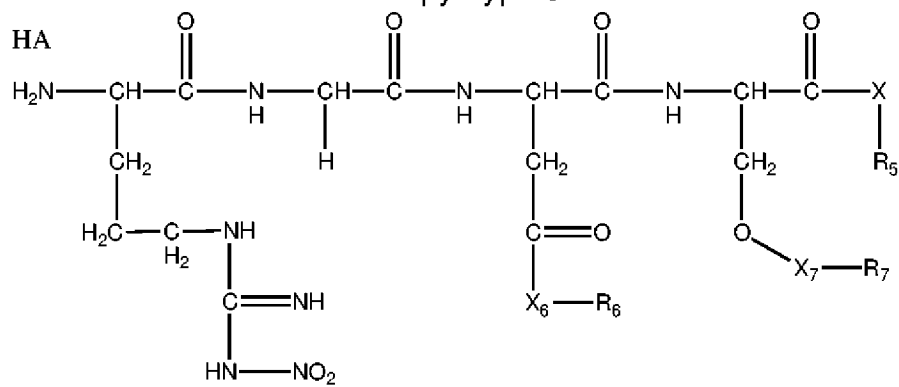
Структура 840



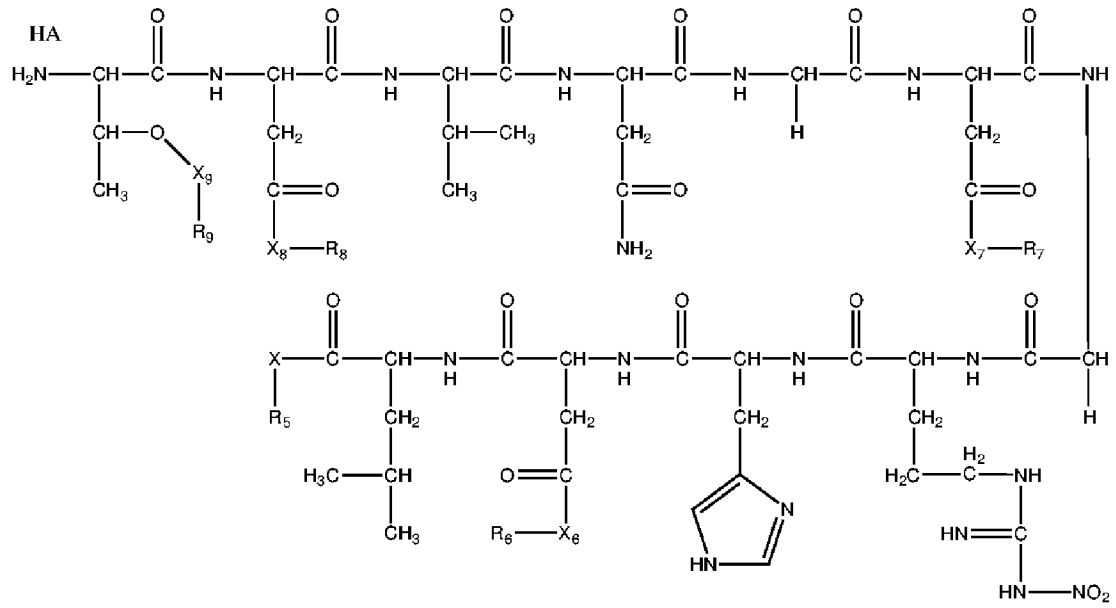
Структура 841



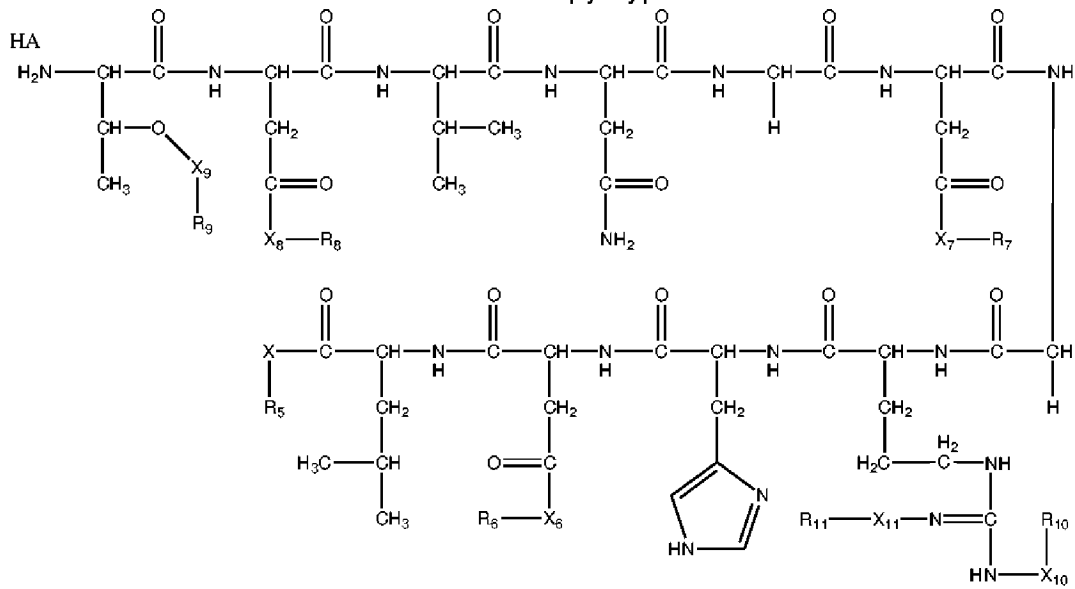
Структура 842



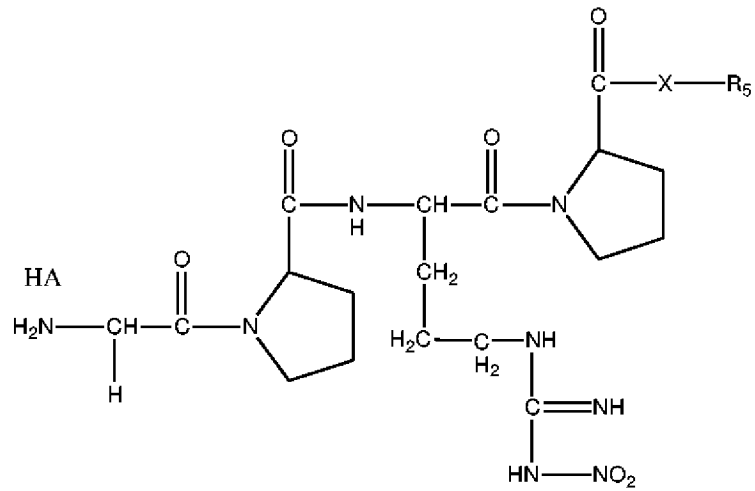
Структура 843



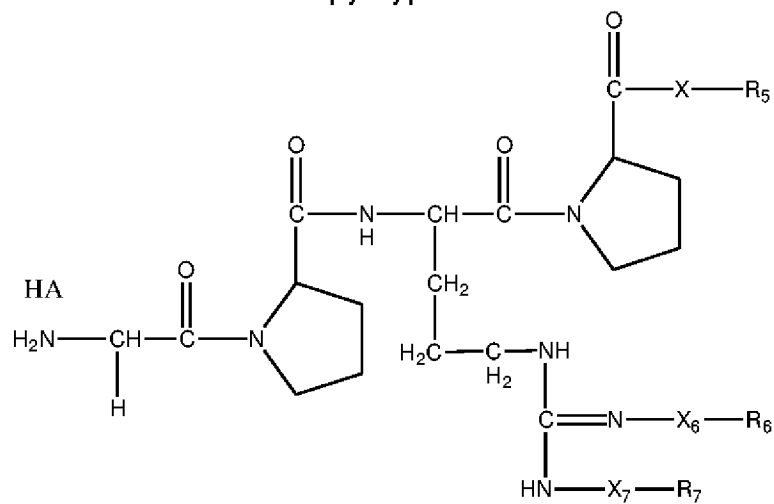
Структура 844



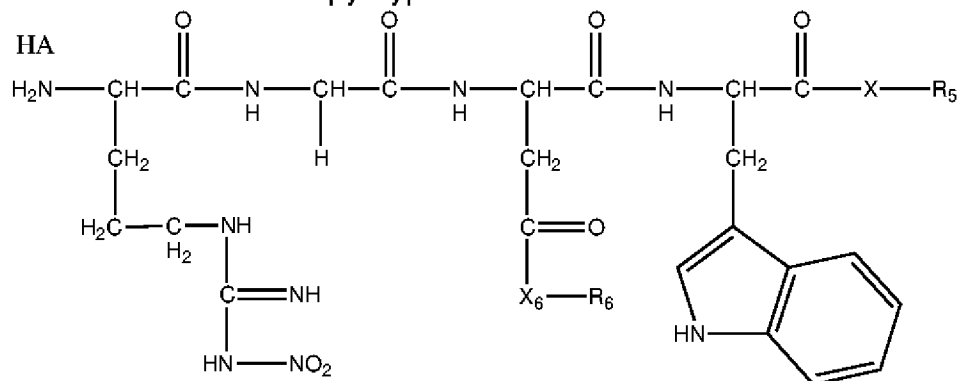
Структура 845



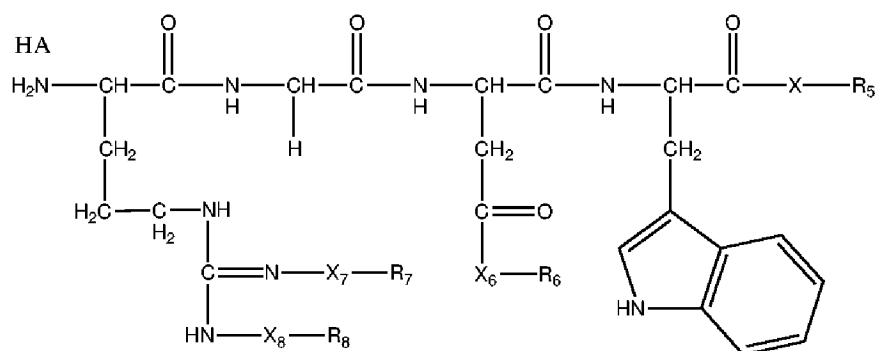
Структура 846



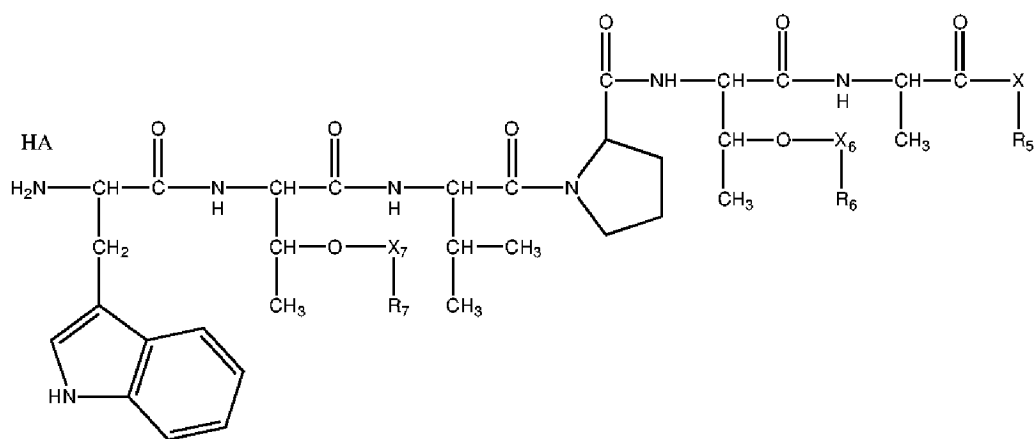
Структура 847



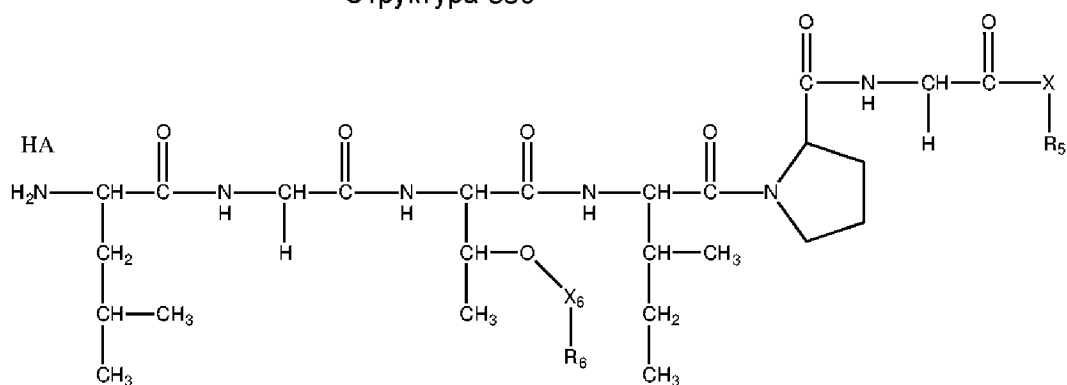
Структура 848



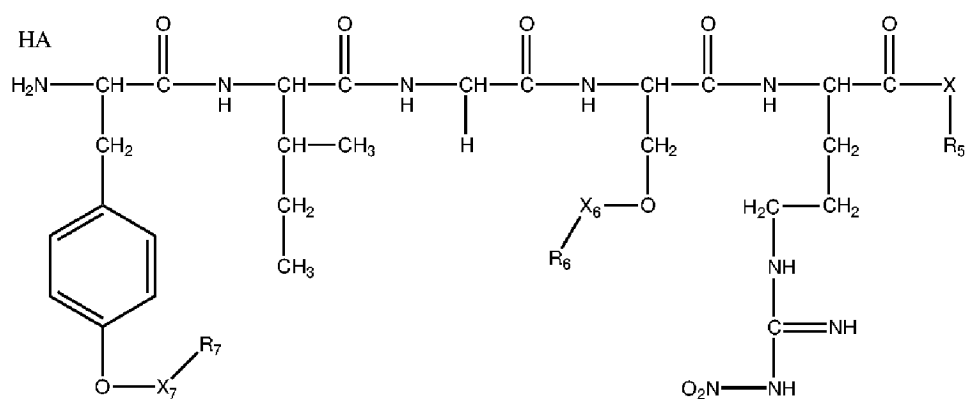
Структура 849



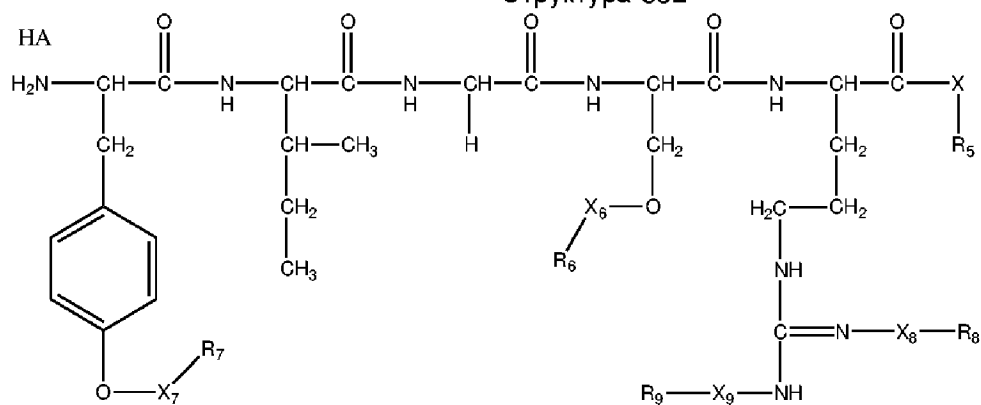
Структура 850



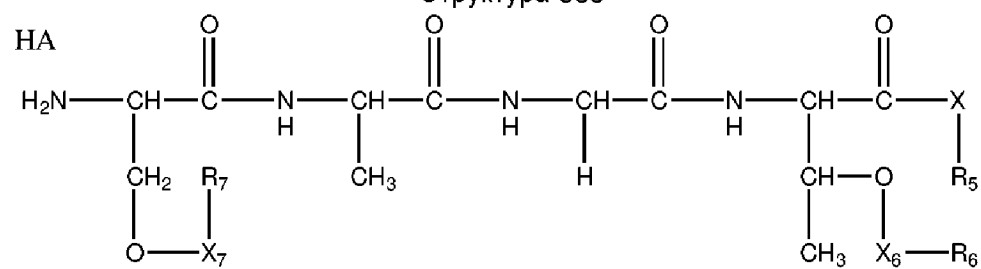
Структура 851



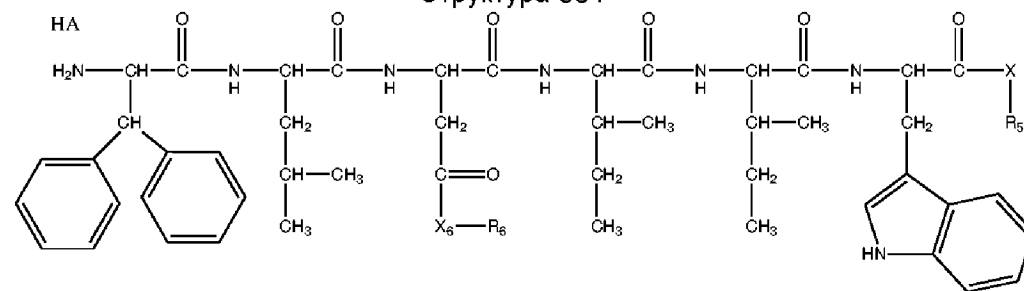
Структура 852



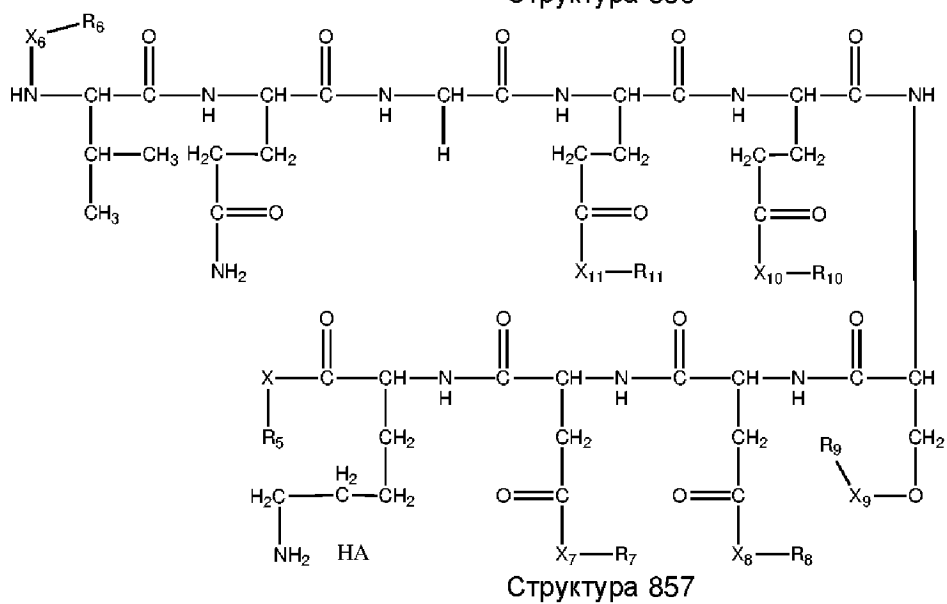
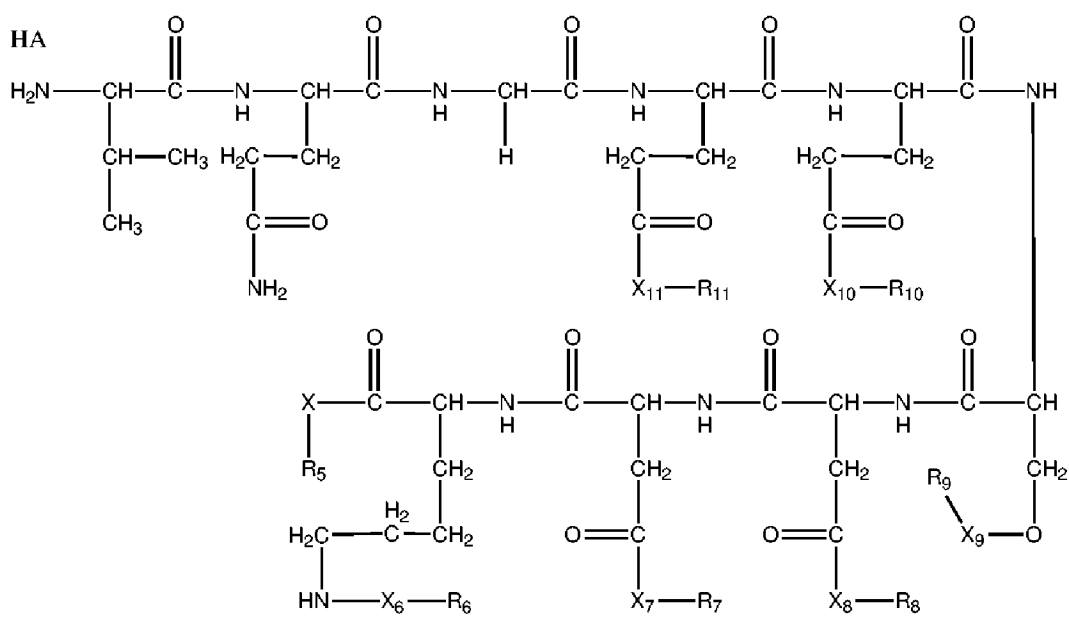
Структура 853

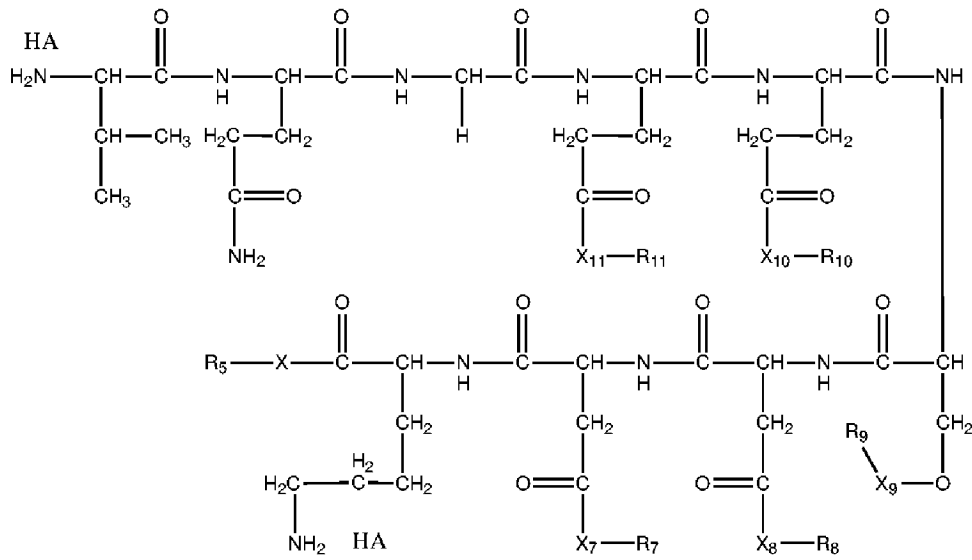


Структура 854

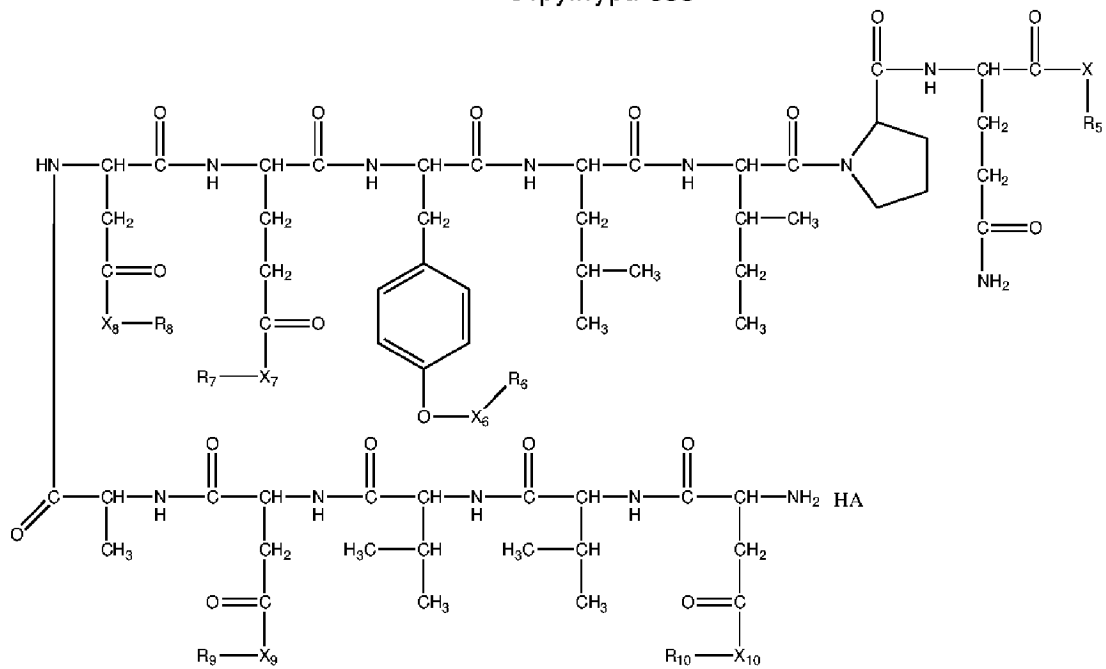


Структура 855

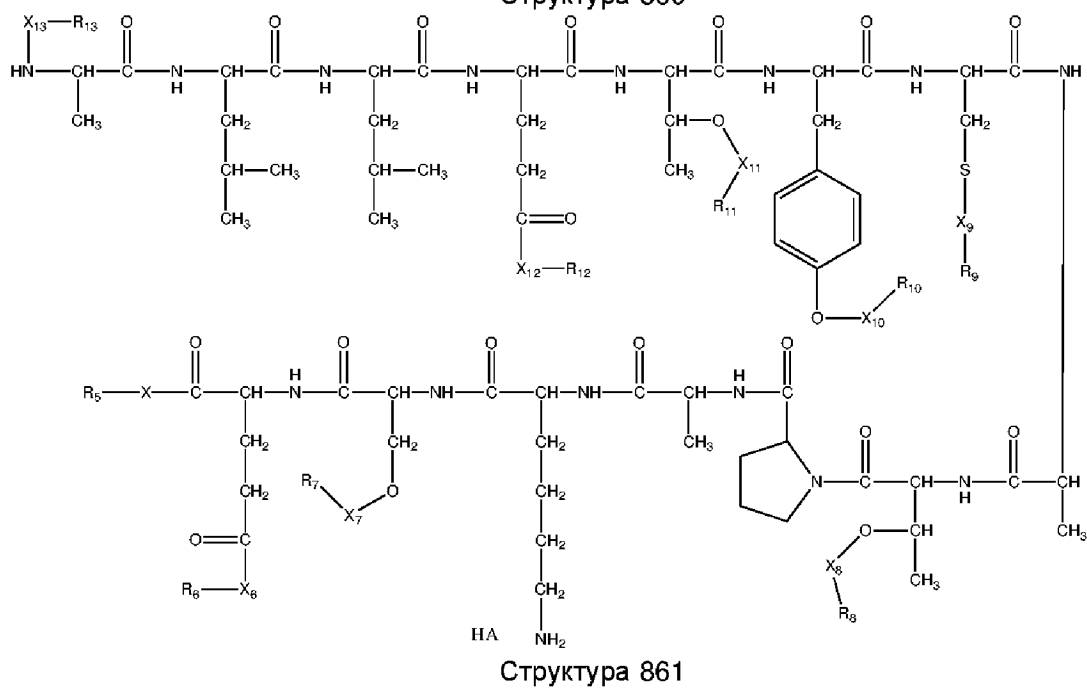
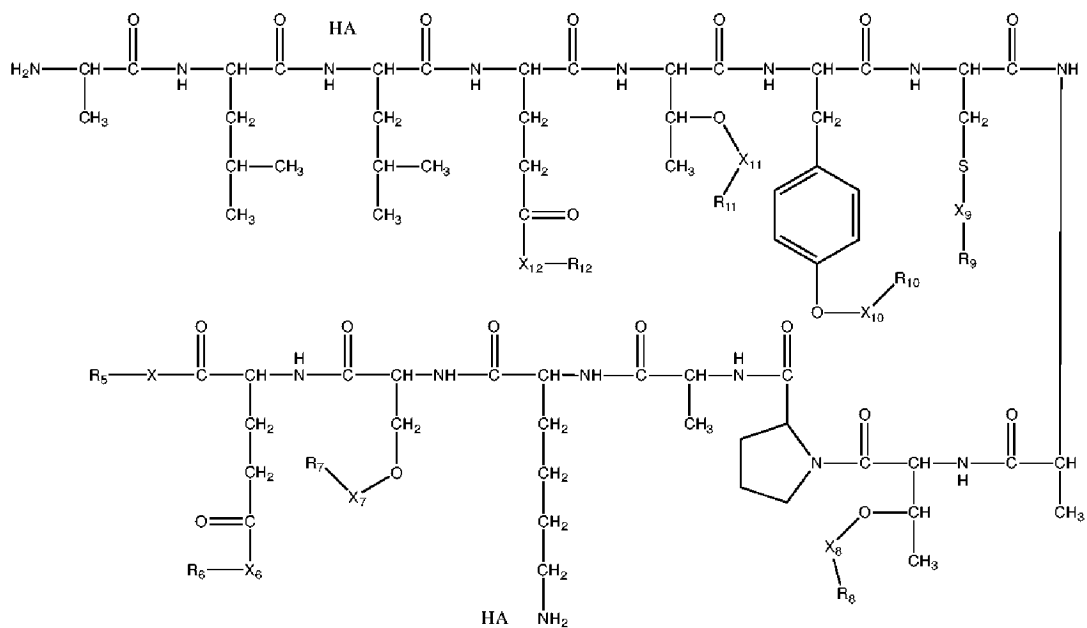


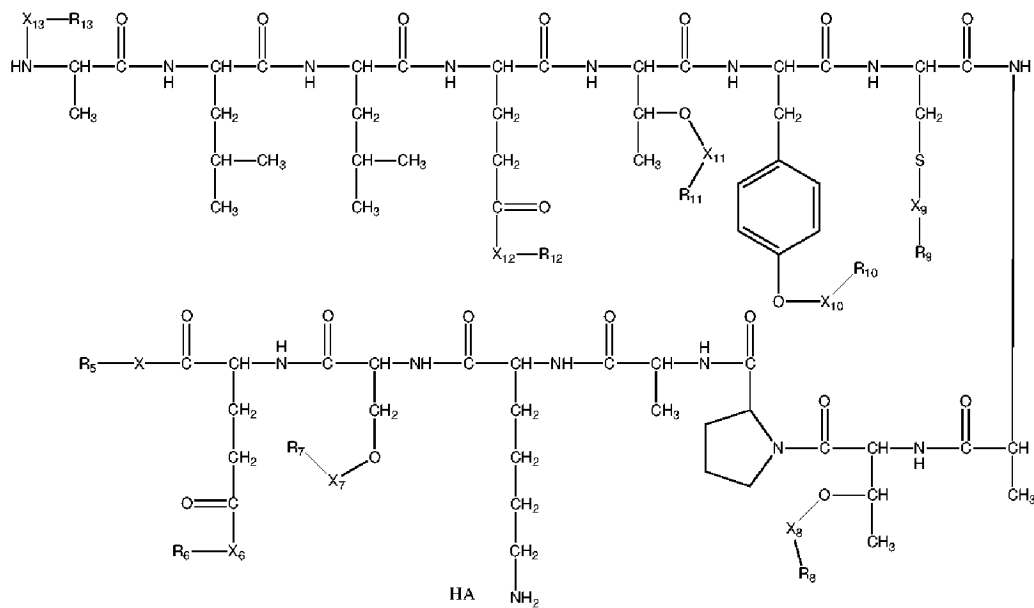


Структура 858

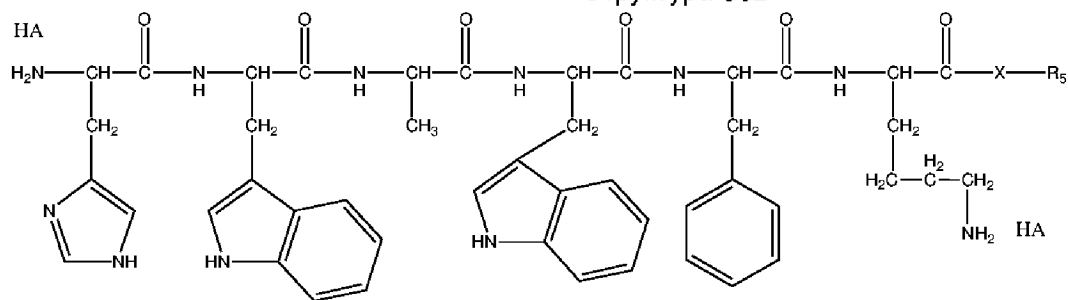


Структура 859

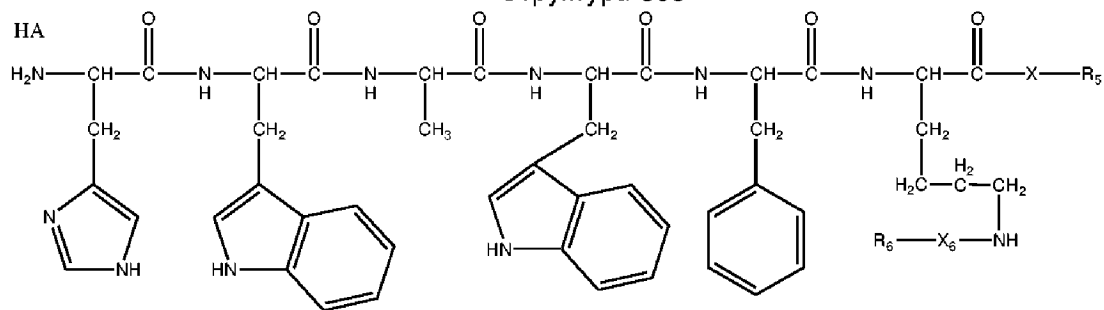




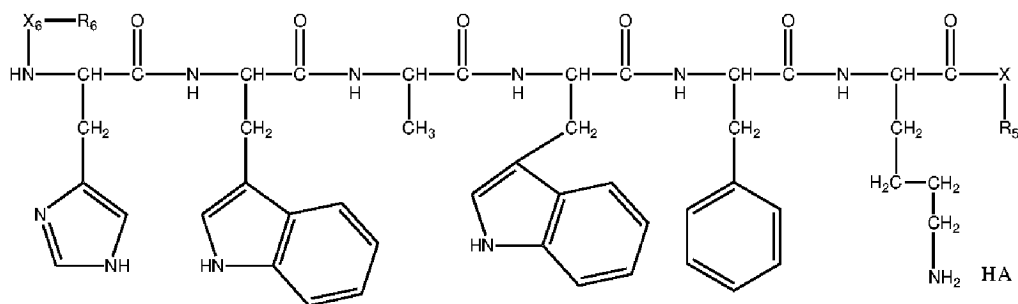
Структура 862



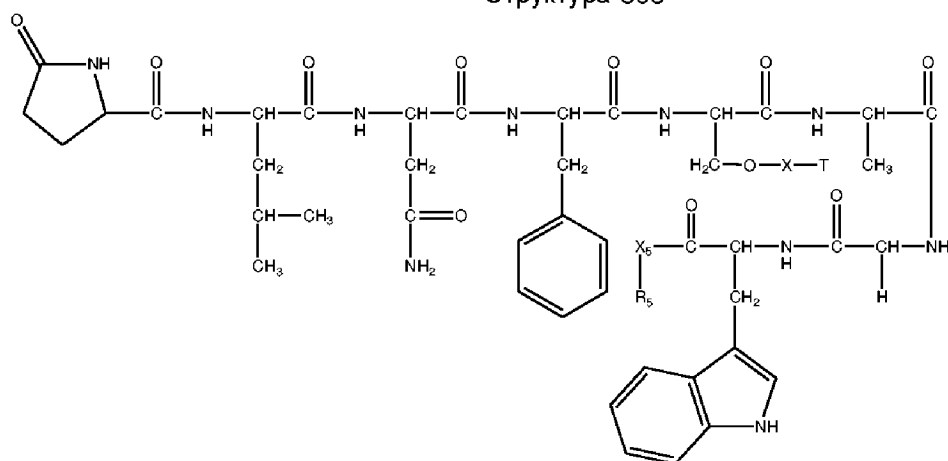
Структура 863



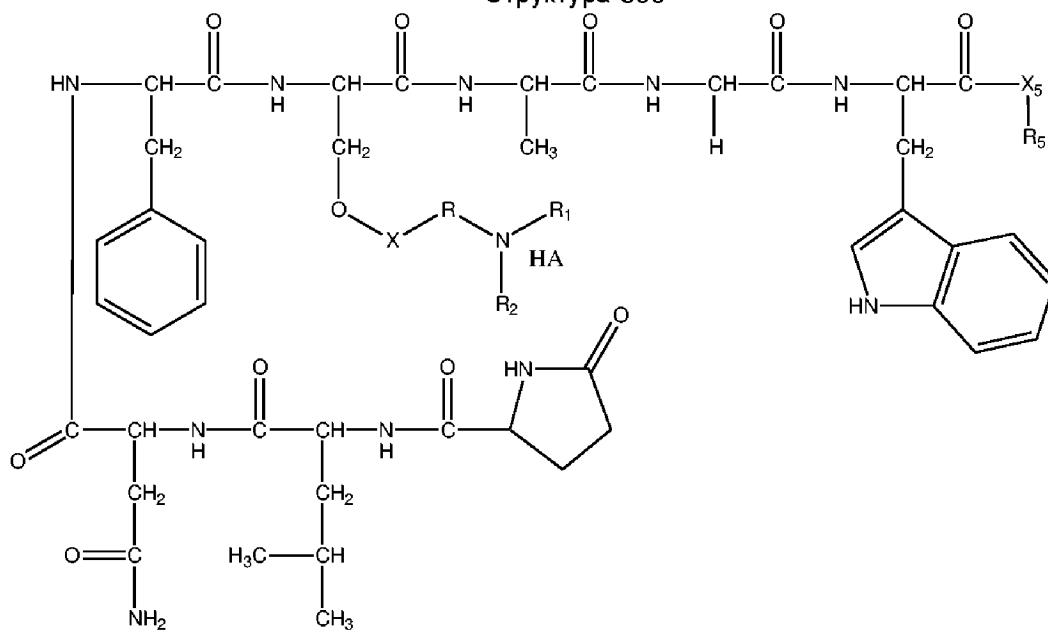
Структура 864



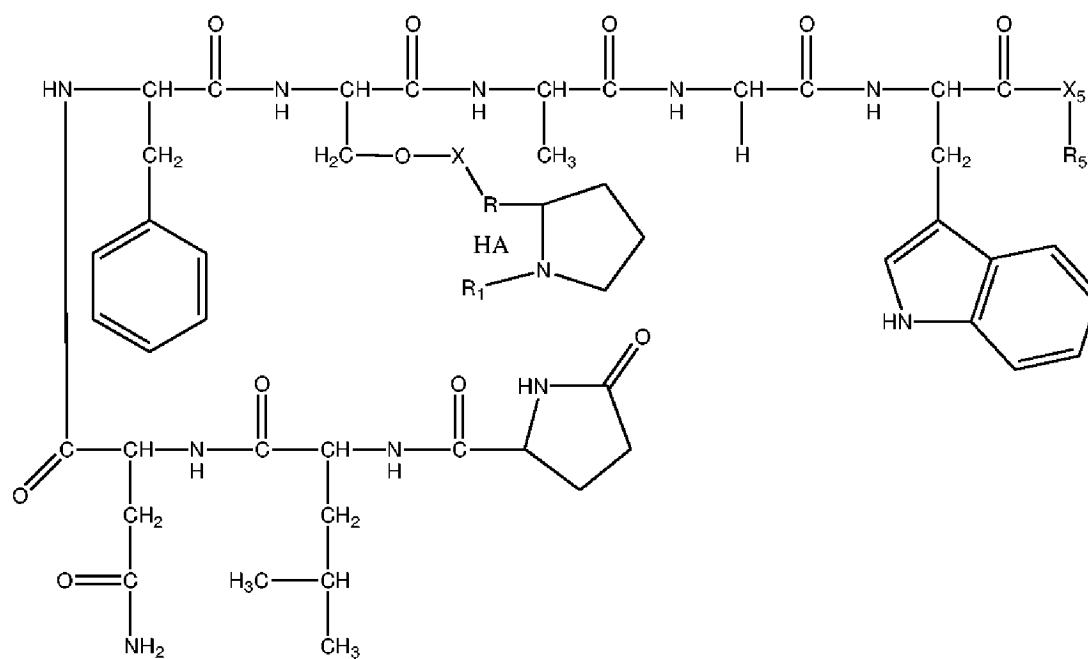
Структура 865



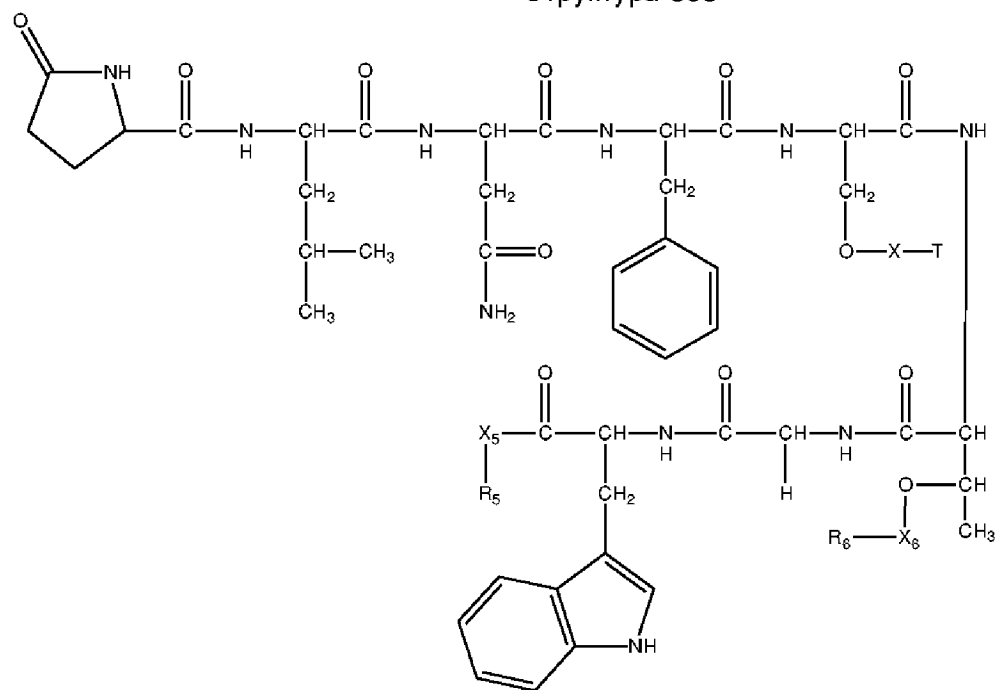
Структура 866



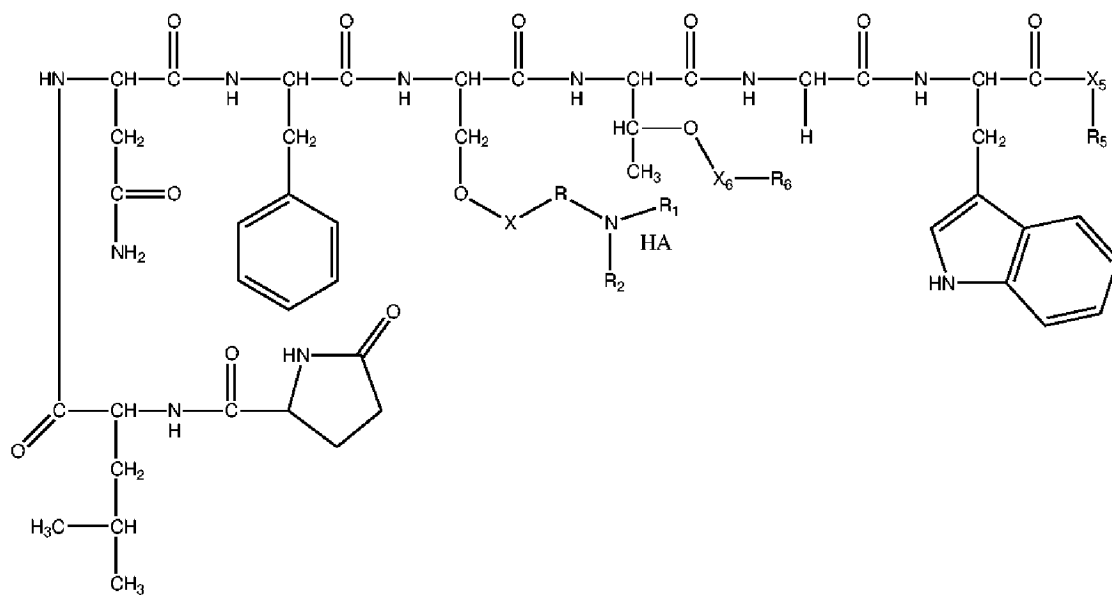
Структура 867



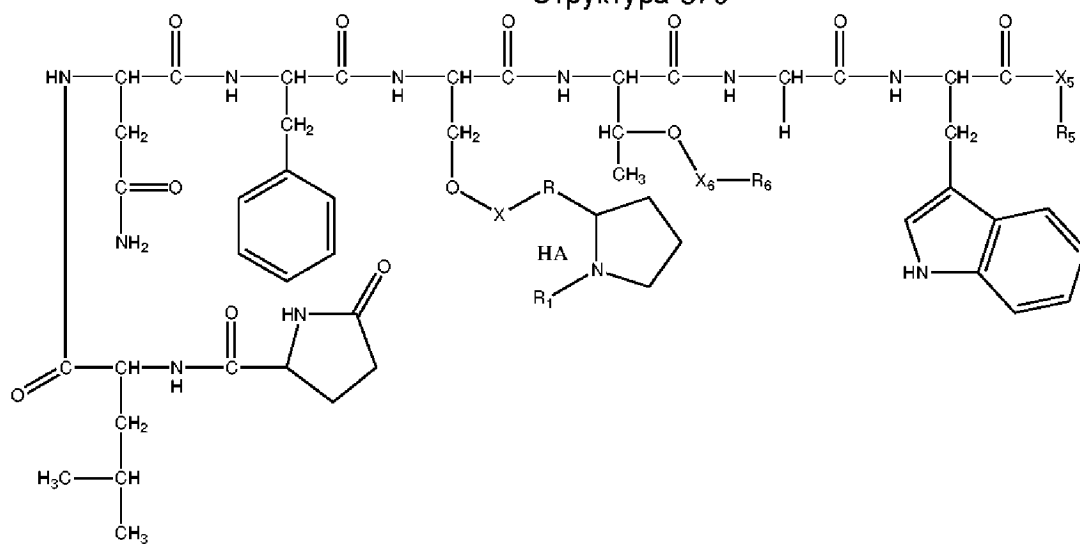
Структура 868



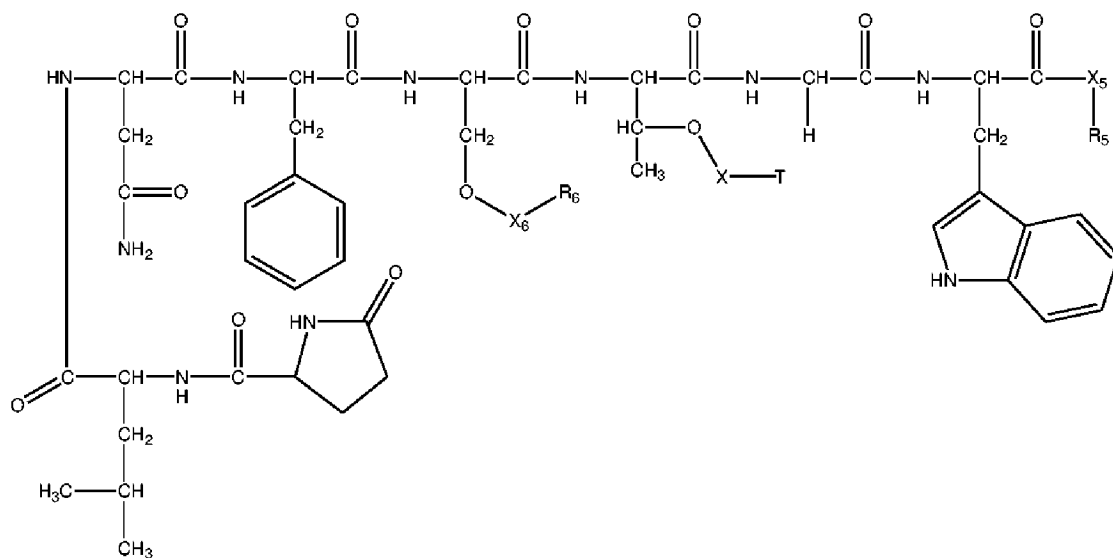
Структура 869



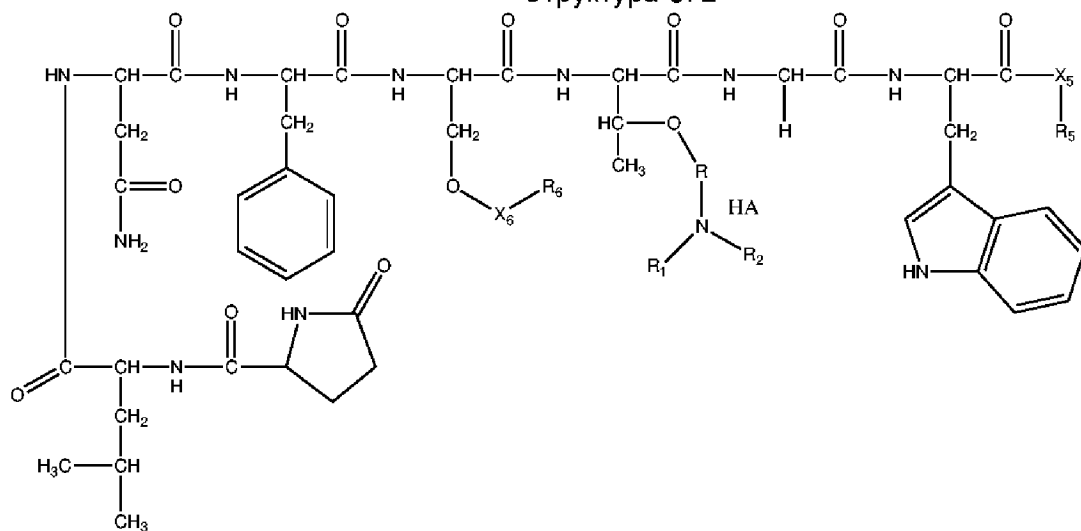
Структура 870



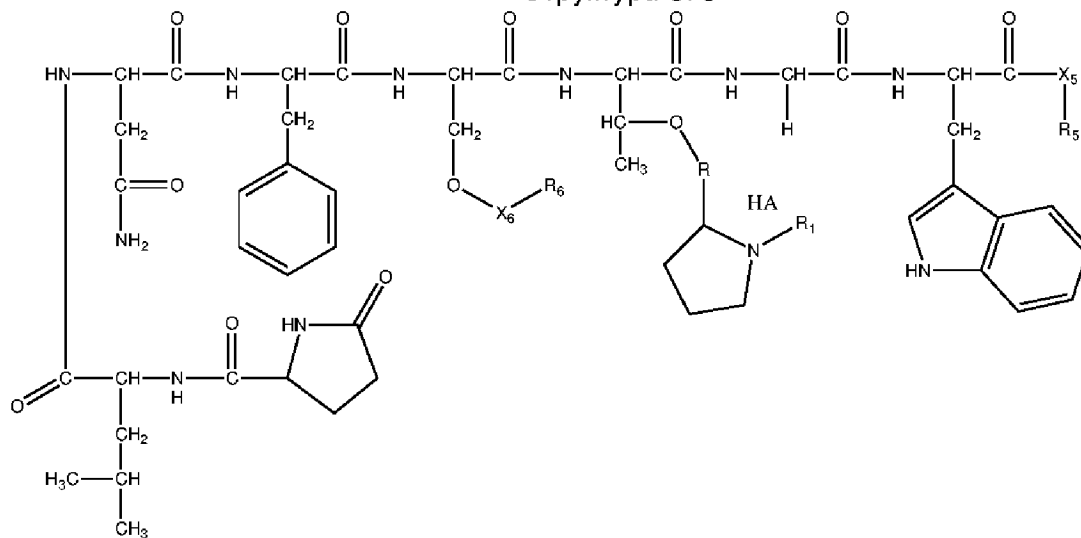
Структура 871



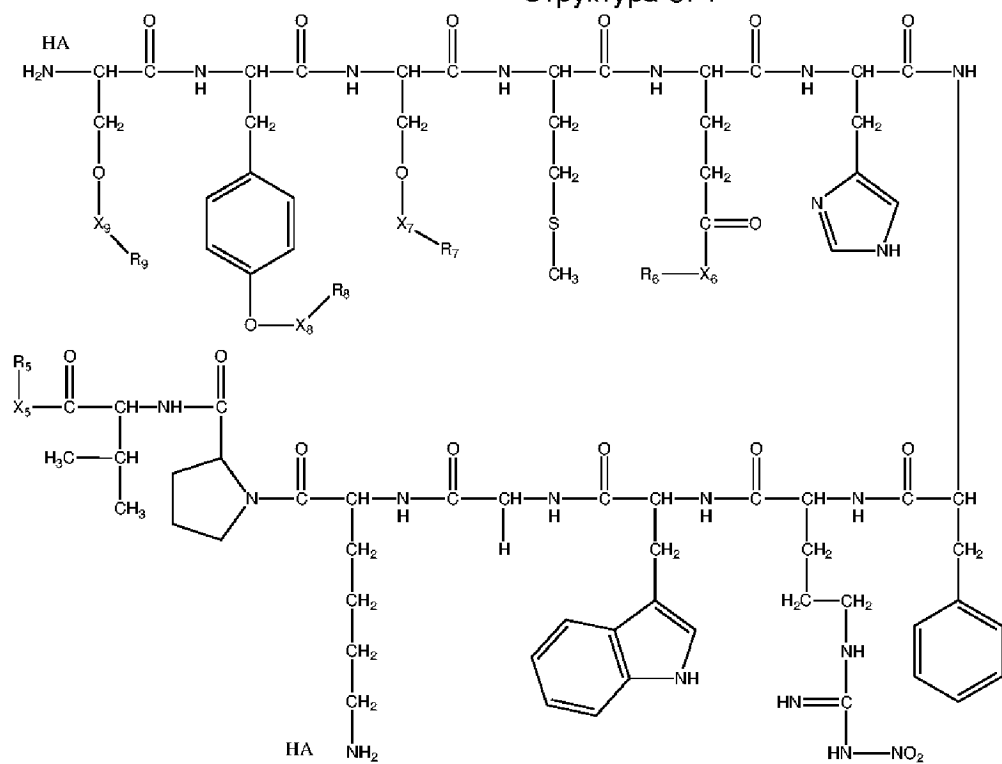
Структура 872



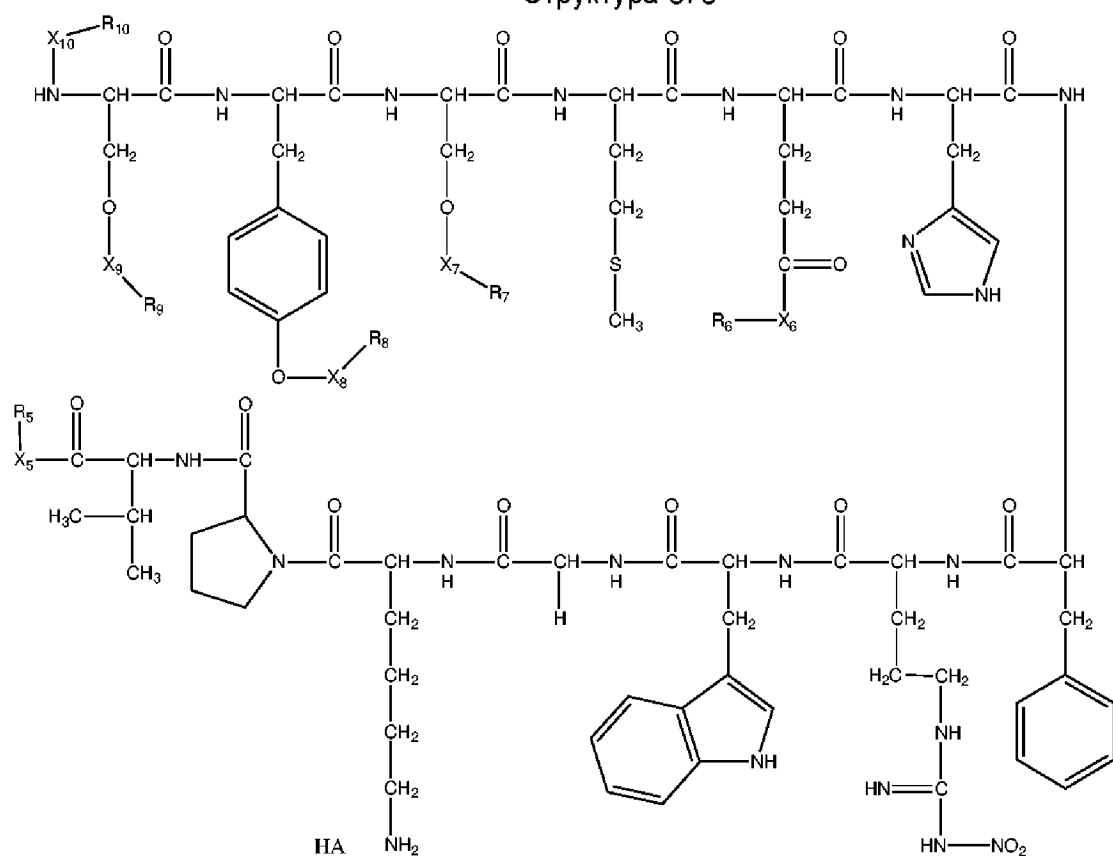
Структура 873



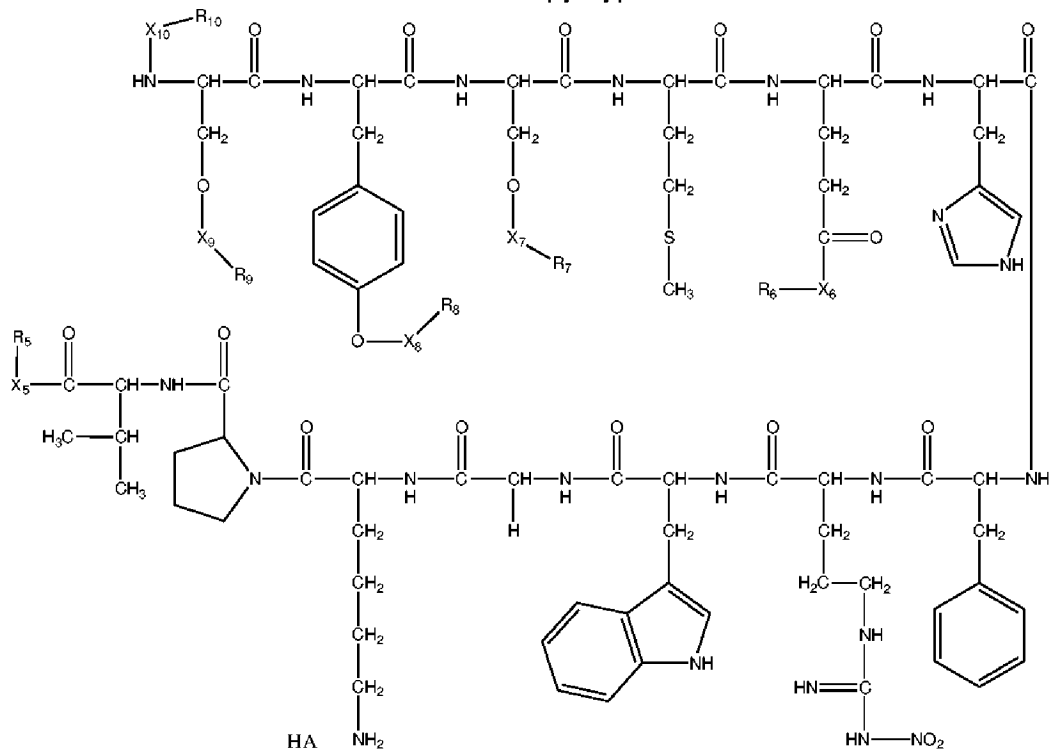
Структура 874



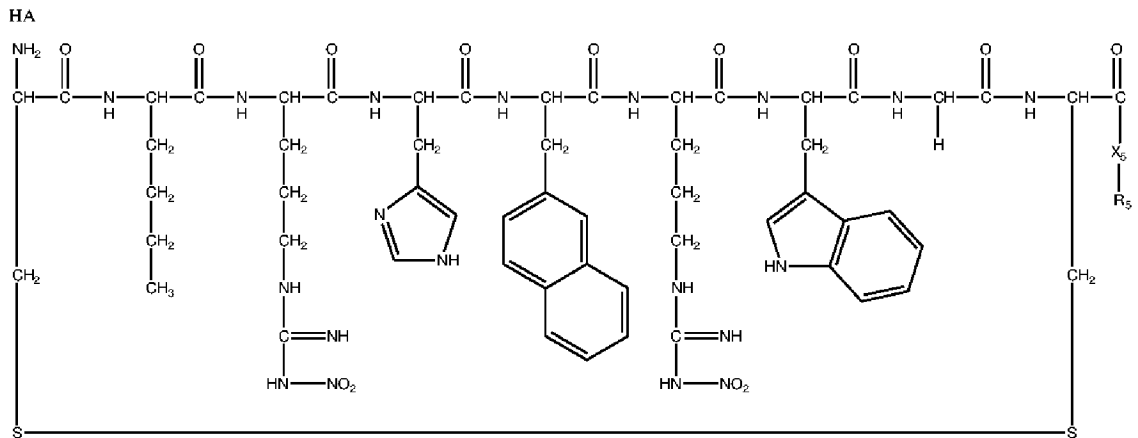
Структура 875



Структура 876

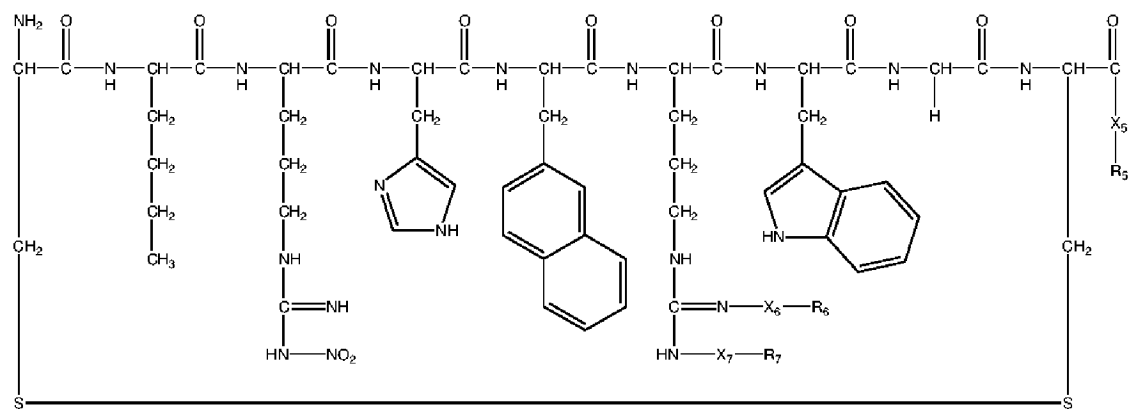


Структура 877



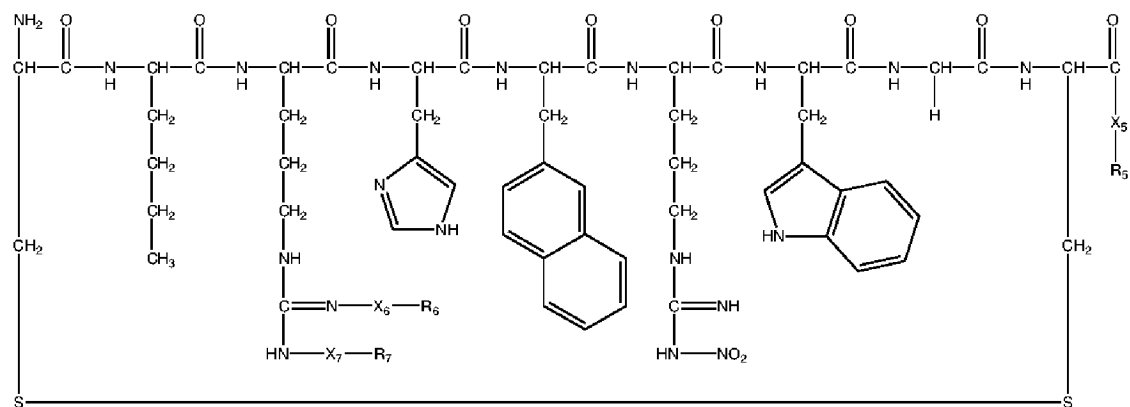
Структура 878

HA



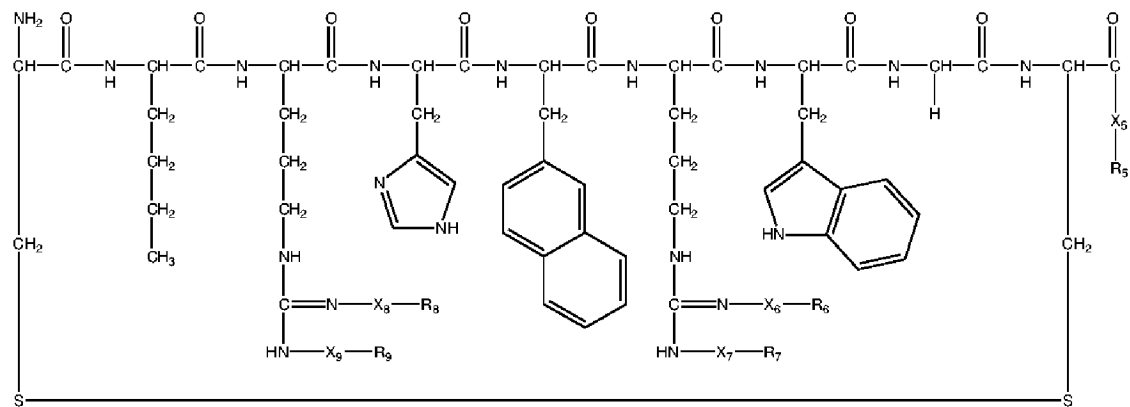
Структура 879

HA

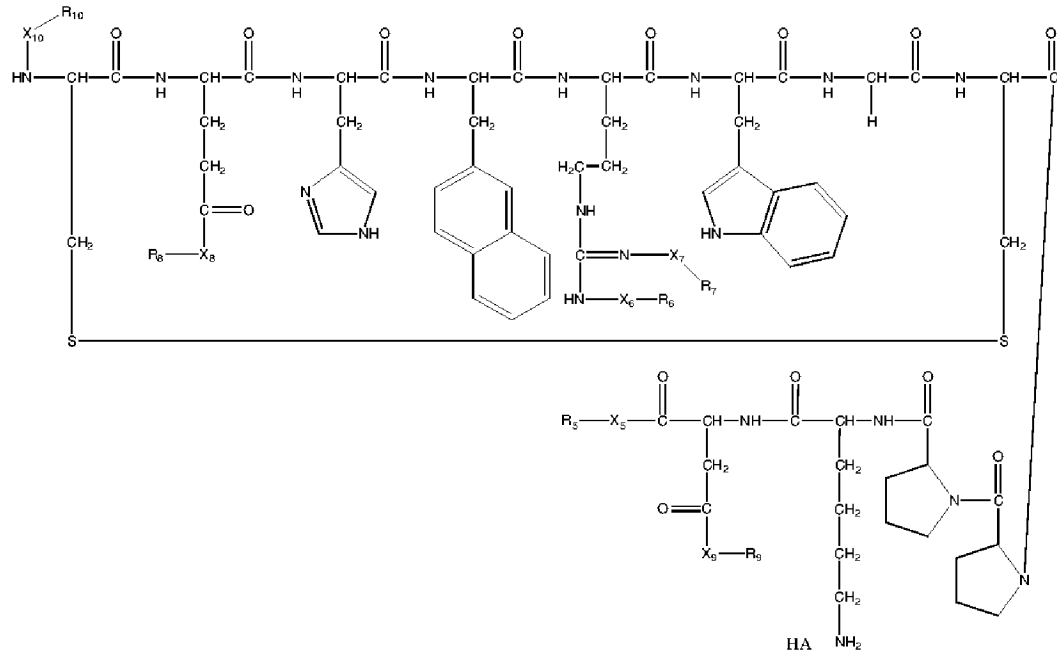


Структура 880

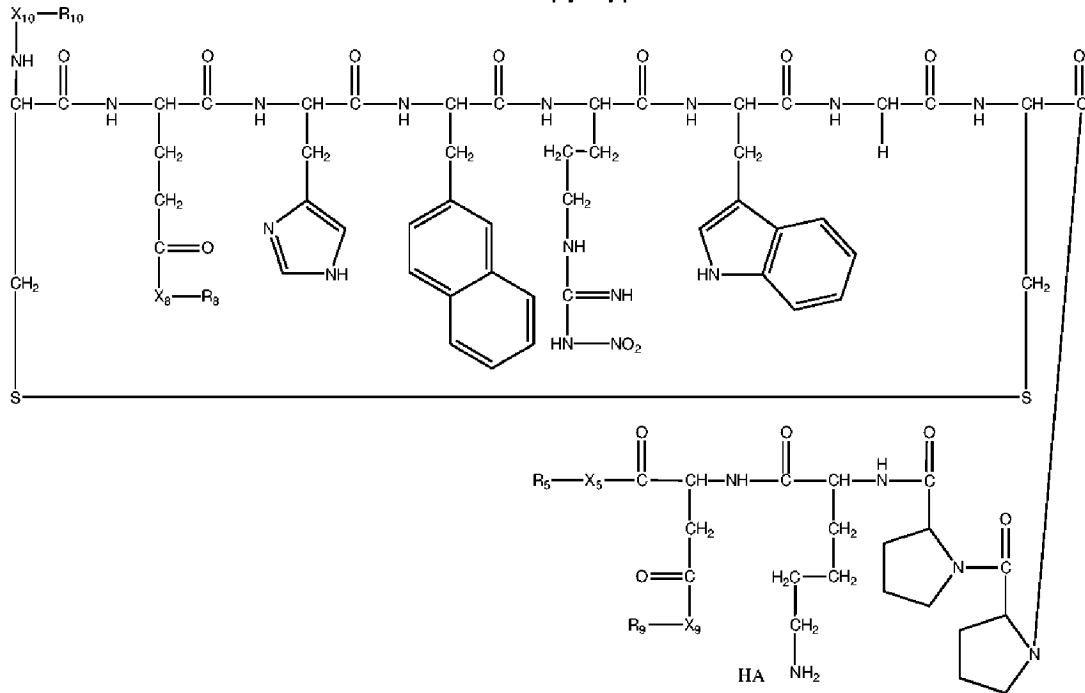
HA



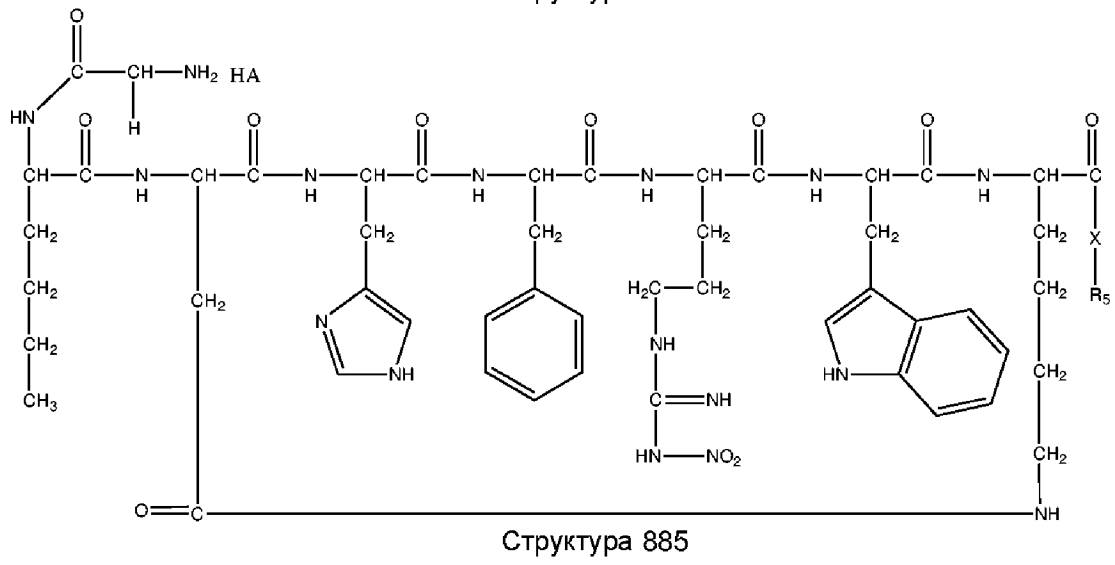
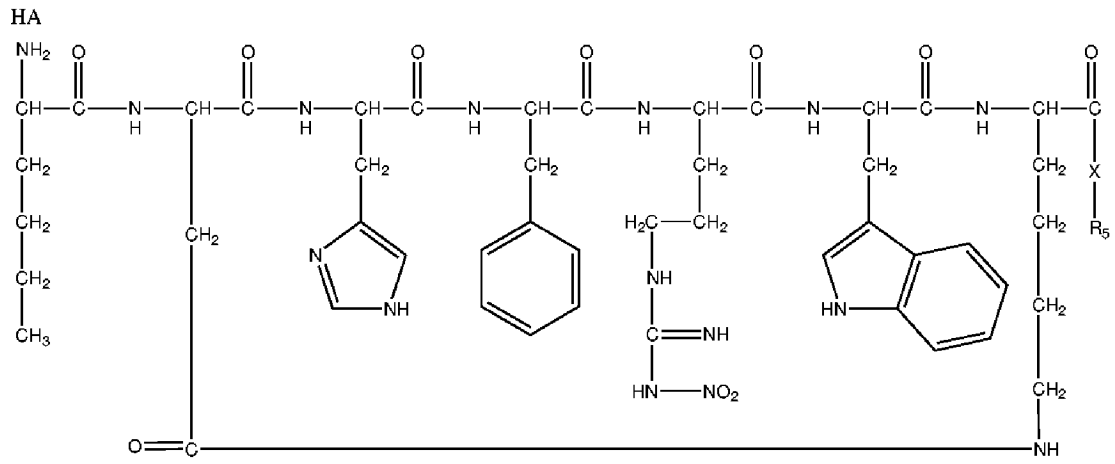
Структура 881

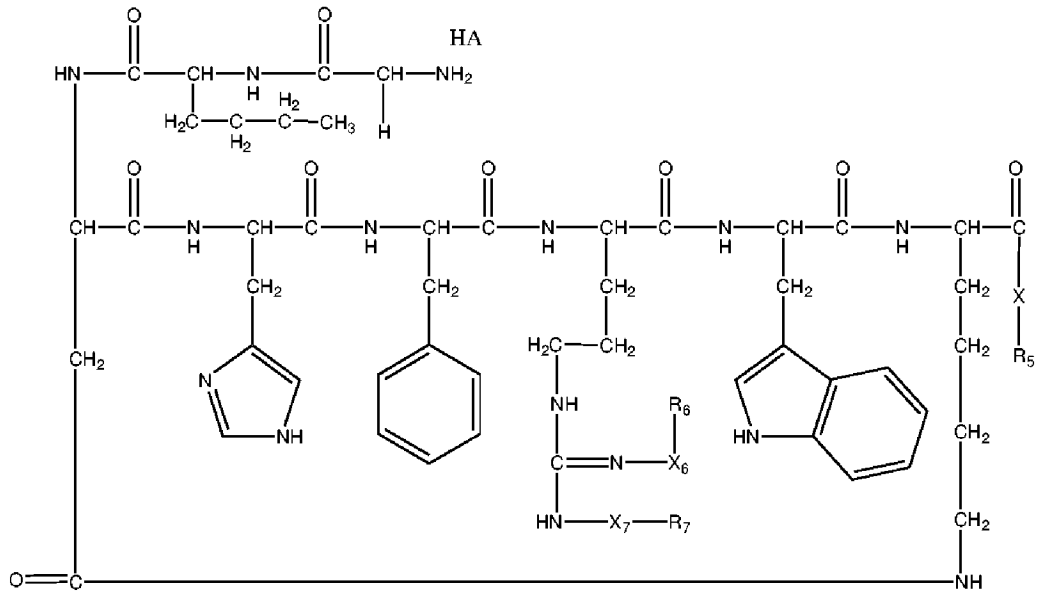


Структура 882

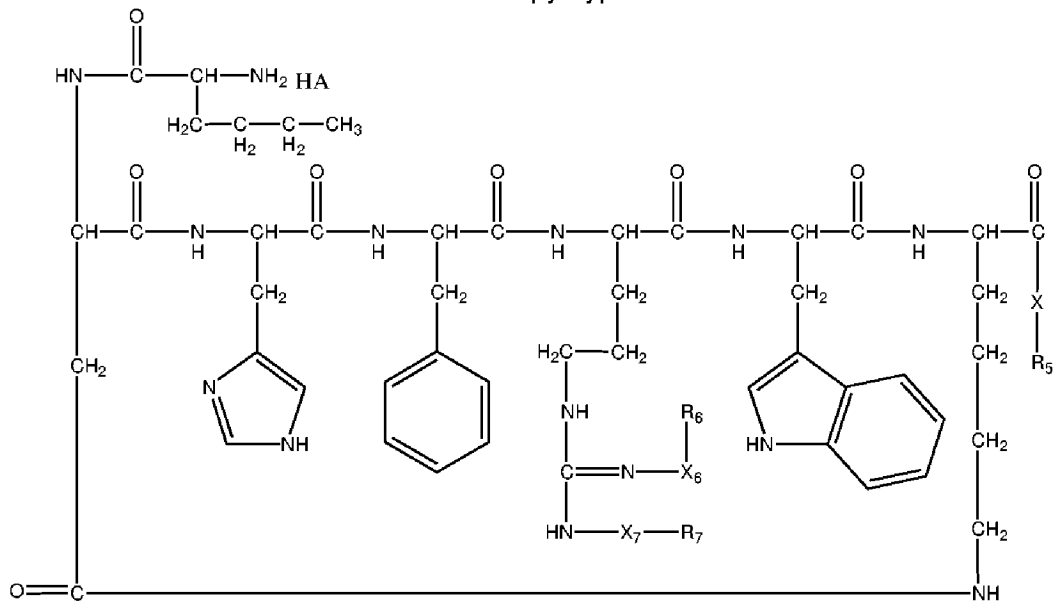


Структура 883

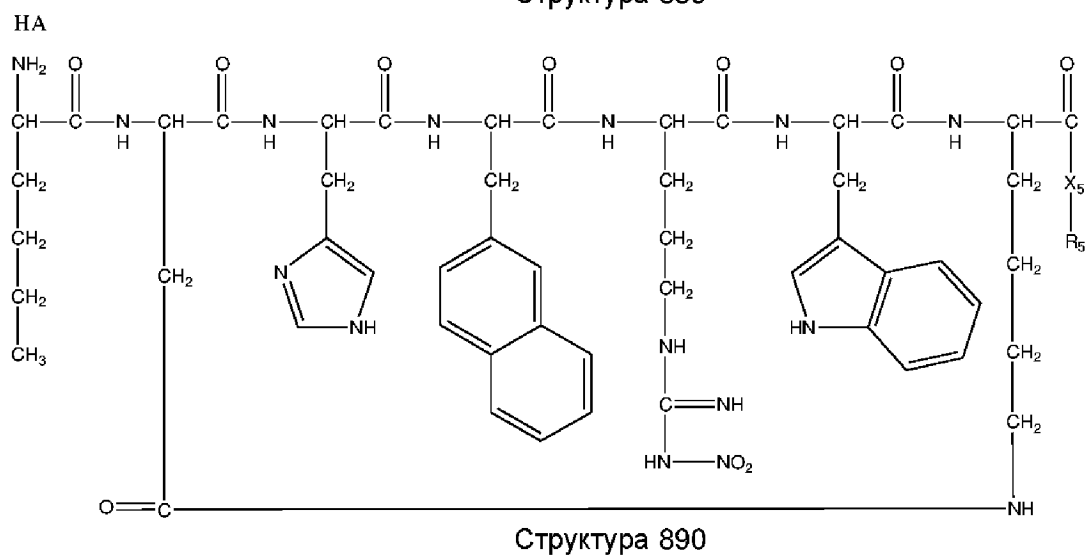
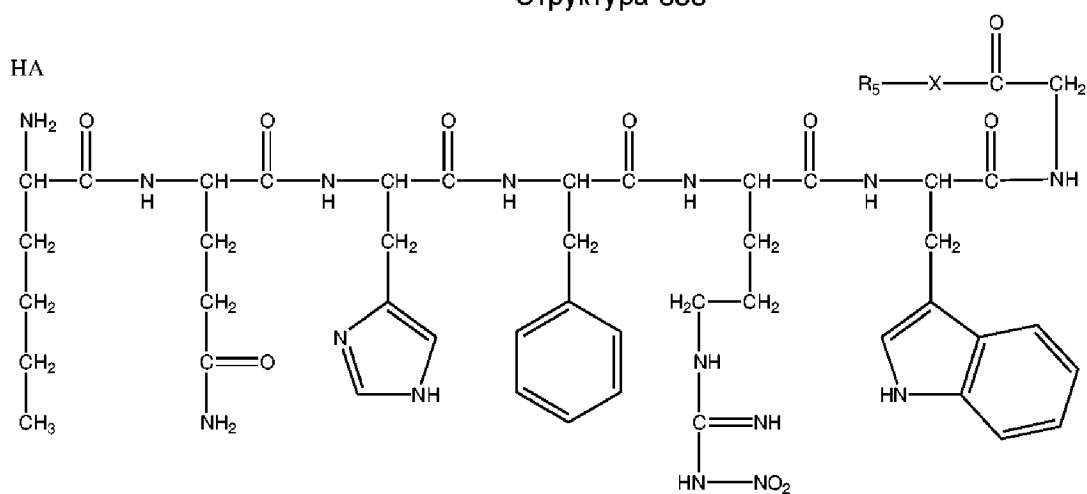
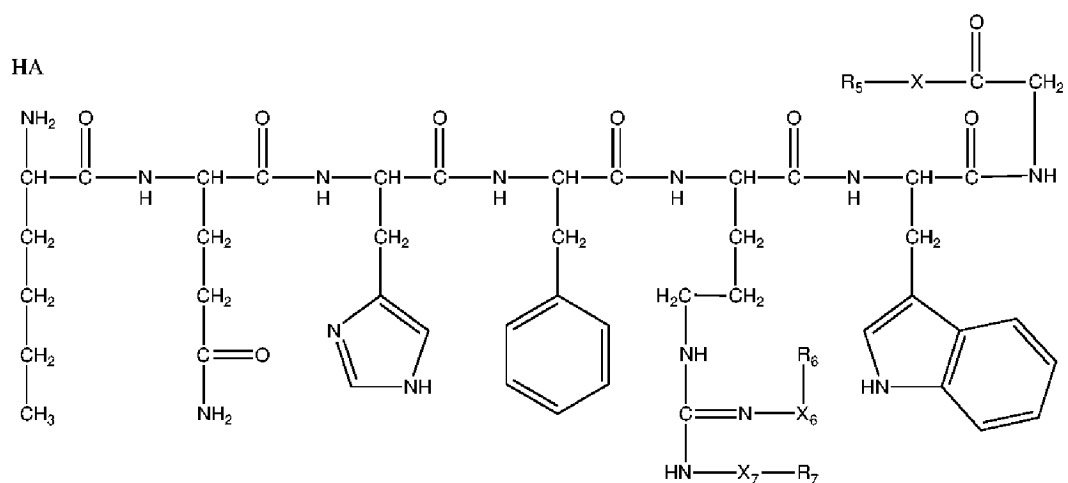


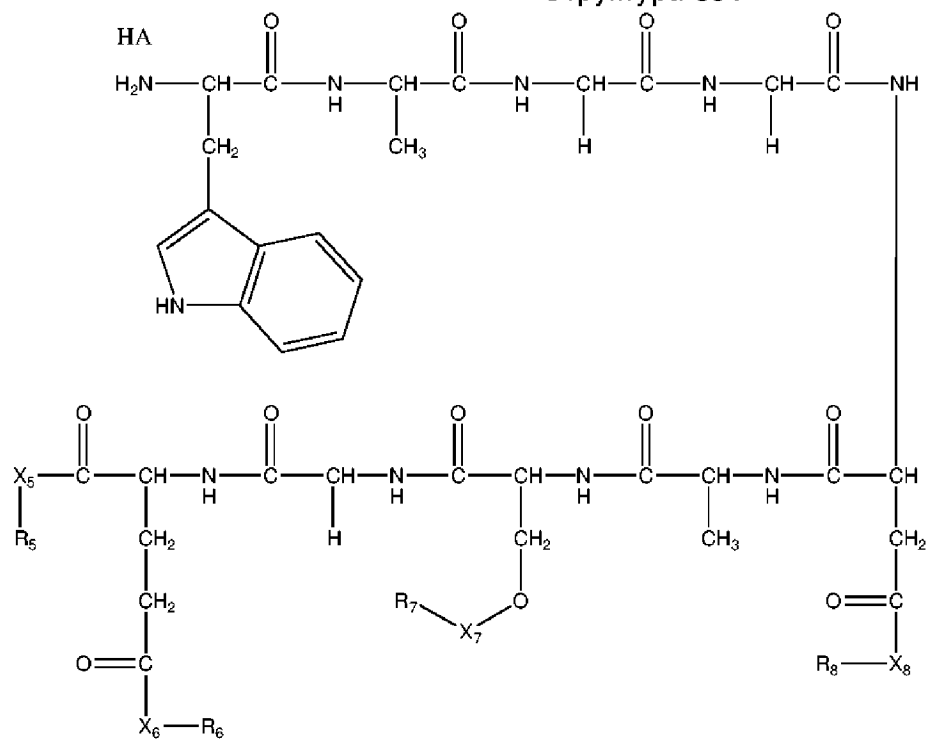
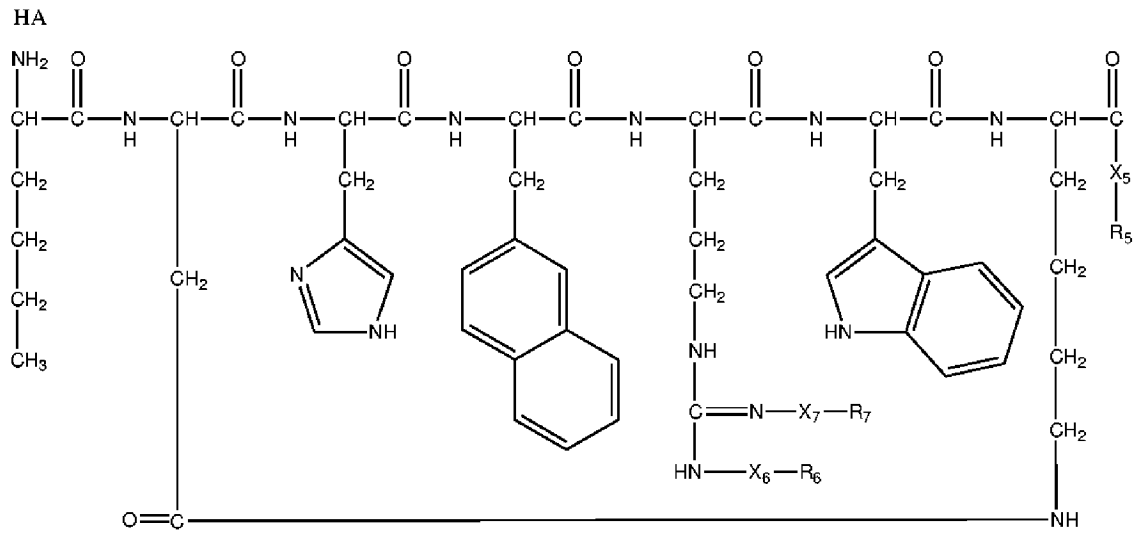


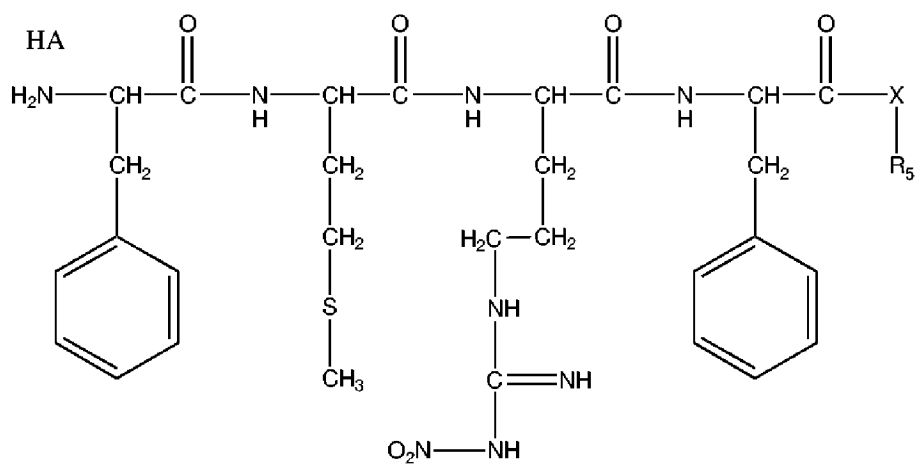
Структура 886



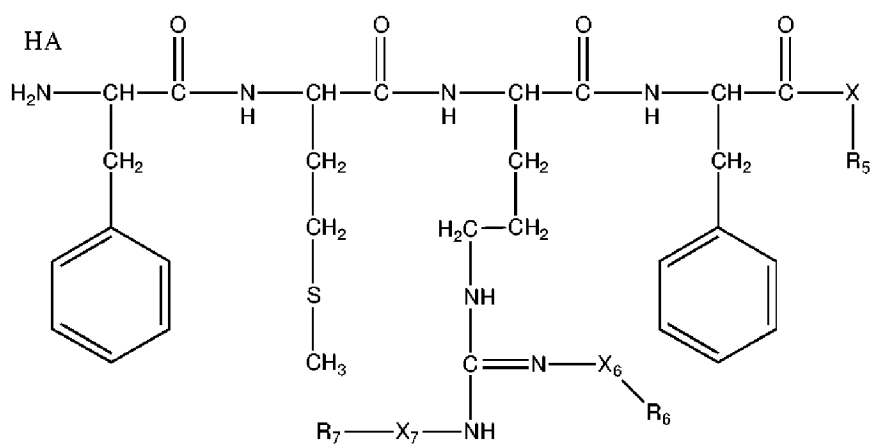
Структура 887



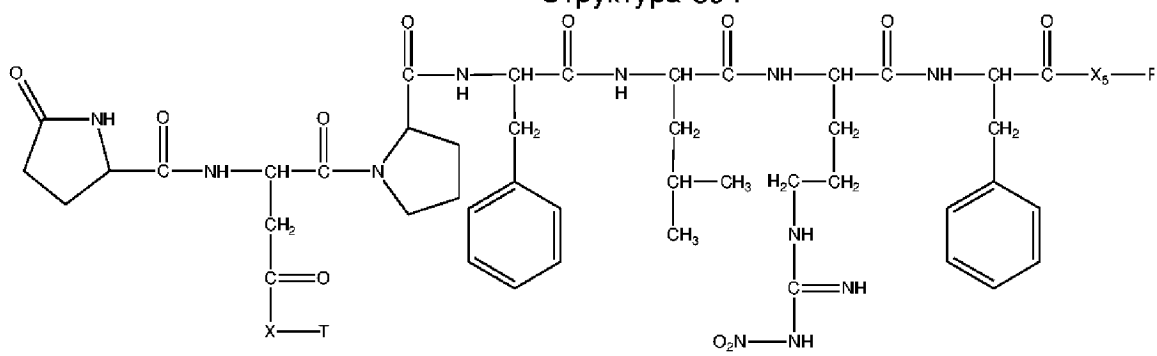




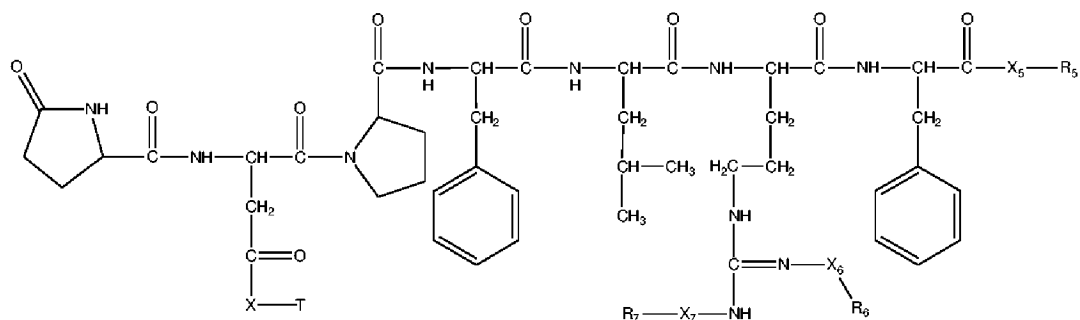
Структура 893



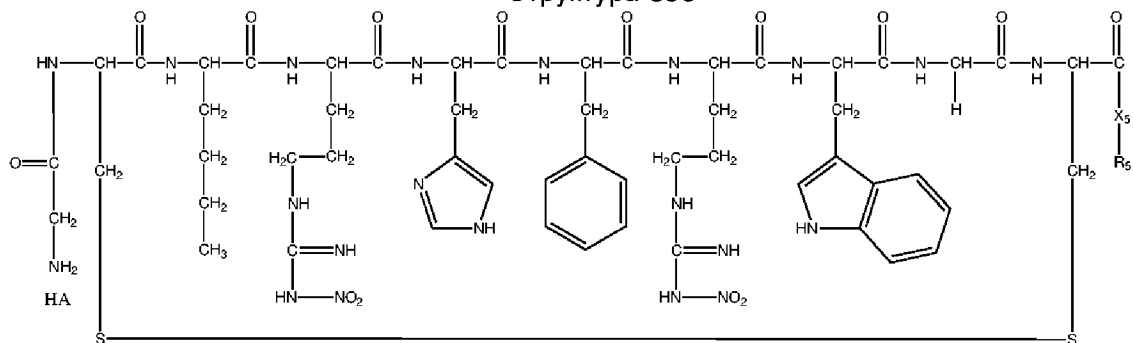
Структура 894



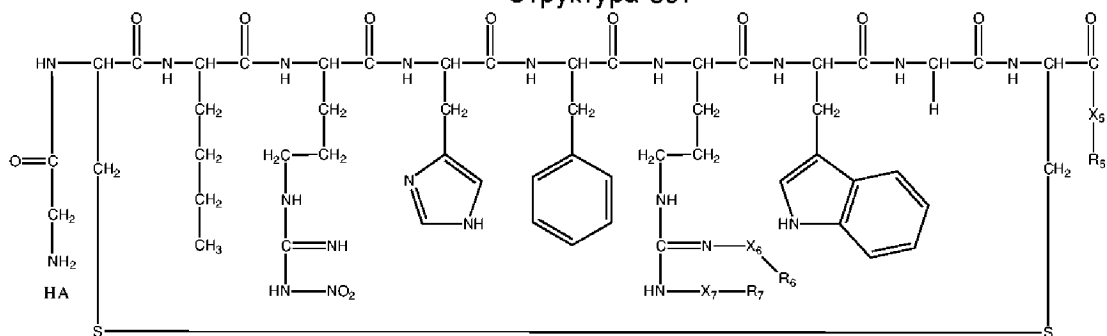
Структура 895



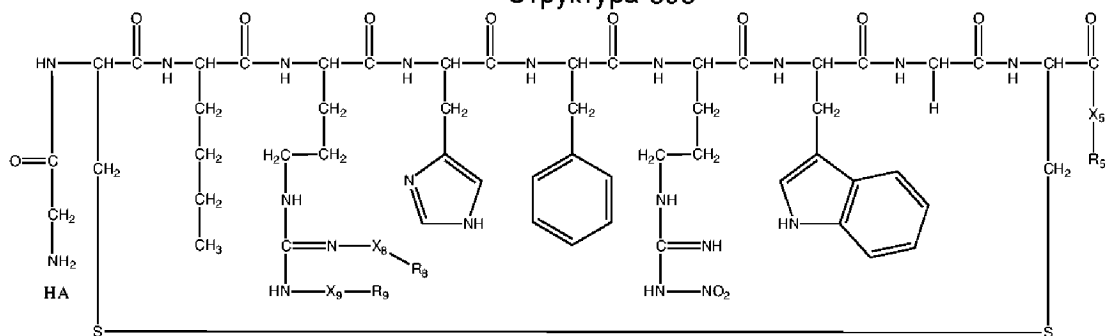
Структура 896



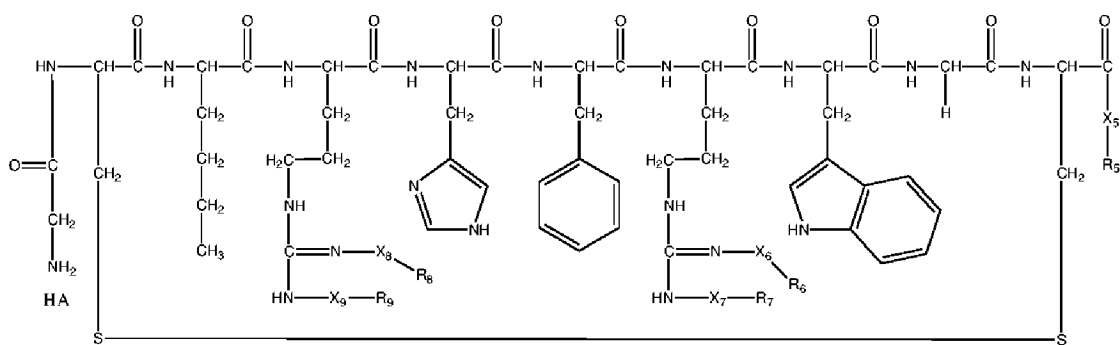
Структура 897



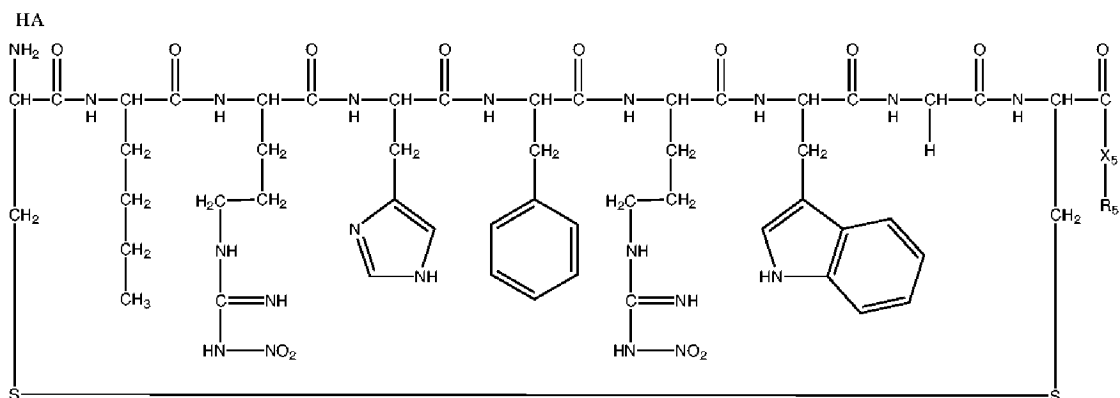
Структура 898



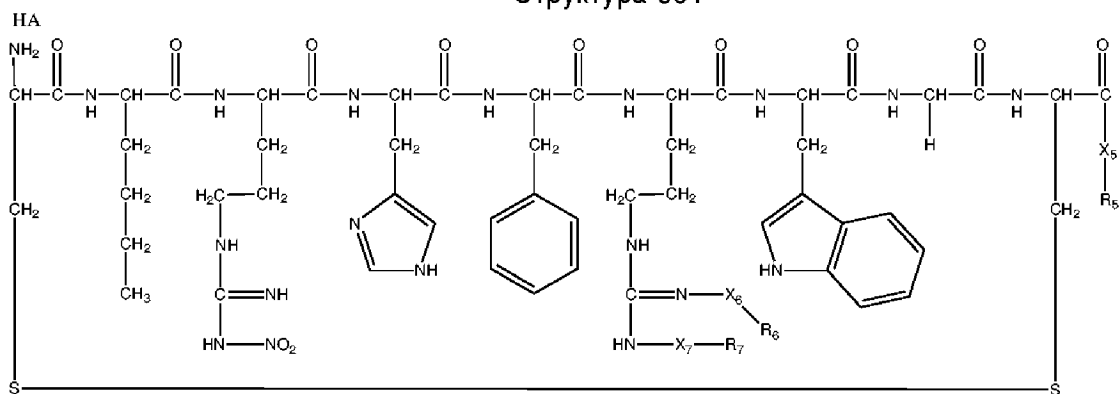
Структура 899



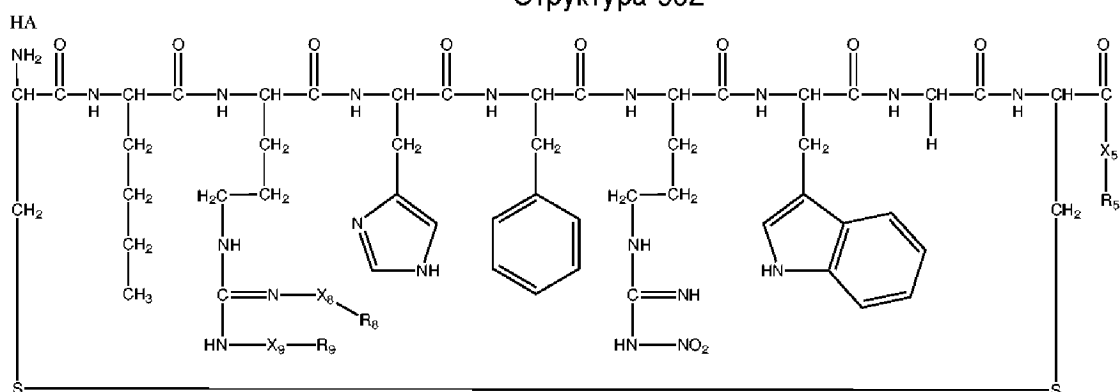
Структура 900



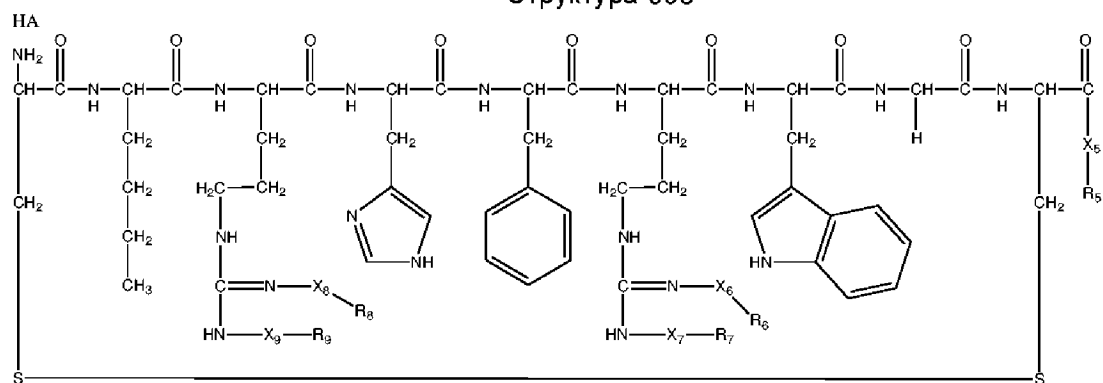
Структура 901



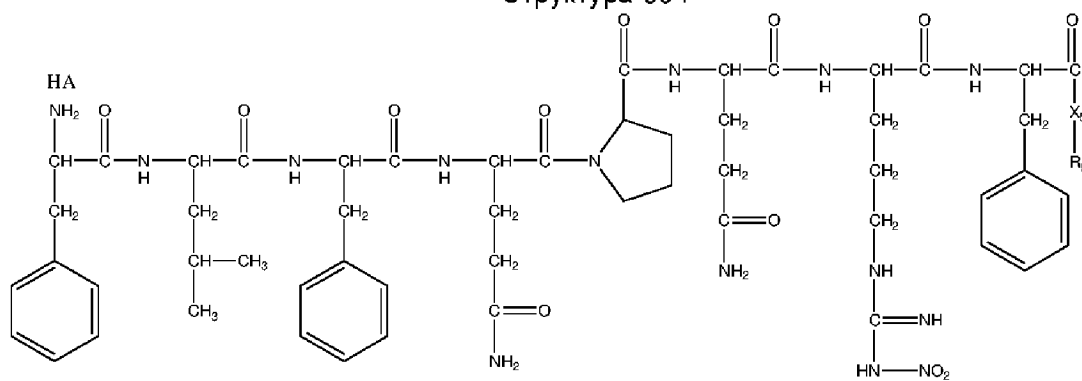
Структура 902



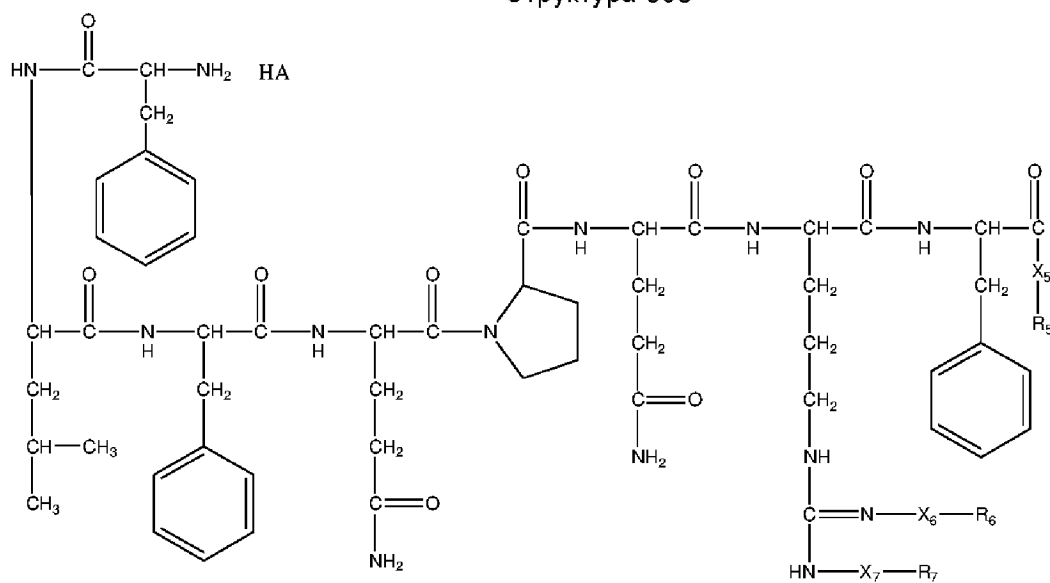
Структура 903



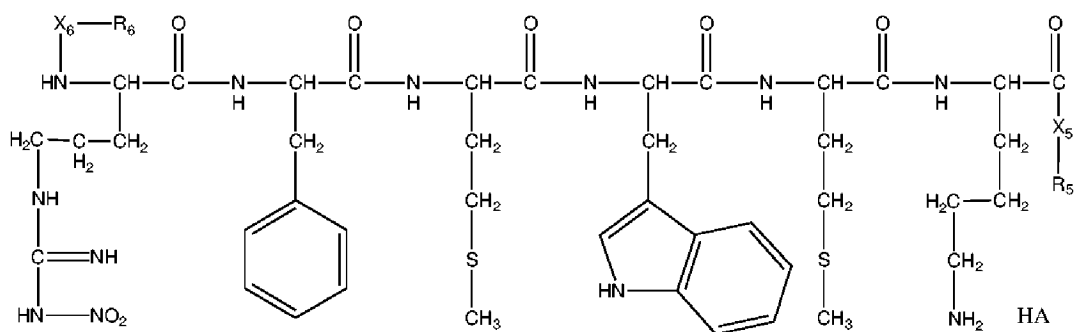
Структура 904



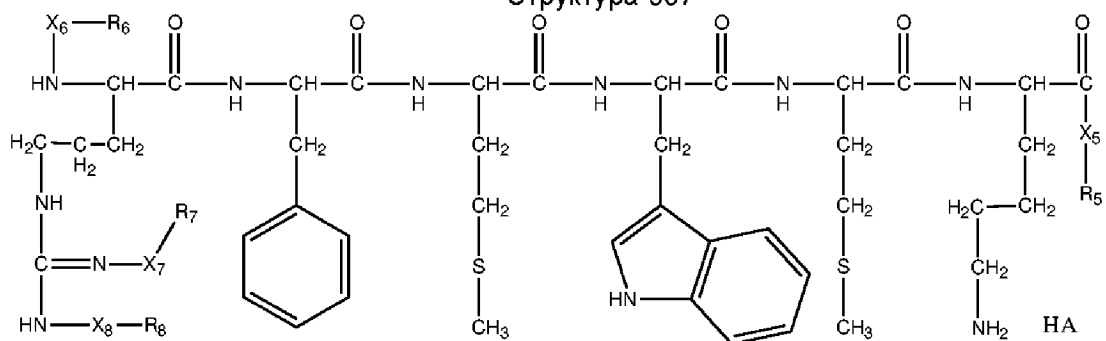
Структура 905



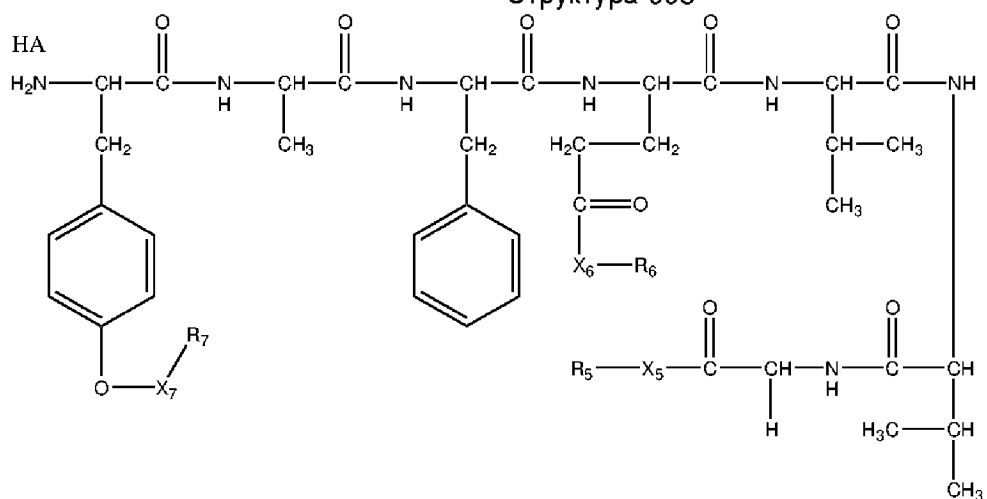
Структура 906



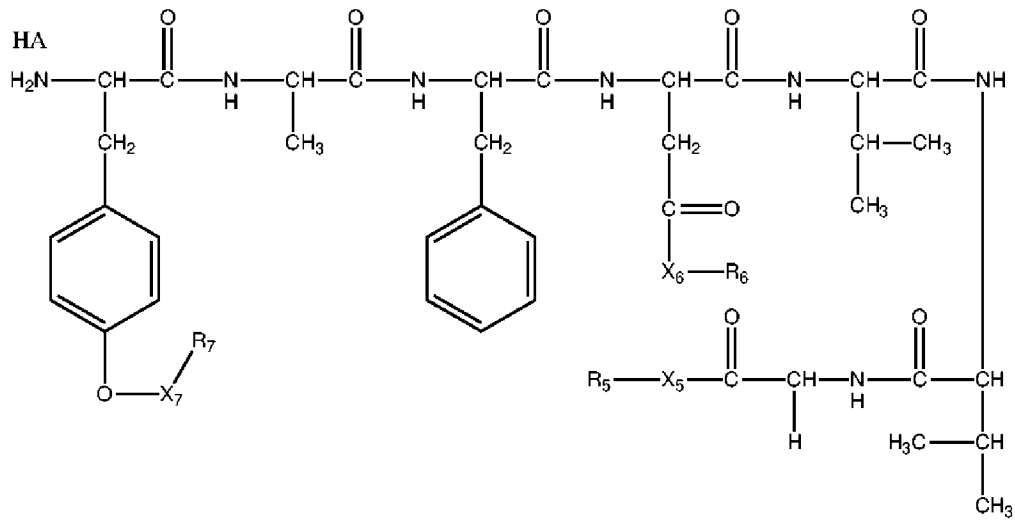
Структура 907



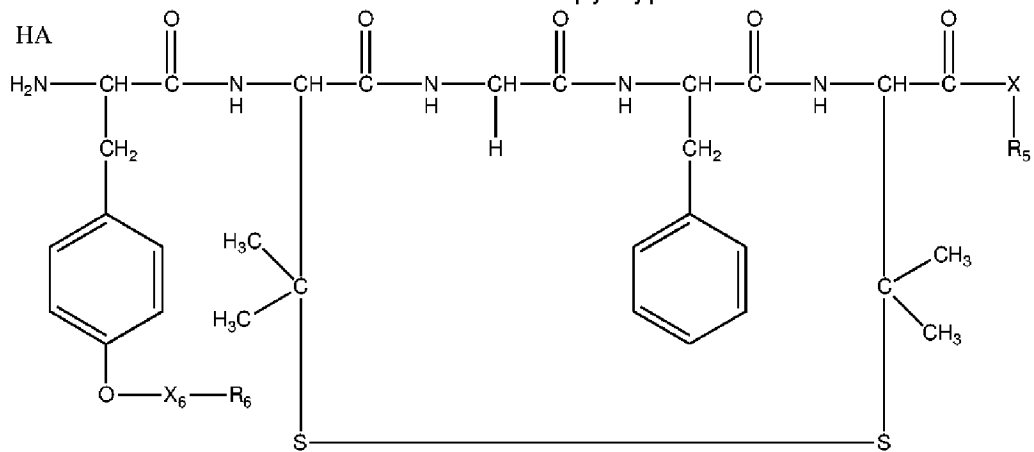
Структура 908



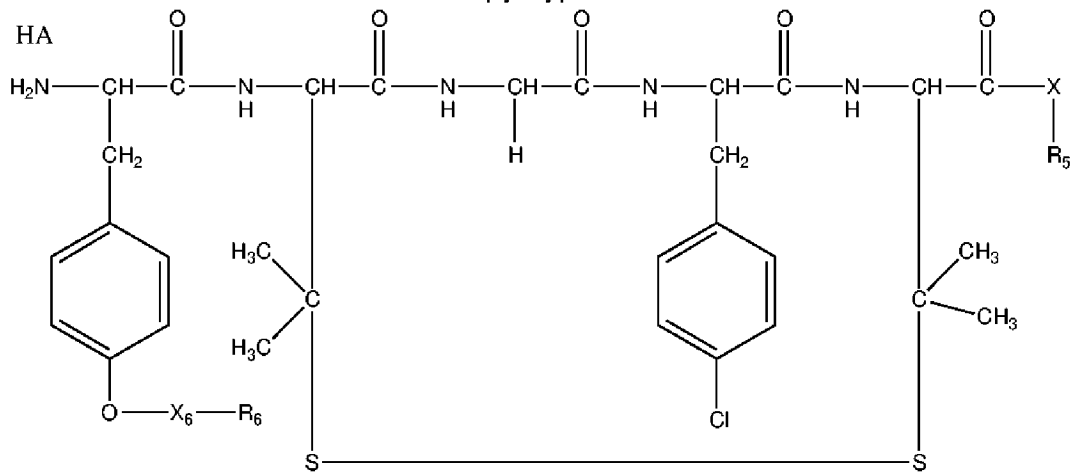
Структура 909



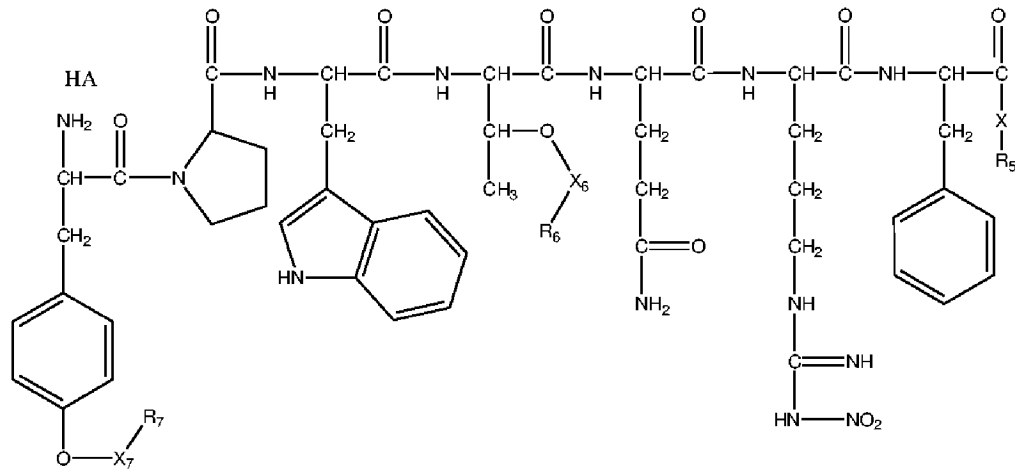
Структура 910



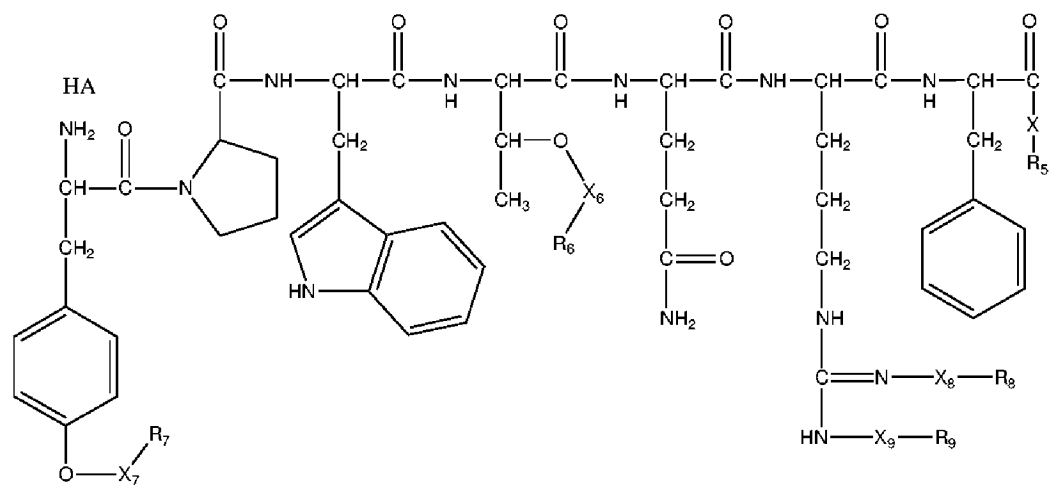
Структура 911



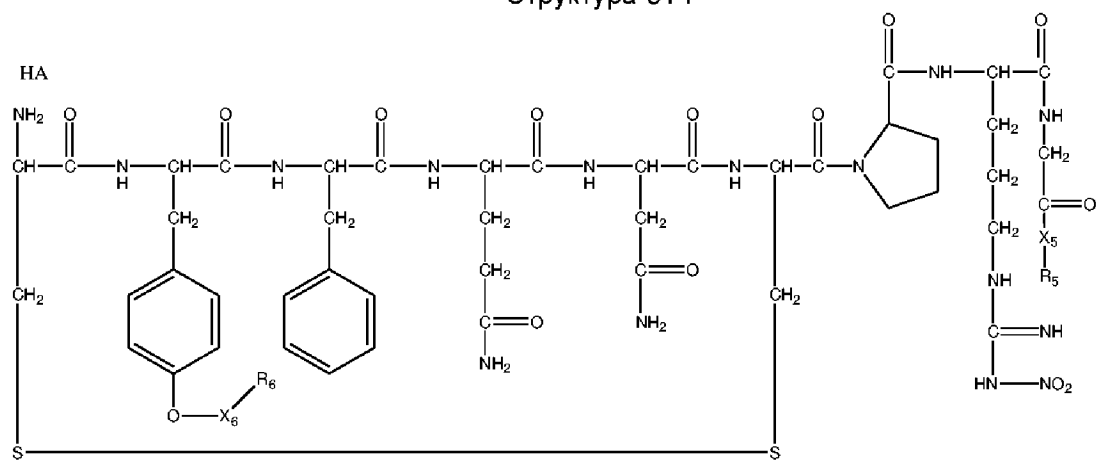
Структура 912



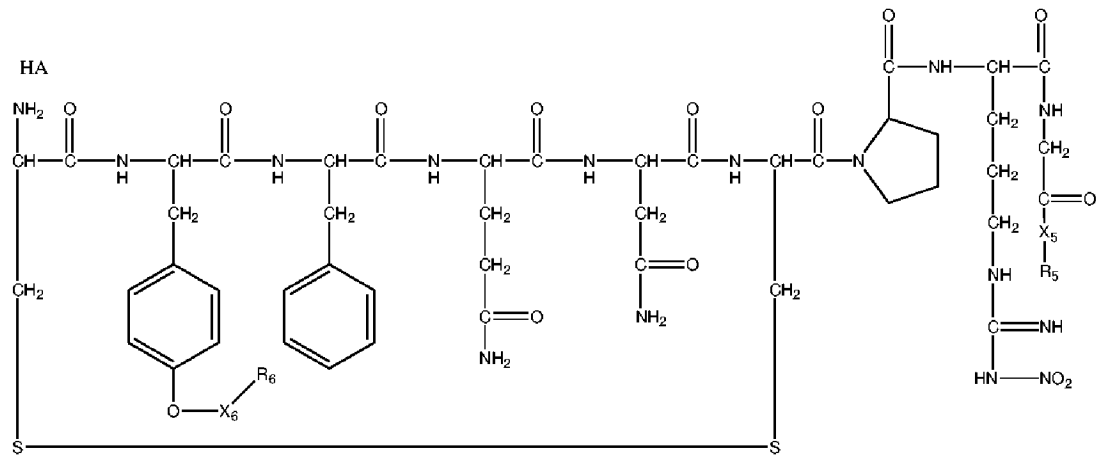
Структура 913



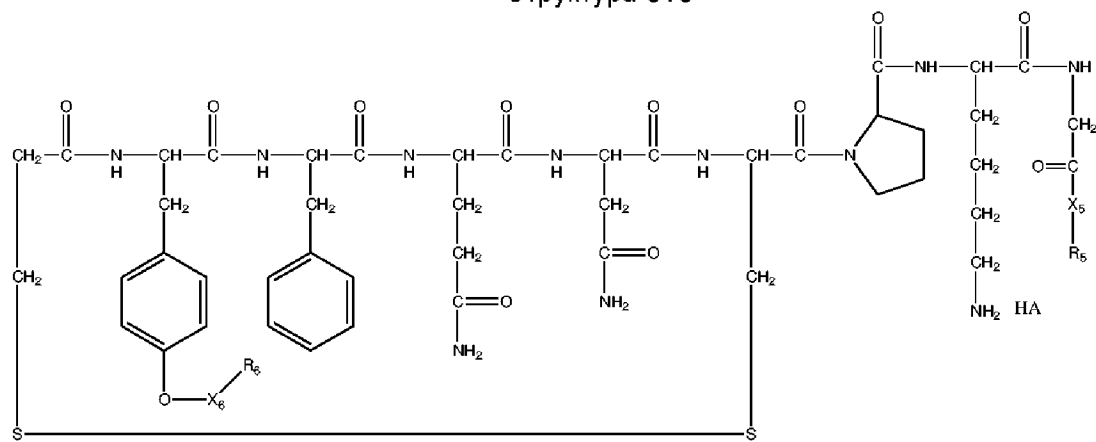
Структура 914



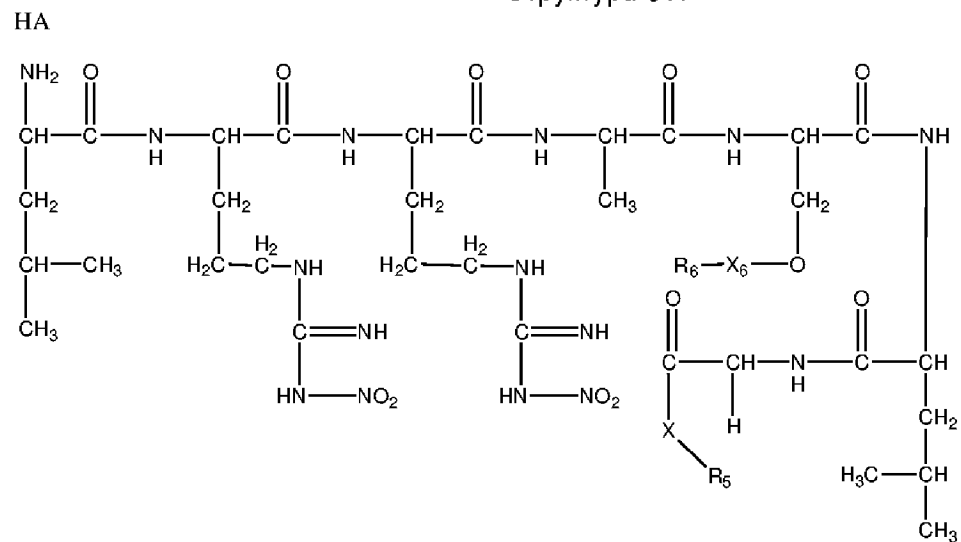
Структура 915



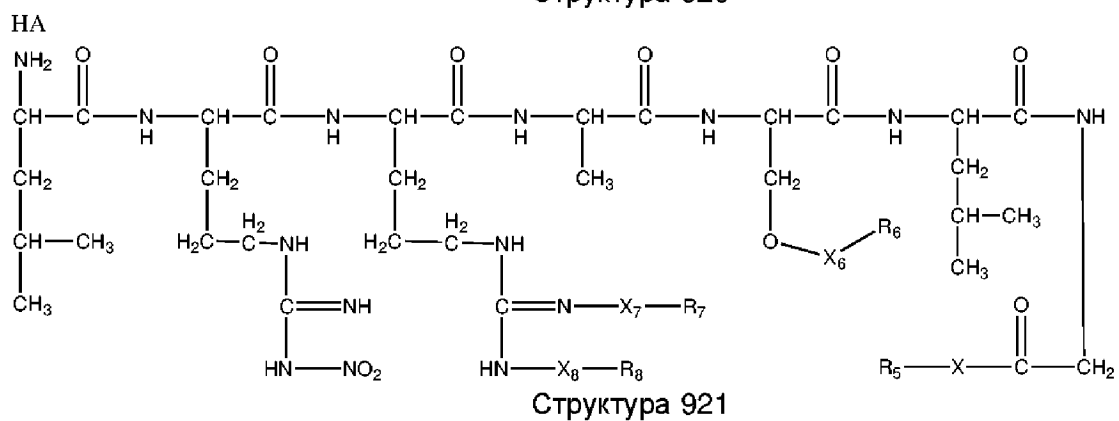
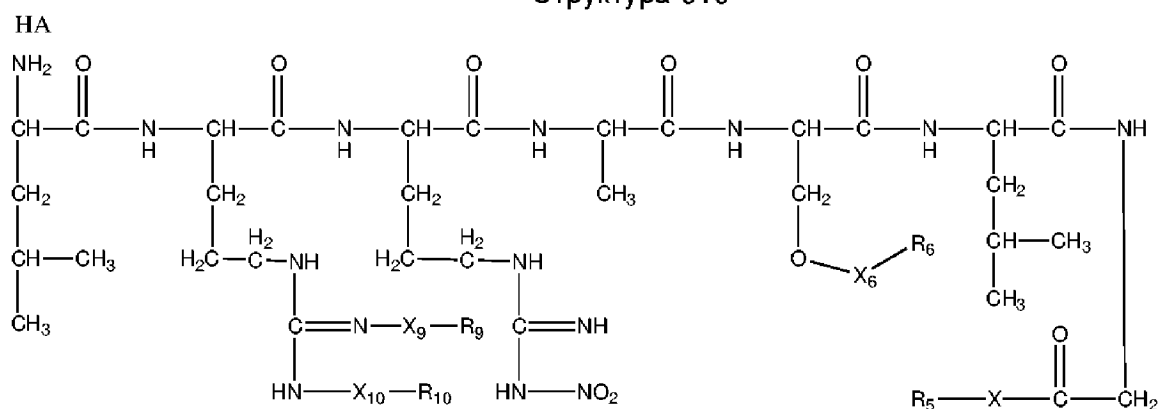
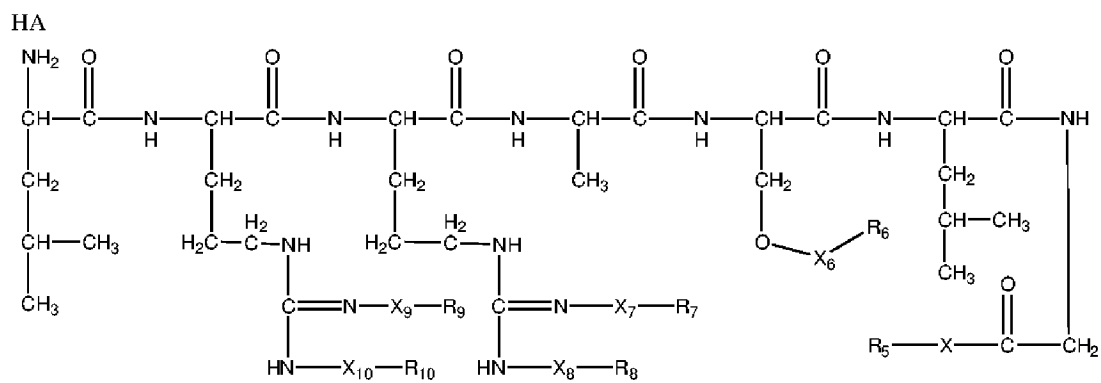
Структура 916

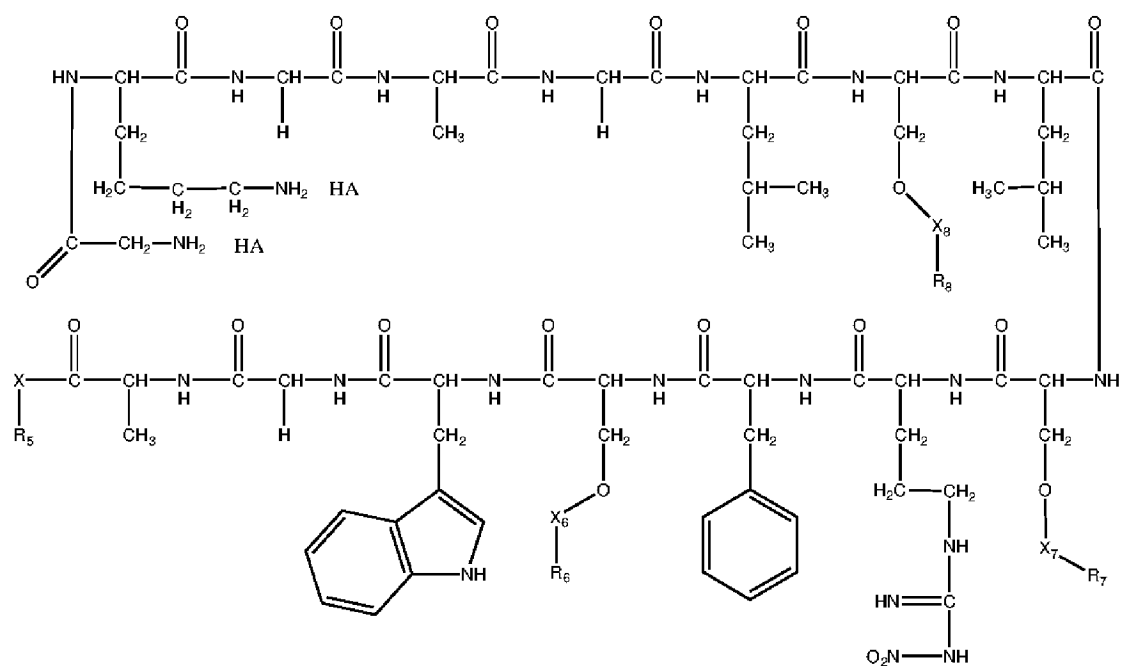


Структура 917

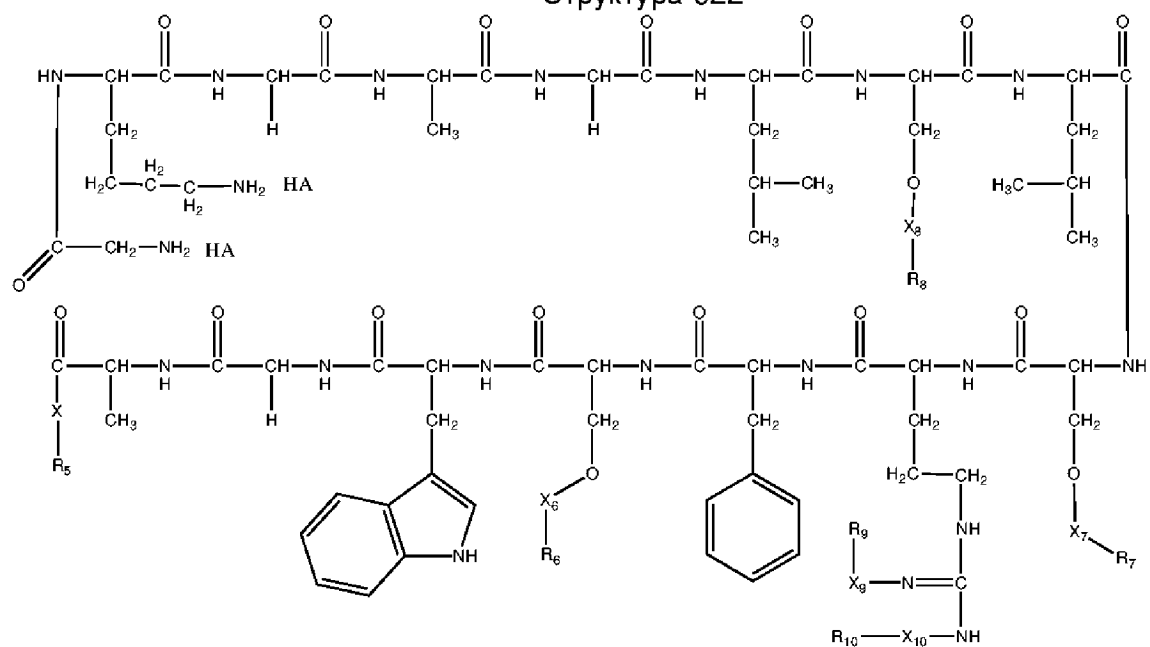


Структура 918

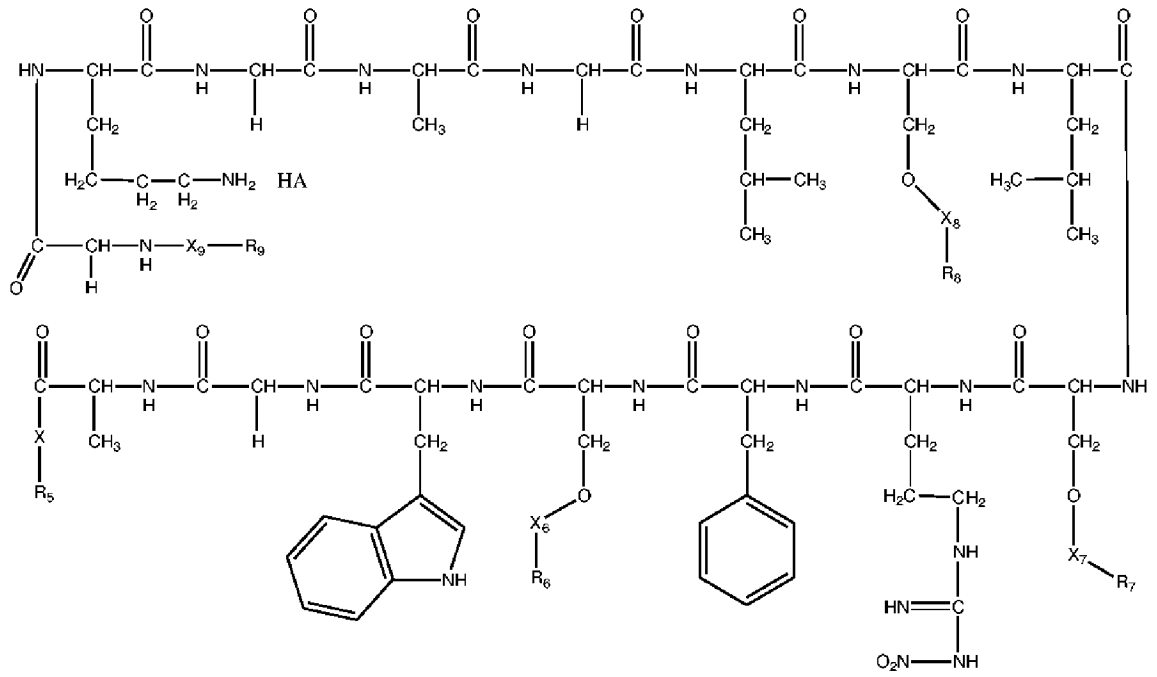




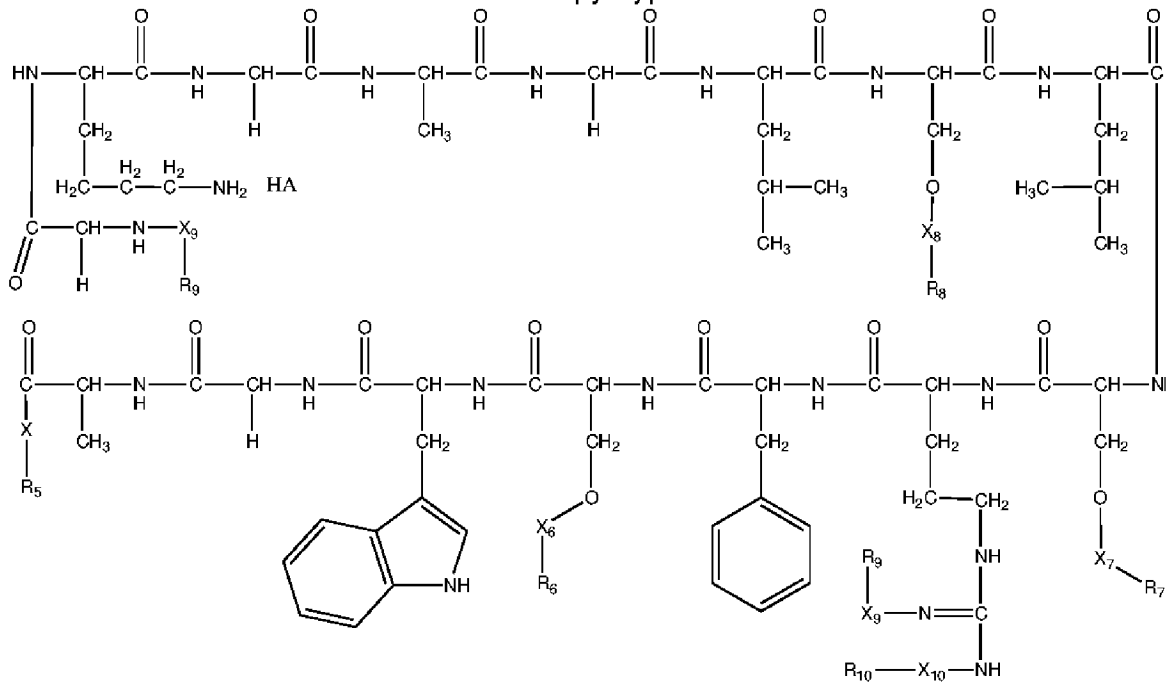
Структура 922



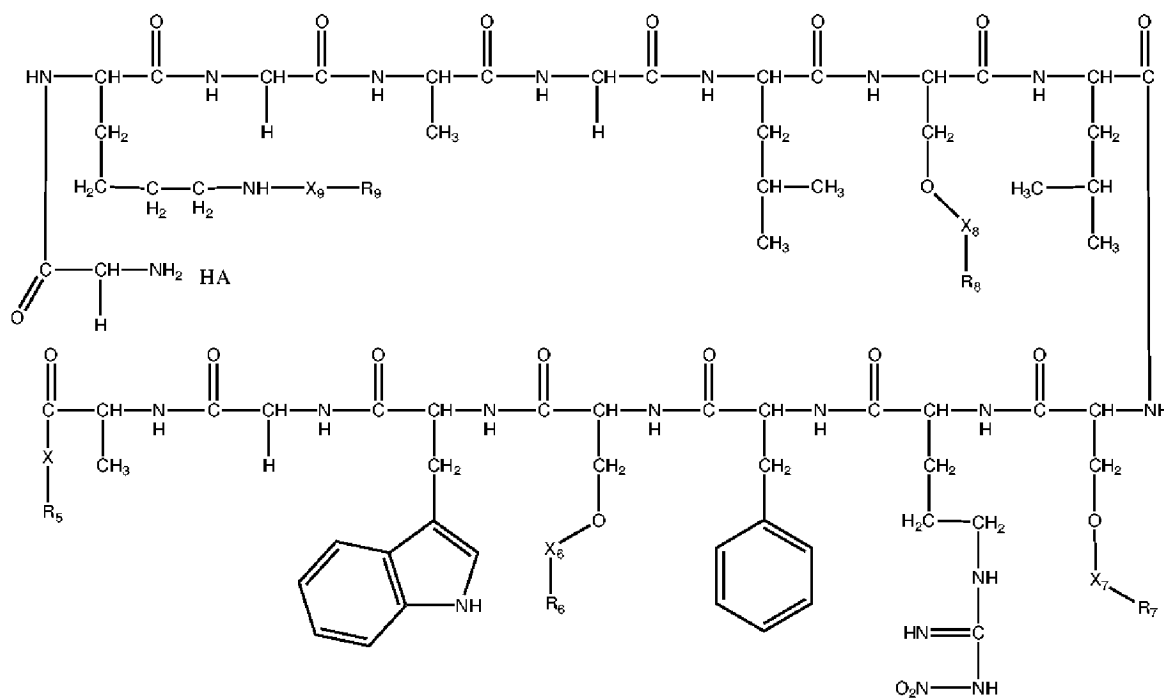
Структура 923



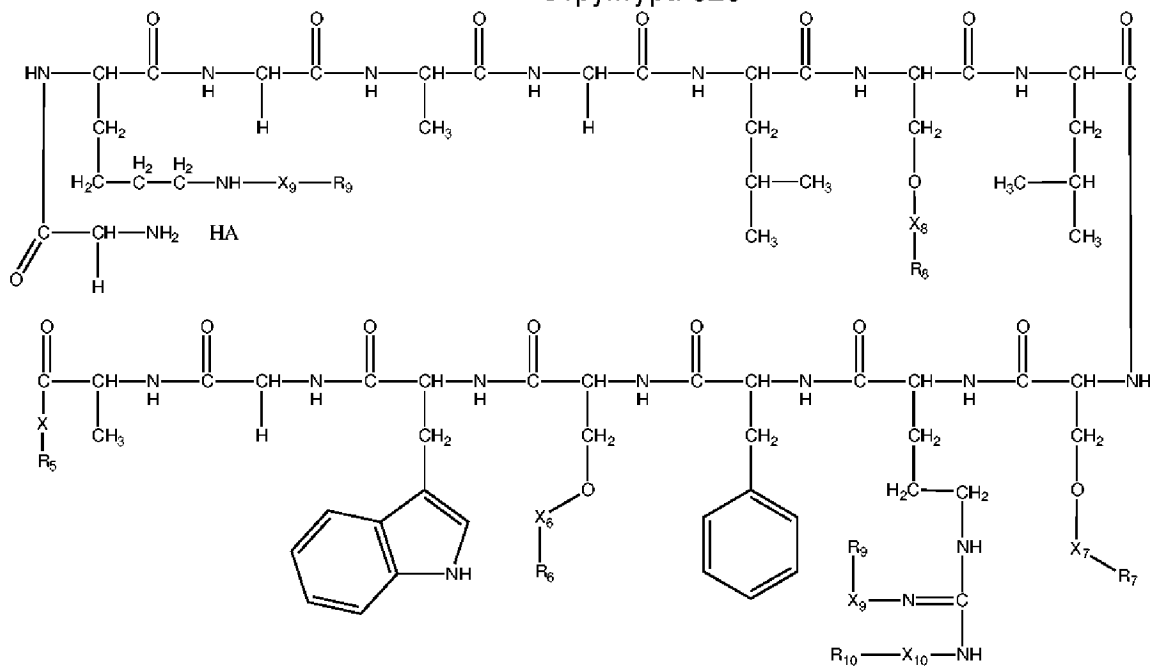
Структура 924



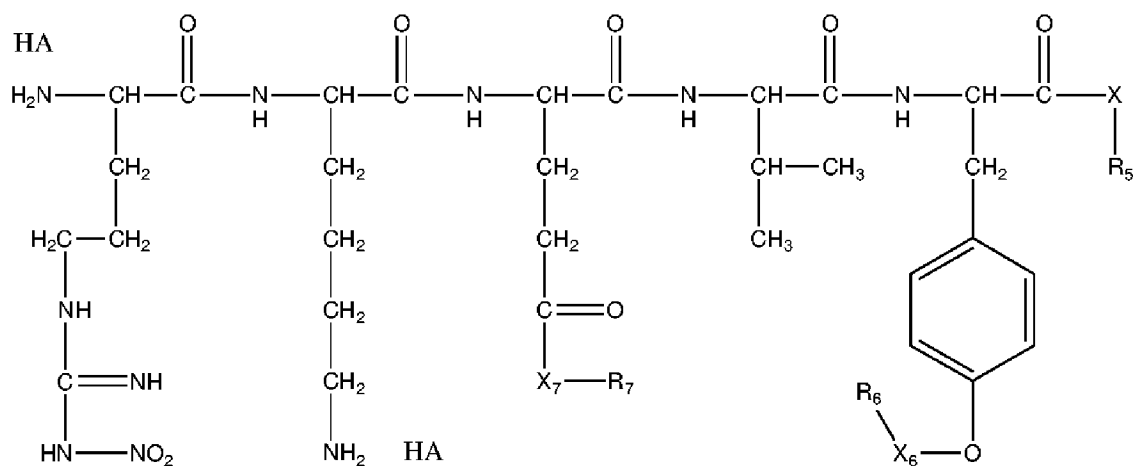
Структура 925



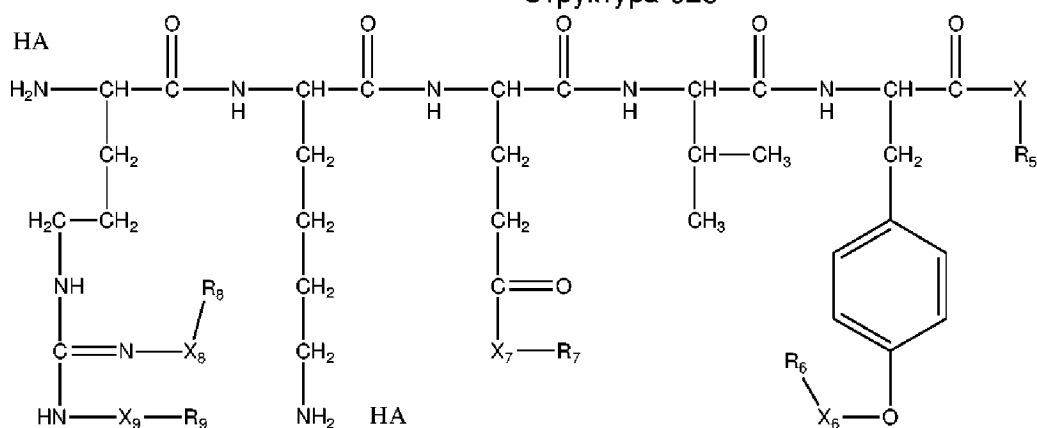
Структура 926



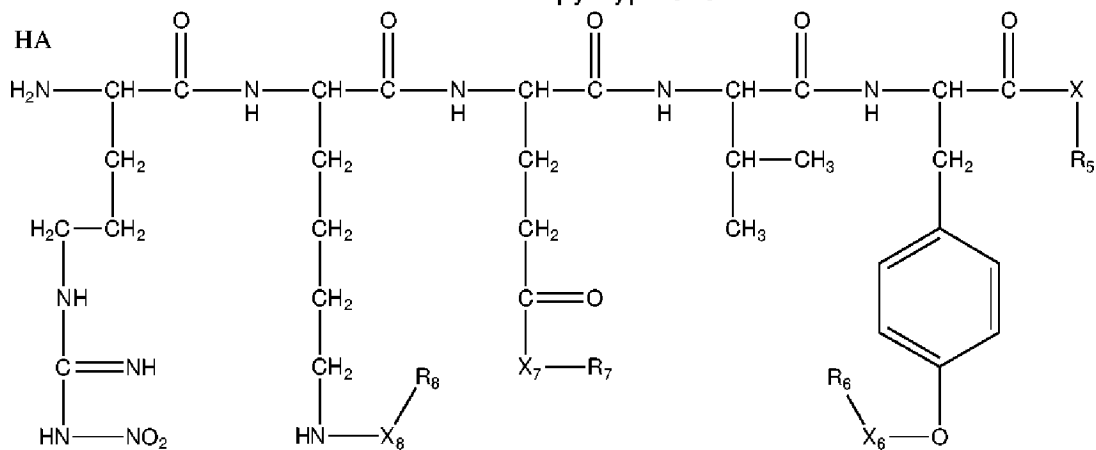
Структура 927



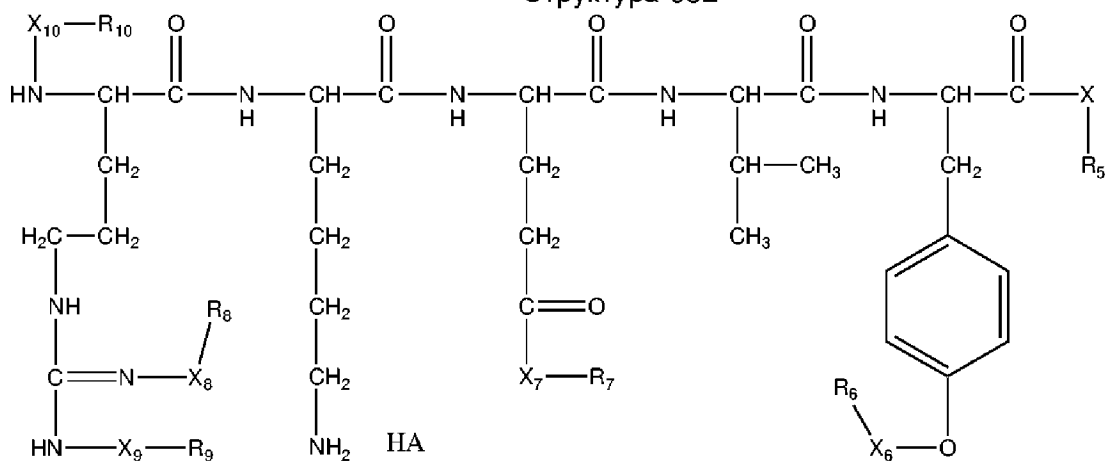
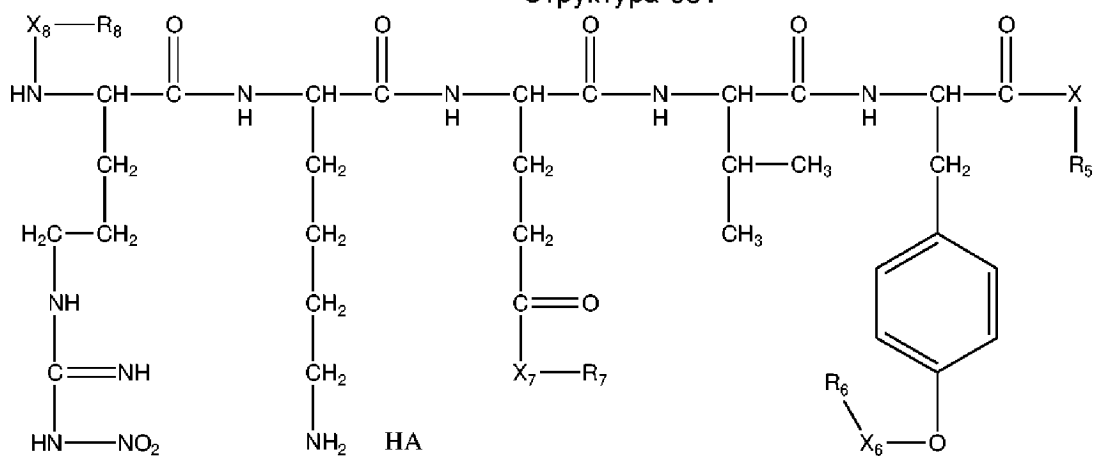
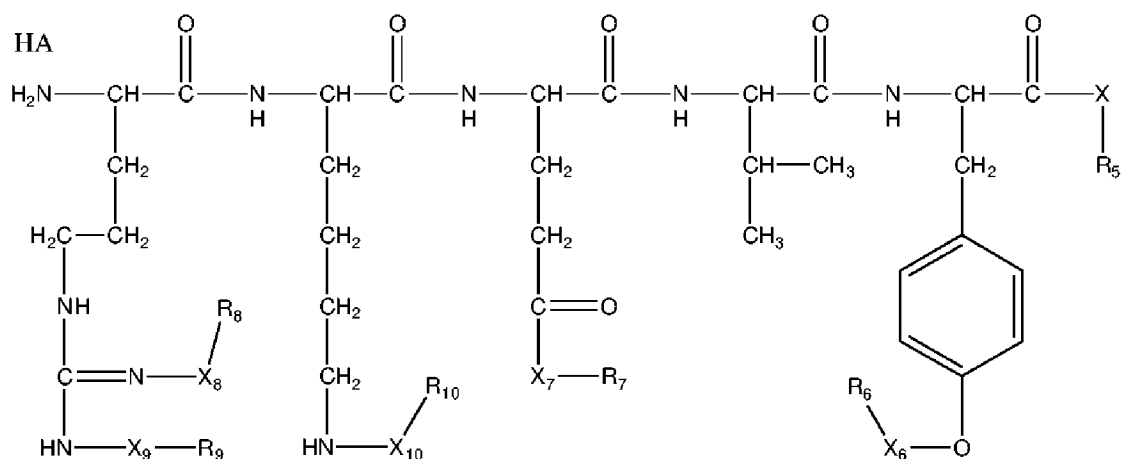
Структура 928

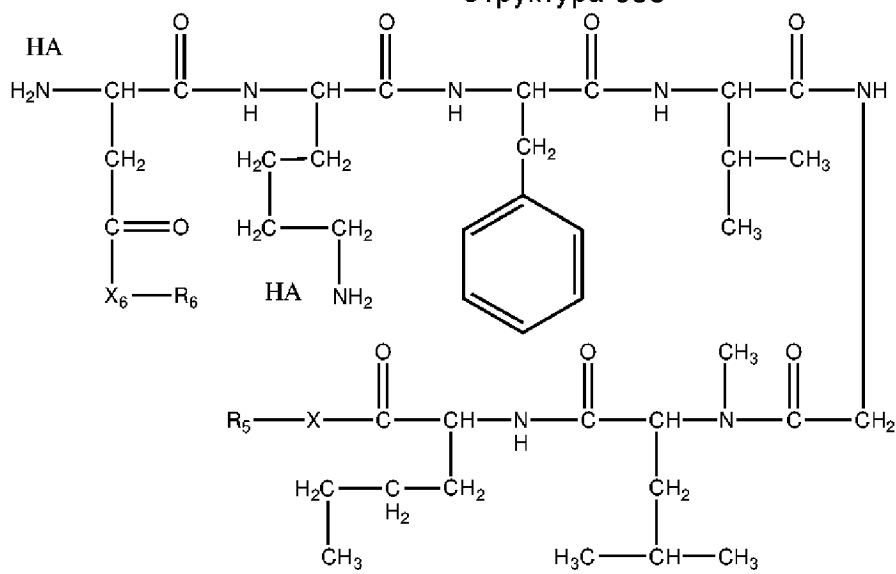
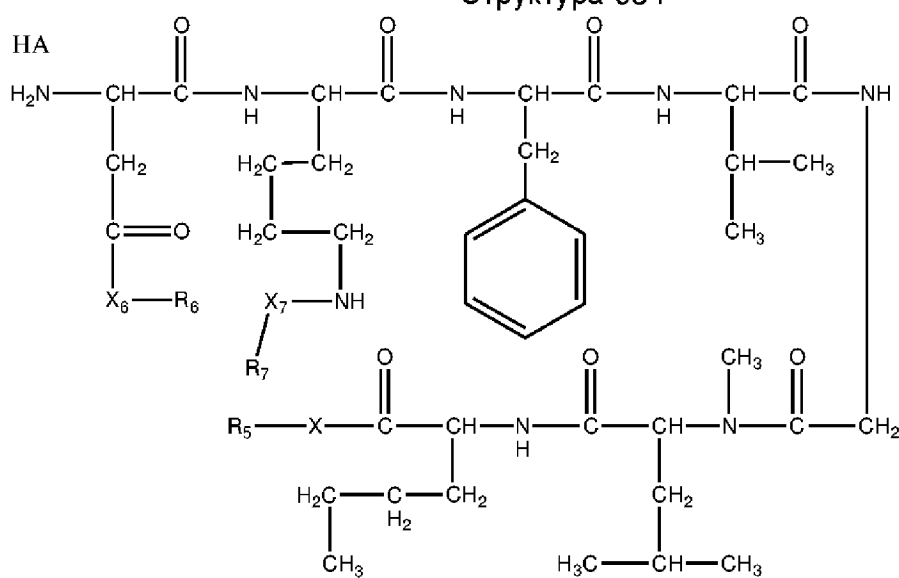
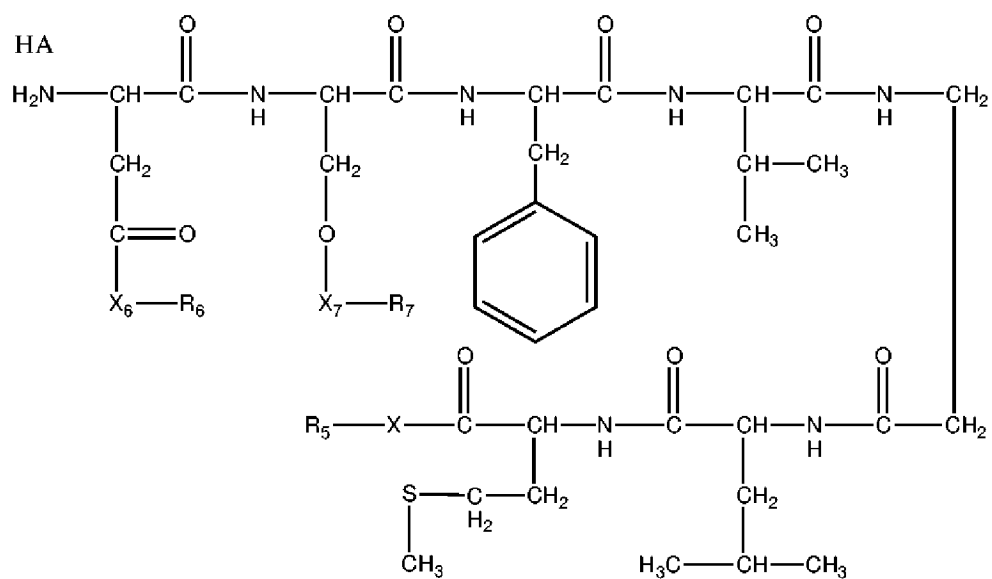


Структура 929

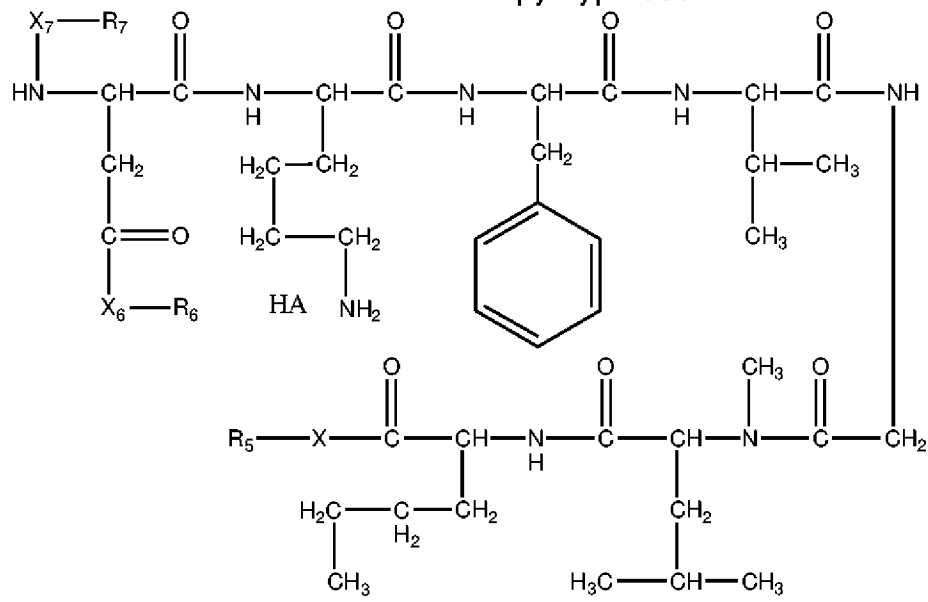


Структура 930

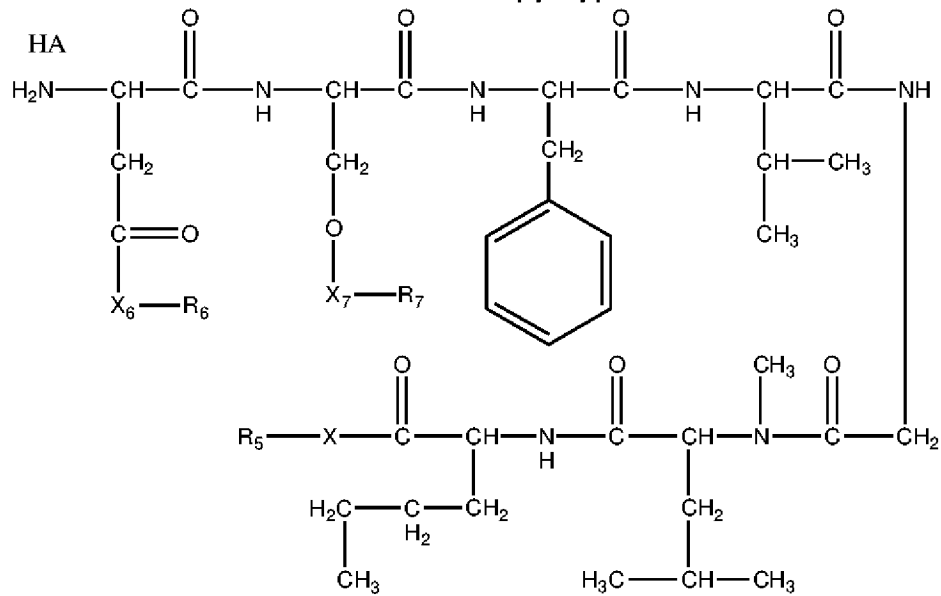




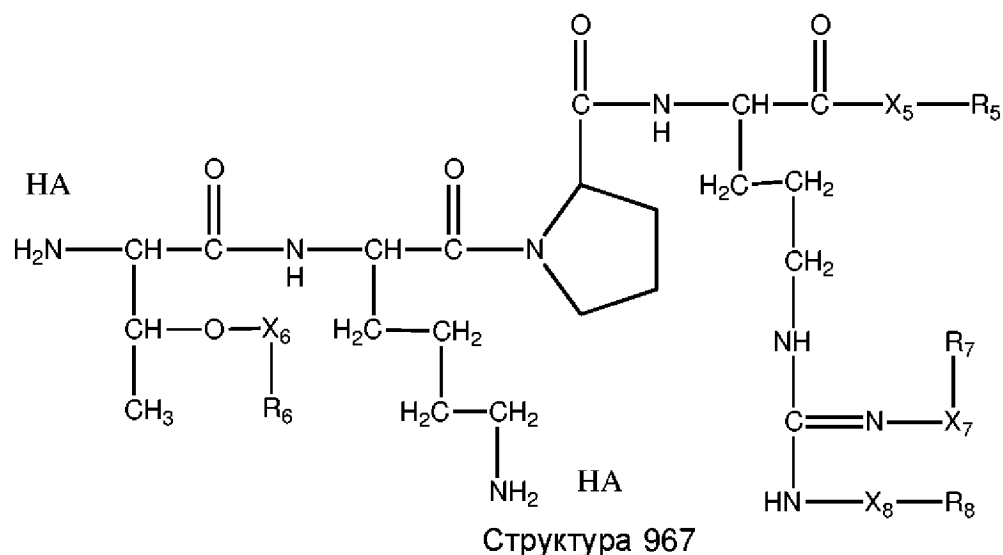
Структура 936



Структура 937



Структура 938



где

X выбран из группы, состоящей из следующих: отсутствие, O, C=O, OC(=O), C(=O)O, OC(=O)OCHR₁O, OC(=O)OCHR₁S, S, SC(=O), C(=O)S, OC(=O)SCHR₁O, SC(=O)OCHR₁O, NH, NR₆, и NR₆-C(=O)O;

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄ и X₁₅ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: отсутствие, O, C=O, OC(=O), C(=O)O, OC(=O)OCHR₁O, OC(=O)OCHR₁S, S, SC(=O), C(=O)S, OC(=O)SCHR₁O, SC(=O)OCHR₁O, NH, NR₆, NR₆-C(=O)O, H, CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, (CH₃)₂CH, CH₃CH₂CH₂CH₂, CH₃CH₂CH(CH₃), CH₃CO, R₅CO, CH₃CS, R₅CS, CH₃OCO, R₅OCO, CH₃OCS, CH₃O, CH₃S, CH₃NH, R₅OCS, замещенные или незамещенные алкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные циклоалкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные гетероциклоалкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкенильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкинильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкилоксильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные циклоалкоксильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные арильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные гетероарильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода;

Y₁ выбран из группы, состоящей из следующих: H, F, Br, Cl, I, CH₃, CH₃O, CF₃, OR₇, CF₃O, и R₅O;

Y₂ выбран из группы, состоящей из следующих: H, фенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил и 4-йодфенил;

Y₃ выбран из группы, состоящей из следующих: H, фенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил и 4-йодфенил;

Y₄ выбран из группы, состоящей из следующих: H, F, Br, Cl, I, CH₃, CF₃, OR₇ и CH₃O;

Y₅ выбран из группы, состоящей из следующих: H, CH₃CO, C₂H₅CO, и C₃H₇CO;

Y₆ выбран из группы, состоящей из следующих: H, F, Br, Cl, I, CH₃, CF₃, OR₇ и CH₃O;

Y₇ выбран из группы, состоящей из следующих: H, F, Br, Cl, I, CH₃, CF₃, OR₇ и CH₃O;

NA является фармацевтически приемлемой кислотой и ее можно выбрать из группы, состоящей из следующих: гидрофторид, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, азотная кислота, серная кислота, сернистая кислота, фосфорная кислота, фосфористая кислота, фосфоновая кислота, изоникотиновая кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, валериановая кислота, капроновая кислота, гептановая кислота, октановая кислота, ноановая кислота, декановая кислота, додекановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, салициловая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, винная кислота, мочева кислота, пантотеновая кислота, дивинная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, гентизиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, сахариновая кислота, муравьиная кислота, бензойная кислота, глутаминовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и памоевая кислота;

R выбран из группы, состоящей из следующих: отсутствие, замещенные или незамещенные алкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкенильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкинильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные циклоалкильные, циклоалкенильные или циклоалкинильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные гетероциклоалкильные или гетероциклоалкенильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкоксильные или алкенилоксильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные перфторалкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные галогеналкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные арильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, и замещенные или незамещенные гетероарильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, где любой CH₂ в R может быть дополнительно замещен с помощью O, S, P, NR₆, или любые другие фармацевтически приемлемые группы и любая их комбинация; примерами R являются CH₂, CHR₅, CHR₅CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R_{6'}, R₇, R_{7'}, R₈, R_{8'}, R₉, R_{9'}, R₁₀, R_{10'}, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, и R₁₅ независимо выбраны из группы, состоящей из следующих: H, CH₃CO, R₅CO, CH₃CS, R₅CS, CH₃OCO, R₅OCO, CH₃OCS, CH₃O, CH₃S, CH₃NH, R₅OCS, замещенный или

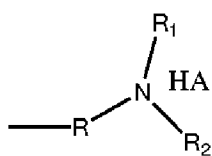
незамещенный алкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный алкенил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный алкинил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный алкоксил или алкеноксил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклоалкоксил или циклоалкенилоксил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный арил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный гетероарил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, и любая их комбинация;

R₅ выбран из группы, состоящей из следующих: замещенный или незамещенный алкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный алкенил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный алкинил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклоалкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный алкоксил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный циклоалкоксил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный арил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, замещенный или незамещенный гетероарил, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, и их остатки;

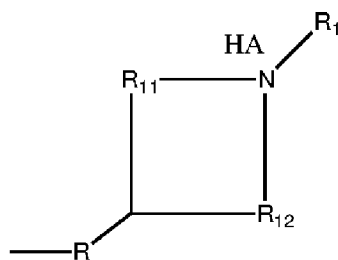
Z означает CH₂=C, CH=CH, C≡C, CONH, CSNH, COO, OCO, COS, COCH₂, или CH₂CO;

каждый водород в исходных лекарственных средствах или транспортировочных звеньях можно заменить на дейтерий без значительных изменений фармацевтических характеристик, химических характеристик и физических характеристик;

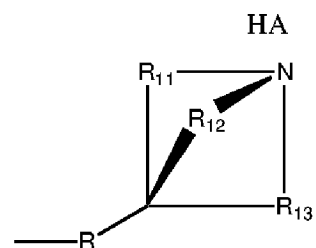
T означает транспортировочное звено, например, выбранное из группы, состоящей из следующих: протонированные аминогруппы, предпочтительно фармацевтически приемлемые замещенные или незамещенные первичные аминогруппы, фармацевтически приемлемые замещенные или незамещенные вторичные аминогруппы и фармацевтически приемлемые замещенные или незамещенные третичные аминогруппы в протонированной форме. Примерами T являются структура T-1, структура T-2, структура T-3, структура T-4, структура T-5, структура T-6, структура T-7, структура T-8, структура T-9, структура T-10, структура T-11 и структура T-12:



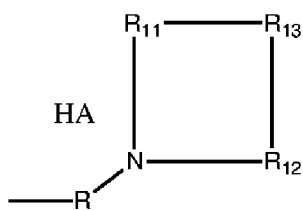
Структура Т-1



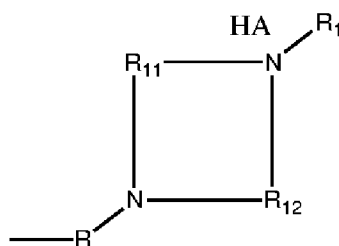
Структура Т-2



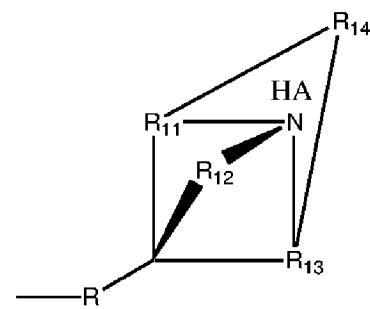
Структура Т-3



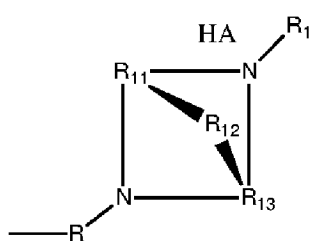
Структура Т-4



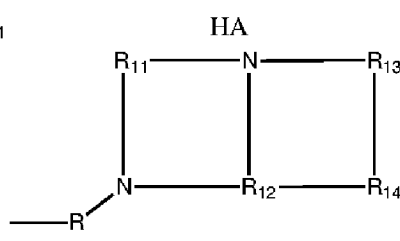
Структура Т-5



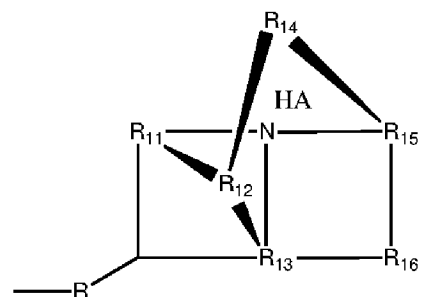
Структура Т-6



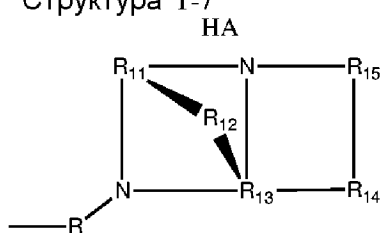
Структура Т-7



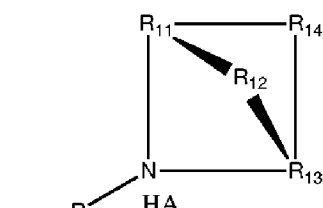
Структура Т-8



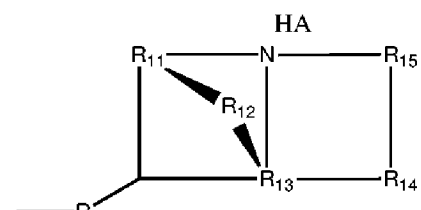
Структура Т-9



Структура Т-10



Структура Т-11



Структура Т-12

где R_1 и R_2 являются такими, как определено выше; R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} и R_{16} выбраны из группы, состоящей из следующих: отсутствие, замещенные или незамещенные алкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкенильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкинильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные циклоалкильные, циклоалкенильные или

циклоалкинильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные гетероциклоалкильные или гетероциклоалкенильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные алкоксильные или алкеноксильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные перфторалкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные галогеналкильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, замещенные или незамещенные арильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, и замещенные или незамещенные гетероарильные остатки, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, где любой CH_2 в R может быть дополнительно замещен с помощью O, S, P, NR_6 , или любыми другими фармацевтически приемлемыми группами, и любая их комбинация; каждый водород в исходных лекарственных средствах или транспортировочных звеньях можно заменить на дейтерий без значительных изменений фармацевтических характеристик, химических характеристик и физических характеристик.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые безопасны для введения субъекту. Фармацевтически приемлемые соли включают соли кислых или основных групп, содержащихся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении. Фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами включают, но не ограничиваются только ими, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т. е. 1,11-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут образовать фармацевтически приемлемые соли с разными аминокислотами. Подходящие соли с основаниями включают, но не ограничиваются только ими, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтанолamina. Обзор фармацевтически приемлемых солей см. публикацию BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977), которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Как должен понимать специалист в данной области техники, приведенные выше структуры включают только стабильные соединения, образованные без нарушения принципов образования ковалентной связи.

II. Способы повышения стабильности восстановленного раствора фармацевтической композиции

Неожиданно было установлено, что, в отличие от обычных сложных эфиров и соединений аммония, стабильность HPDs в растворе значительно меняется при изменении pH, концентрации и температуры раствора, тогда как кислота, которая образует соль с аминогруппой, и заместители аминогруппы оказывают лишь небольшое влияние на

стабильность. Результаты приведены ниже.

1. Влияние концентрации на стабильность

Таблица 1: Влияние концентрации соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$ с 1 экв. ацетата натрия в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 0 | 98,1 | 98,2 | 98,5 | 98,6 | 98,7 | 98,7 | 98,6 | 98,6 | 98,8 | 98,6 | 98,7 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 30 | 55,5 | 65,7 | 91,1 | 96,8 | 97,3 | 97,6 | 97,7 | 97,5 | 97,7 | 97,5 | 97,5 | 97,7 |
| Чистота (%) в день 90 | 22,2 | 31,3 | 77,3 | 93,2 | 94,9 | 95,2 | 95,2 | 95,3 | 95,3 | 95,1 | 95,1 | 95,3 |
| Чистота (%) в день 180 | 0 | 9,6 | 58,6 | 87,8 | 90,5 | 91,7 | 91,6 | 91,7 | 91,8 | 91,5 | 91,6 | 91,8 |

Концентрация соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$ влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 2: Влияние концентрации соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH(CH}_3\text{)}_2\cdot\text{HCl}$ с 1 экв. ацетата натрия в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 0 | 98,1 | 98,2 | 98,5 | 98,6 | 98,7 | 98,7 | 98,6 | 98,6 | 98,8 | 98,6 | 98,7 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 30 | 63,6 | 78,7 | 93,3 | 97,5 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,3 | 98,3 | 98,4 | 98,3 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 90 | 31,2 | 49,3 | 81,9 | 95,4 | 97,6 | 97,7 | 97,6 | 97,7 | 97,6 | 97,8 | 97,7 | 97,6 |
| Чистота (%) в день 180 | 10,3 | 25,6 | 68,6 | 92,2 | 95,2 | 95,5 | 95,4 | 95,6 | 95,3 | 95,7 | 95,5 | 95,5 |
| Чистота (%) в день 360 | 0 | 5,1 | 47,9 | 84,5 | 91,9 | 92,3 | 92,1 | 92,3 | 92,0 | 92,4 | 92,3 | 92,2 |

Концентрация соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH(CH}_3\text{)}_2\cdot\text{HCl}$ влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 3: Влияние концентрации соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH(CH}_3\text{)}_2\cdot\text{HBr}$ с 1 экв. ацетата натрия в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|----------------------|-------|------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
|----------------------|-------|------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 0 | 98,0 | 98,1 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,5 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 30 | 63,9 | 78,9 | 93,4 | 97,5 | 98,2 | 98,3 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,2 | 98,2 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 90 | 33,9 | 50,3 | 82,8 | 95,6 | 97,9 | 98,0 | 97,9 | 98,0 | 97,8 | 97,8 | 97,8 | 98,0 |
| Чистота (%) в день 180 | 12,3 | 28,6 | 69,6 | 93,5 | 95,8 | 95,9 | 95,7 | 95,9 | 95,6 | 95,8 | 95,8 | 95,9 |
| Чистота (%) в день 360 | 0 | 8,1 | 49,5 | 86,3 | 92,5 | 93,1 | 92,3 | 92,7 | 92,8 | 92,6 | 92,5 | 92,6 |

Концентрация соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH(CH}_3\text{)}_2\text{.HBr}$ влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 4: Влияние концентрации соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH(CH}_3\text{)}_2\text{.лимонная кислота с 1 экв. ацетата натрия в 50% этаноле при 25}^\circ\text{C}$ на стабильность.

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
| Чистота (%) в день 0 | 98,1 | 98,2 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,6 | 98,6 | 98,5 | 98,5 | 98,6 |
| Чистота (%) в день 30 | 63,1 | 78,5 | 93,3 | 97,6 | 98,1 | 98,3 | 98,2 | 98,3 | 98,4 | 98,3 | 98,3 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 90 | 31,2 | 49,9 | 81,1 | 95,3 | 97,7 | 97,9 | 97,8 | 98,0 | 98,0 | 98,1 | 98,0 | 98,0 |
| Чистота (%) в день 180 | 11,0 | 28,2 | 67,8 | 93,2 | 95,3 | 95,7 | 95,6 | 95,9 | 95,7 | 95,6 | 95,5 | 95,9 |
| Чистота (%) в день 360 | 0 | 7,8 | 47,9 | 85,6 | 92,2 | 92,8 | 92,7 | 92,9 | 92,8 | 92,7 | 92,6 | 92,8 |

Концентрация соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH(CH}_3\text{)}_2\text{.лимонная кислота}$ влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 5: Влияние концентрации соли $\text{H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH}_2\text{CH}_3\text{.HCl}$ с 1 экв. ацетата натрия в 50% этаноле при 25}^\circ\text{C} на стабильность.

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
| Чистота (%) в день 0 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,8 | 98,9 | 98,9 | 98,8 | 98,9 | 98,8 | 98,9 | 98,9 | 98,8 |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 30 | 55,6 | 65,7 | 91,3 | 96,8 | 97,1 | 97,5 | 97,6 | 97,6 | 97,6 | 97,5 | 97,6 | 97,5 |
| Чистота (%) в день 90 | 21,3 | 30,2 | 75,9 | 92,1 | 94,4 | 95,0 | 95,1 | 95,2 | 95,0 | 95,1 | 95,1 | 95,2 |
| Чистота (%) в день 180 | 0 | 8,6 | 56,6 | 85,8 | 89,7 | 91,3 | 91,4 | 91,5 | 91,4 | 91,5 | 91,7 | 91,6 |

Концентрация соли $\text{H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO}_2\text{)-OCH}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$ влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 6: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 8% | 10% | 15% | 20% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 98,3 | 98,6 | 98,6 | 98,8 | 98,9 | 98,9 | 98,8 | 98,8 | 98,8 |
| Чистота (%) в час 24 | 91,7 | 98,4 | 98,7 | 98,7 | 98,8 | 98,8 | 98,8 | 98,8 | 98,8 |
| Чистота (%) в день 3 | 79,6 | 97,9 | 98,2 | 98,5 | 98,7 | 98,8 | 98,8 | 98,8 | 98,8 |
| Чистота (%) в день 7 | 73,4 | 97,2 | 97,8 | 98,3 | 98,5 | 98,6 | 98,6 | 98,7 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 14 | 68,7 | 96,1 | 97,4 | 97,9 | 98,2 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 21 | 64,5 | 95,4 | 96,9 | 97,6 | 97,7 | 97,5 | 97,4 | 97,5 | 97,4 |
| Чистота (%) в день 28 | 61,4 | 94,1 | 96,4 | 97,1 | 97,5 | 97,6 | 97,6 | 97,6 | 97,6 |

Примечание: во многих случаях обозначение (R,S) опущено перед химическим названием рацемата; 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат означает то же, что 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 7: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) | 98,0 | 98,2 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,6 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| в час 0 | | | | | | | | | | | | |
| Чистота (%) в день 3 | 84,2 | 96,3 | 97,2 | 97,8 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 7 | 72,9 | 93,6 | 96,1 | 97,2 | 98,0 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,2 | 98,5 | 98,3 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 14 | 61,3 | 88,9 | 94,0 | 96,0 | 97,7 | 98,0 | 98,0 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,0 | 98,1 |
| Чистота (%) в день 21 | 53,4 | 84,7 | 92,4 | 95,0 | 97,1 | 97,7 | 97,8 | 98,0 | 98,0 | 98,1 | 98,1 | 97,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 45,5 | 78,7 | 91,2 | 94,1 | 96,5 | 97,4 | 97,4 | 97,6 | 97,5 | 97,7 | 97,5 | 97,6 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 8: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl на ее стабильность при 5°C в 15% этаноле.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|--------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 0 | 99,1 | 99,2 | 99,3 | 99,5 | 99,5 | 99,6 | 99,7 | 99,6 | 99,5 | 99,5 | 99,5 | 99,7 |
| Чистота (%) в день 3 | 93,1 | 95,8 | 97,6 | 98,6 | 99,3 | 99,4 | 99,5 | 99,7 | 99,5 | 99,6 | 99,5 | 99,6 |
| Чистота (%) в день 7 | 88,2 | 93,1 | 96,9 | 97,7 | 99,1 | 99,3 | 99,3 | 99,4 | 99,3 | 99,3 | 99,4 | 99,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 81,4 | 89,5 | 95,2 | 96,4 | 98,9 | 99,1 | 99,3 | 99,1 | 99,2 | 99,2 | 99,4 | 99,3 |
| Чистота (%) в день 21 | 74,9 | 86,6 | 93,7 | 94,5 | 98,5 | 98,9 | 98,8 | 98,7 | 98,9 | 99,0 | 99,0 | 99,2 |
| Чистота (%) в день 28 | 68,3 | 83,7 | 91,5 | 92,7 | 98,0 | 98,7 | 98,6 | 98,7 | 98,7 | 98,8 | 98,9 | 99,0 |
| Чистота (%) в день 60 | 47,1 | 71,8 | 82,7 | 86,1 | 96,7 | 98,0 | 98,0 | 98,3 | 98,1 | 98,1 | 98,2 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 90 | 30,1 | 59,9 | 74,1 | 80,2 | 96,1 | 97,2 | 97,4 | 97,2 | 97,3 | 97,3 | 97,4 | 97,4 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl влияет на

стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 9: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl на ее стабильность при 5°C в 15% ацетоне.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 0 | 98,2 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,6 | 98,7 | 98,6 | 98,7 | 98,6 | 98,7 | 98,5 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 3 | 93,9 | 95,1 | 97,0 | 97,7 | 98,2 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 7 | 88,1 | 93,1 | 95,9 | 96,6 | 97,8 | 98,4 | 98,3 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,4 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 15 | 80,3 | 89,0 | 94,0 | 94,9 | 97,3 | 98,0 | 98,1 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,1 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 22 | 73,7 | 85,3 | 92,2 | 92,1 | 96,1 | 97,5 | 97,4 | 97,7 | 97,5 | 98,0 | 97,9 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 28 | 67,9 | 82,3 | 89,7 | 91,2 | 95,5 | 97,2 | 97,1 | 97,3 | 97,2 | 97,1 | 97,3 | 97,2 |
| Чистота (%) в день 60 | 48,1 | 70,5 | 79,4 | 84,4 | 94,5 | 96,2 | 96,0 | 96,7 | 96,5 | 96,6 | 96,7 | 96,9 |
| Чистота (%) в день 90 | 30,0 | 61,2 | 71,9 | 79,2 | 93,9 | 95,8 | 95,9 | 96,1 | 96,2 | 96,0 | 96,2 | 96,3 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 10: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 98,0 | 98,2 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,6 |
| Чистота (%) в день 3 | 84,2 | 96,3 | 97,2 | 97,8 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 7 | 72,9 | 93,6 | 96,1 | 97,2 | 98,0 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,2 | 98,5 | 98,3 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 90 | 61,3 | 88,9 | 94,0 | 96,0 | 97,7 | 98,0 | 98,0 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,0 | 98,1 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| день 14 | | | | | | | | | | | | |
| Чистота (%) в день 21 | 53,4 | 84,7 | 92,4 | 95,0 | 97,1 | 97,7 | 97,8 | 98,0 | 98,0 | 98,1 | 98,1 | 97,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 45,5 | 78,7 | 91,2 | 94,1 | 96,5 | 97,4 | 97,4 | 97,6 | 97,5 | 97,7 | 97,5 | 97,6 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 11: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1Н-инден-3-ацетат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|--------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,1 | 97,2 | 97,3 | 97,3 | 97,5 | 97,6 | 97,5 | 97,5 | 97,6 | 97,6 | 97,7 | 97,7 |
| Чистота (%) в день 3 | 82,3 | 95,7 | 96,2 | 96,7 | 97,3 | 97,4 | 97,4 | 97,5 | 97,4 | 97,4 | 97,5 | 97,5 |
| Чистота (%) в день 7 | 71,2 | 93,6 | 95,2 | 96,3 | 97,1 | 97,3 | 97,2 | 97,3 | 97,4 | 97,6 | 97,5 | 97,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 59,4 | 89,8 | 93,1 | 95,0 | 96,7 | 97,1 | 96,9 | 97,0 | 97,1 | 97,2 | 97,3 | 97,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 50,4 | 84,4 | 91,5 | 94,1 | 96,2 | 96,6 | 96,8 | 97,0 | 97,1 | 97,1 | 97,0 | 96,8 |
| Чистота (%) в день 28 | 43,7 | 78,9 | 90,1 | 93,1 | 95,4 | 96,4 | 96,5 | 96,7 | 96,8 | 96,8 | 96,7 | 96,8 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1Н-инден-3-ацетат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 12: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,4 | 97,5 | 97,7 | 97,9 | 97,9 | 98,1 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,0 | 98,1 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 3 | 82,3 | 95,6 | 95,7 | 96,5 | 97,2 | 97,5 | 97,7 | 97,9 | 97,7 | 97,6 | 97,7 | 97,8 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 7 | 72,2 | 93,3 | 94,6 | 96,2 | 97,0 | 97,2 | 97,3 | 97,5 | 97,6 | 97,5 | 97,5 | 97,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 57,4 | 88,3 | 92,3 | 94,8 | 96,8 | 97,2 | 96,9 | 97,3 | 97,4 | 97,2 | 97,3 | 97,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 45,4 | 83,5 | 90,1 | 94,0 | 95,6 | 96,7 | 96,9 | 97,1 | 97,1 | 97,1 | 97,0 | 96,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 35,7 | 78,1 | 88,6 | 92,7 | 94,4 | 96,5 | 96,6 | 96,5 | 96,8 | 96,8 | 96,7 | 96,8 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 13: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,5 | 97,5 | 97,7 | 97,9 | 98,0 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,0 | 98,1 | 98,1 |
| Чистота (%) в день 3 | 85,3 | 95,3 | 95,6 | 96,5 | 97,2 | 97,7 | 97,7 | 97,8 | 97,7 | 97,6 | 97,8 | 97,7 |
| Чистота (%) в день 7 | 72,9 | 93,3 | 94,2 | 96,3 | 97,0 | 97,2 | 97,3 | 97,4 | 97,7 | 97,5 | 97,5 | 97,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 60,1 | 88,5 | 92,5 | 94,7 | 96,5 | 97,2 | 97,0 | 97,3 | 97,6 | 97,2 | 97,3 | 97,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 47,4 | 83,2 | 90,7 | 93,8 | 95,2 | 96,8 | 96,9 | 97,2 | 97,3 | 97,3 | 97,1 | 97,2 |
| Чистота (%) в день 28 | 37,7 | 77,6 | 88,1 | 92,5 | 94,7 | 96,6 | 96,5 | 96,7 | 96,6 | 96,8 | 96,9 | 96,8 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 14: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,7 | 97,9 | 98,1 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 3 | 84,7 | 96,7 | 97,0 | 97,7 | 98,2 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 7 | 73,9 | 95,5 | 96,0 | 97,0 | 98,0 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,2 | 98,2 | 98,3 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 14 | 62,3 | 91,1 | 94,0 | 96,0 | 97,6 | 98,0 | 98,0 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,1 |
| Чистота (%) в день 21 | 53,9 | 87,2 | 92,3 | 94,8 | 97,0 | 97,8 | 97,9 | 98,0 | 98,0 | 98,1 | 98,1 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 28 | 45,9 | 83,8 | 90,9 | 93,8 | 96,3 | 97,4 | 97,5 | 97,5 | 97,6 | 97,5 | 97,5 | 97,6 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 15: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 98,4 | 98,5 | 98,7 | 98,9 | 98,9 | 99,1 | 99,1 | 99,2 | 99,1 | 99,0 | 99,1 | 99,1 |
| Чистота (%) в день 3 | 83,4 | 96,7 | 96,6 | 96,5 | 98,4 | 98,6 | 98,7 | 98,8 | 98,7 | 98,8 | 98,7 | 98,8 |
| Чистота (%) в день 7 | 74,2 | 95,6 | 95,5 | 96,2 | 98,0 | 98,2 | 98,3 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 58,4 | 91,5 | 92,9 | 94,8 | 97,8 | 98,2 | 97,9 | 98,3 | 98,4 | 98,2 | 98,3 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 46,5 | 84,7 | 90,9 | 94,0 | 96,6 | 97,7 | 97,9 | 98,1 | 98,1 | 98,1 | 98,0 | 98,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 37,5 | 80,5 | 89,1 | 92,7 | 95,4 | 97,5 | 97,6 | 97,5 | 97,8 | 97,7 | 97,8 | 97,8 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 16: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|----------------------|-------|------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
|----------------------|-------|------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,4 | 97,5 | 97,7 | 97,9 | 97,9 | 98,1 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,0 | 98,1 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 3 | 83,8 | 95,7 | 95,6 | 95,5 | 97,4 | 97,6 | 97,7 | 97,8 | 97,7 | 97,8 | 97,7 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 7 | 73,2 | 94,6 | 94,5 | 95,2 | 97,0 | 97,2 | 97,3 | 97,5 | 97,6 | 97,5 | 97,5 | 97,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 58,4 | 88,5 | 91,9 | 93,8 | 96,8 | 97,2 | 96,9 | 97,3 | 97,4 | 97,2 | 97,3 | 97,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 45,5 | 82,7 | 90,1 | 93,0 | 95,6 | 96,7 | 96,9 | 97,1 | 97,1 | 97,1 | 97,0 | 96,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 36,7 | 79,5 | 88,1 | 91,7 | 94,4 | 96,5 | 96,6 | 96,5 | 96,8 | 96,7 | 96,8 | 96,7 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 17: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,8 | 97,9 | 98,1 | 98,3 | 98,5 | 98,6 | 98,6 | 98,5 | 98,6 | 98,5 | 98,6 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 3 | 84,7 | 96,7 | 97,0 | 97,5 | 98,0 | 98,4 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 7 | 73,9 | 95,5 | 96,0 | 97,0 | 97,9 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,3 | 98,3 | 98,3 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 14 | 62,3 | 91,1 | 94,0 | 95,7 | 97,6 | 98,0 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,0 | 98,0 |
| Чистота (%) в день 21 | 52,9 | 87,2 | 92,3 | 94,3 | 97,0 | 97,8 | 97,8 | 97,7 | 97,7 | 97,8 | 97,7 | 97,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 42,9 | 83,0 | 89,9 | 92,8 | 96,3 | 97,4 | 97,4 | 97,3 | 97,5 | 97,4 | 97,3 | 97,5 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 18: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|--------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,8 | 97,9 | 98,0 | 98,4 | 98,5 | 98,8 | 98,7 | 98,8 | 98,8 | 98,7 | 98,8 | 98,8 |
| Чистота (%) в день 3 | 83,8 | 94,7 | 95,3 | 96,3 | 98,2 | 98,6 | 98,7 | 98,6 | 98,7 | 98,7 | 98,7 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 7 | 73,9 | 90,6 | 92,9 | 95,1 | 97,8 | 98,2 | 98,3 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 58,9 | 83,5 | 88,9 | 92,5 | 97,0 | 98,0 | 97,9 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,3 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 47,6 | 75,7 | 84,6 | 89,0 | 96,3 | 97,7 | 97,7 | 97,8 | 97,9 | 97,8 | 97,9 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 28 | 38,9 | 65,5 | 79,2 | 85,7 | 95,0 | 97,4 | 97,5 | 97,4 | 97,5 | 97,5 | 97,6 | 97,5 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 19: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|--------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,8 | 97,9 | 98,2 | 98,4 | 98,5 | 98,5 | 98,5 | 98,6 | 98,6 | 98,6 | 98,5 | 98,6 |
| Чистота (%) в день 3 | 83,1 | 94,1 | 95,1 | 96,2 | 98,2 | 98,4 | 98. | 98,5 | 98,5 | 98,4 | 98,4 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 7 | 72,9 | 89,6 | 91,9 | 95,0 | 97,8 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,4 | 98,3 | 98,4 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 14 | 56,9 | 81,5 | 85,9 | 91,0 | 97,0 | 98,0 | 97,9 | 98,2 | 98,1 | 98,2 | 98,3 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 43,2 | 73,7 | 81,9 | 87,3 | 96,3 | 97,6 | 97,7 | 97,7 | 97,7 | 97,8 | 97,7 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 28 | 34,3 | 62,5 | 76,9 | 83,7 | 95,0 | 97,4 | 97,3 | 97,4 | 97,3 | 97,3 | 97,4 | 97,4 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Таблица 20: Влияние концентрации соли 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.HCl в воде при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 7% | 8% | 10% | 15% | 20% | 30% | 50% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,6 | 97,7 | 98,0 | 98,1 | 98,2 | 98,4 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,5 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 3 | 83,4 | 93,7 | 95,1 | 96,0 | 97,8 | 98,3 | 98,2 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,3 |
| Чистота (%) в день 7 | 73,2 | 88,3 | 90,8 | 94,3 | 97,2 | 98,1 | 98,2 | 98,3 | 98,2 | 98,3 | 98,2 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 14 | 55,2 | 80,6 | 85,1 | 89,7 | 95,3 | 98,0 | 98,1 | 98,0 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,2 |
| Чистота (%) в день 21 | 43,1 | 71,5 | 80,3 | 84,8 | 93,0 | 97,5 | 97,6 | 97,5 | 97,7 | 97,6 | 97,8 | 97,7 |
| Чистота (%) в день 28 | 32,0 | 60,7 | 73,8 | 80,6 | 90,3 | 97,0 | 97,0 | 97,1 | 97,2 | 97,2 | 97,3 | 97,3 |

Концентрация соли 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.HCl влияет на стабильность она не стабильна, когда концентрация равна 0,1% или менее.

Можно видеть, что концентрация НРД значительно влияет на стабильность фармацевтической композиции. Менее 1 мас.% НРД в водном растворе нестабильно, а желательна 1 мас.% или более высокая концентрация НРД. Является преимуществом, если концентрация НРД в композиции может быть 1-30 мас.%, предпочтительно 1-20 мас.%, более предпочтительно 3-15% и наиболее предпочтительно 5-10%. Показано, что замещающие группы и тип соли мало влияют на стабильность.

В отличие от этого, концентрация обычных сложных эфиров не оказывает значительного влияния на стабильность.

Таблица 21: Влияние концентрации этилбензоата в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 10% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,8 | 97,9 | 98,0 | 97,9 | 98,0 | 97,9 |
| Чистота (%) в час 24 | 97,6 | 97,7 | 97,8 | 97,8 | 97,8 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 3 | 97,4 | 97,6 | 97,7 | 97,8 | 97,8 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 7 | 96,9 | 97,5 | 97,6 | 97,7 | 97,7 | 97,8 |
| Чистота (%) в день 14 | 96,1 | 97,2 | 97,5 | 97,6 | 97,6 | 97,7 |
| Чистота (%) в день 28 | 95,3 | 95,9 | 97,3 | 97,5 | 97,6 | 97,6 |

Этилбензоат очень стабилен при равной от 0,01% до 10% или более высокой концентрации. Концентрация слабо влияет на стабильность.

Таблица 22: Влияние концентрации изопропилбензоата в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 10% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 98,4 | 98,4 | 98,5 | 98,4 | 98,5 | 98,5 |
| Чистота (%) в час 24 | 98,3 | 98,5 | 98,4 | 98,6 | 98,4 | 98,8 |
| Чистота (%) в день 3 | 98,1 | 98,4 | 98,5 | 98,4 | 98,7 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 7 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 14 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 |
| Чистота (%) в день 28 | 98,2 | 98,3 | 98,3 | 98,4 | 98,4 | 98,4 |

Изопропилбензоат очень стабилен при равной от 0,01% до 10% или более высокой концентрации и более стабилен, чем этилбензоат. Концентрация не влияет на стабильность.

Таблица 23: Влияние концентрации трет-бутилбензоата (нормальный эфир) в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 10% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 97,5 | 97,4 | 97,5 | 97,4 | 97,4 | 97,8 |
| Чистота (%) в час 2 | 25,2 | 31,2 | 41,3 | 52,3 | 56,3 | 65,5 |
| Чистота (%) в час 24 | 0,0 | 0,0 | 1,6 | 15,4 | 20,3 | 25,1 |
| Чистота (%) в день 3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 1,1 | 3,6 | 5,1 |
| Чистота (%) в день 7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Чистота (%) в день 14 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

трет-Бутилбензоат очень нестабилен при любой концентрации и намного менее стабилен, чем этилбензоат и изопропилбензоат.

Таблица 24: Влияние концентрации изопропил-2-амино-3-фенилпропаноата в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 10% |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в час 0 | 98,4 | 98,5 | 98,7 | 98,7 | 98,7 | 98,8 |
| Чистота (%) в час 24 | 98,3 | 98,4 | 98,5 | 98,6 | 98,6 | 98,7 |
| Чистота (%) в день 3 | 97,4 | 97,6 | 97,9 | 98,2 | 98,5 | 98,6 |
| Чистота (%) в день 7 | 97,1 | 97,3 | 97,6 | 97,8 | 98,4 | 98,5 |
| Чистота (%) в день 14 | 96,5 | 96,8 | 97,2 | 97,4 | 98,2 | 98,3 |

| | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|
| Чистота (%) в день 21 | 95,9 | 96,5 | 96,8 | 97,0 | 97,8 | 97,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 95,1 | 95,7 | 96,1 | 96,5 | 97,1 | 97,3 |

Изопропил-2-амино-3-фенилпропаноат довольно стабилен при от 0,01% до 10% и намного более стабилен, чем этил-2-амино-3-фенилпропаноат, возможно поскольку изопропильная группа стерически более заторможена, чем этильная группа.

Таблица 25: Влияние концентрации трет-бутил-2-амино-3-фенилпропаноата в 50% этаноле при 25°C на стабильность.

| | | | | | | |
|-----------------------|-------|------|------|------|------|------|
| Концентрация (мас.%) | 0,01% | 0,1% | 1% | 3% | 5% | 10% |
| Чистота (%) в час 0 | 98,0 | 98,0 | 98,1 | 98,2 | 98,1 | 98,2 |
| Чистота (%) в час 24 | 96,1 | 96,4 | 96,7 | 96,9 | 97,0 | 97,6 |
| Чистота (%) в день 3 | 92,1 | 93,1 | 93,9 | 94,6 | 94,8 | 95,9 |
| Чистота (%) в день 7 | 89,4 | 91,4 | 92,2 | 92,4 | 93,1 | 93,9 |
| Чистота (%) в день 14 | 83,0 | 86,1 | 88,9 | 89,5 | 90,0 | 91,0 |
| Чистота (%) в день 21 | 60,2 | 64,1 | 70,9 | 72,4 | 73,0 | 74,9 |
| Чистота (%) в день 28 | 35,2 | 41,0 | 48,9 | 50,4 | 56,9 | 59,2 |

трет-Бутил-2-амино-3-фенилпропаноат нестабилен при концентрации от 0,01% до 10%.

2. Влияние pH на стабильность

Таблица 26: Стабильность 5% раствора соли H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-ОСН(СН₃)₂.НCl в 25% этаноле при разных pH в течение 30 дней при 25°C.

| | 25% этанол с HCl pH 1,0 | 25% этанол с HCl pH 2,0 | 25% этанол (после многократной перекристаллизации pH 3,7) | 25% этанол с pH 3,0 | 25% этанол с 0,5 экв. ацетата натрия pH 3,7 | 25% этанол с 1 экв. ацетата натрия pH 4,6 | 25% этанол с 1,5 экв. ацетата натрия pH 5,6 | 25% этанол с NaOH pH 7 | 25% этанол с NaOH pH 8 |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---|---------------------|---|---|---|------------------------|------------------------|
| Чистота (%) в день 1 | 98,3±0,2 | 98,4±0,2 | 98,6±0,2 | 98,5±0,1 | 98,6±0,2 | 98,6±0,2 | 98,5±0,2 | 98,3±0,3 | 98,0±0,3 |
| Чистота (%) в день 30 | 85,0±0,2 | 91,7±0,2 | 98,1±0,2 | 97,4±0,2 | 98,2±0,1 | 98,2±0,2 | 97,0±0,2 | 78,1±0,4 | 56,3±0,3 |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Чистота (%) в день 90 | 59,5±0,2 | 84,7±0,3 | 97,2±0,1 | 94,7±0,1 | 97,1±0,2 | 97,0±0,1 | 93,8±0,1 | 44,1±0,4 | 32,3±0,4 |
| Чистота (%) в день 180 | 43,5±0,3 | 71,7±0,3 | 95,4±0,1 | 90,7±0,2 | 95,6±0,2 | 95,6±0,2 | 88,1±0,2 | 25,1±0,4 | 3,9±0,4 |
| Чистота (%) в день 360 | 17,6±0,3 | 52,7±0,3 | 92,1±0,2 | 82,7±0,3 | 92,0±0,2 | 92,1±0,2 | 80,1±0,3 | 0 | 0 |

Раствор соли H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl стабилен только при pH 3-6 и может храниться в течение примерно 1 года при комнатной температуре.

Таблица 27: Стабильность 5% раствора соли H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl в 25% этаноле при разных pH в течение 30 дней при 25°C.

| | 25% этанол с HCl pH 2,0 | 25% этанол (после многократной перекристаллизации pH 3,7) | 25% этанол pH 3,0 | 25% этанол с 0,5 экв. ацетата натрия pH 3,7 | 25% этанол с 1 экв. ацетата натрия pH 4,6 | 25% этанол с 1,5 экв. ацетата натрия pH 5,6 | 25% этанол с NaOH pH 7 | 25% этанол с NaOH pH 8 |
|-----------------------|-------------------------|---|-------------------|---|---|---|------------------------|------------------------|
| Чистота (%) в день 1 | 98,7±0,1 | 98,9±0,2 | 98,8±0,2 | 98,9±0,1 | 98,9±0,2 | 98,8±0,2 | 98,6±0,3 | 98,4±0,3 |
| Чистота (%) в день 30 | 91,2±0,2 | 97,6±0,2 | 97,1±0,2 | 97,9±0,1 | 97,8±0,2 | 97,0±0,2 | 77,0±0,2 | 52,3±0,2 |
| Чистота (%) в день 90 | 83,9±0,2 | 96,9±0,1 | 94,1±0,1 | 96,9±0,2 | 97,0±0,1 | 93,4±0,1 | 41,1±0,3 | 29,3±0,3 |
| Чистота (%) в день | 69,8±0,2 | 95,0±0,1 | 89,3±0,2 | 95,0±0,2 | 95,0±0,2 | 86,9±0,2 | 21,1±0,3 | 2,9±0,3 |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|---|--|
| 180 | | | | | | | | | |
| Чистота (%) в день 360 | 48,7±0,3 | 91,9±0,2 | 81,3±0,3 | 92,2±0,2 | 92,0±0,2 | 79,8±0,3 | 0 | 0 | |

Раствор соли H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl стабилен при pH 3-6 и может храниться в течение примерно 1 года при комнатной температуре.

Таблица 28: Стабильность 5% раствора соли H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH₂CH₃.HCl в 25% этаноле при разных pH в течение 30 дней при 25°C.

| | 25% этанол с HCl pH 1,0 | 25% этанол с HCl pH 2,0 | 25% этанол (после многократной перекристаллизации pH 3,7) | 25% этанол pH 3,0 | 25% этанол с 0,5 экв. ацетата натрия pH 3,7 | 25% этанол с 1 экв. ацетата натрия pH 4,6 | 25% этанол с 1,5 экв. ацетата натрия pH 5,6 | 25% этанол с NaOH pH 7 | 25% этанол с NaOH pH 8 |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|---|-------------------|---|---|---|------------------------|------------------------|
| Чистота (%) в день 1 | 98,3±0,2 | 98,4±0,2 | 98,5±0,1 | 98,4±0,1 | 98,5±0,1 | 98,5±0,1 | 98,5±0,2 | 98,2±0,3 | 98,2±0,2 |
| Чистота (%) в день 30 | 68,3±0,1 | 85,6±0,2 | 97,8±0,2 | 96,1±0,2 | 97,7±0,2 | 97,7±0,2 | 95,2±0,2 | 57,3±0,3 | 25,1±0,3 |
| Чистота (%) в день 90 | 37,3±0,2 | 71,9±0,2 | 95,4±0,3 | 93,3±0,3 | 95,3±0,2 | 95,3±0,3 | 92,3±0,3 | 33,9±0,4 | 0 |
| Чистота (%) в день 180 | 14,5±0,2 | 44,5±0,3 | 91,9±0,2 | 86,9±0,2 | 91,8±0,3 | 91,7±0,3 | 85,1±0,3 | 0 | 0 |

Раствор соли H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH₂CH₃.HCl стабилен только при pH 3-6 и может храниться в течение только примерно 3 месяцев при комнатной температуре.

Таблица 29: Стабильность 5% раствора соли H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl в 25% этаноле при разных pH в течение 30 дней при 25°C.

| | 25% этанол с HCl pH 2,0 | 25% этанол (после многок ратной перекри сталлиз ации pH 3,7 | 25% этанол pH 3,0 | 25% этанол с 0,5 экв. ацетата натрия pH 3,7 | 25% этанол с 1 экв. ацетата натрия pH 4,6 | 25% этанол с 1,5 экв. ацетата натрия pH 5,6 | 25% этанол с NaOH pH 7 | 25% этанол с NaOH pH 8 |
|------------------------------|----------------------------------|---|-------------------------|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Чистота (%) в день 1 | 97,8±0, 1 | 98,1±0, 2 | 98,1±0, 2 | 98,2±0,1 | 98,2±0,2 | 98,1±0,2 | 97,9±0,2 | 97,5±0,1 |
| Чистота (%) в день 30 | 84,2±0, 2 | 97,3±0, 2 | 95,7±0, 3 | 97,4±0,2 | 97,3±0,2 | 94,7±0,2 | 55,2±0,3 | 22,6±0,2 |
| Чистота (%) в день 90 | 69,6±0, 2 | 95,0±0, 1 | 92,8±0, 3 | 95,1±0,3 | 95,0±0,3 | 91,5±0,3 | 31,3±0,3 | 0 |
| Чистота (%) в день 180 | 39,9±0, 3 | 91,2±0, 3 | 86,0±0, 3 | 91,2±0,3 | 91,1±0,3 | 83,7±0,3 | 0 | 0 |

Раствор соли H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl стабилен только при pH 3-6 и может храниться в течение только примерно 3 месяцев при комнатной температуре.

Таблица 30: Стабильность 5% раствора соли H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂.HCl в 25% этаноле при разных pH в течение 30 дней при 25°C.

| | 25% этанол с HCl pH 2,0 | 25% этанол (после многок ратной перекри сталлиз ации | 25% этанол pH 3,0 | 25% этанол с 0,5 экв. ацетата натрия pH 3,7 | 25% этанол с 1 экв. ацетата натрия pH 4,6 | 25% этанол с 1,5 экв. ацетата натрия pH 5,6 | 25% этанол с NaOH pH 7 | 25% этанол с NaOH pH 8 |
|--|----------------------------------|---|-------------------------|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------|
|--|----------------------------------|---|-------------------------|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------|

| | | pH 3,7 | | | | | | |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Чистота (%) в день 1 | 98,5±0,1 | 98,9±0,2 | 98,7±0,2 | 98,9±0,1 | 98,9±0,2 | 98,8±0,2 | 98,5±0,3 | 98,2±0,2 |
| Чистота (%) в день 30 | 92,1±0,2 | 98,3±0,2 | 97,9±0,2 | 98,4±0,1 | 98,4±0,2 | 97,2±0,2 | 77,9±0,2 | 56,2±0,2 |
| Чистота (%) в день 90 | 85,1±0,2 | 97,2±0,2 | 95,1±0,1 | 97,3±0,2 | 97,4±0,2 | 94,1±0,1 | 43,6±0,2 | 33,3±0,3 |
| Чистота (%) в день 180 | 71,9±0,2 | 95,4±0,2 | 90,9±0,2 | 95,5±0,2 | 95,5±0,2 | 88,7±0,2 | 24,3±0,3 | 5,8±0,3 |
| Чистота (%) в день 360 | 51,8±0,2 | 92,3±0,2 | 82,8±0,2 | 92,5±0,2 | 92,4±0,2 | 81,1±0,3 | 0 | 0 |

Раствор соли Н-Тур-Гли-Гли-Фен-Мет-ОСН(СН₃)₂.НСl стабилен только при рН 3-6 и может храниться в течение примерно 1 года при комнатной температуре.

Результаты показывают, что восстановленный раствор стабилен только при рН 3-6, предпочтительно при рН 3-5, более предпочтительно при рН 3,5-4,5. рН раствора можно установить любой кислотой или основанием, такой как НСl или NaOH, предпочтительно слабым основанием. Регулирующий рН и буферный реагент может представлять собой соль натрия, калия, кальция, лития или магния органической кислоты, например, соль натрия, калия или лития уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, бензойной кислоты, молочной кислоты, салициловой кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, янтарной кислоты или малеиновой кислоты.

Таблица 31: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (С-1), 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НВг (С-2) и 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.лимонная кислота (С-3) при разных значениях рН в воде (рН устанавливали с помощью 3 н. НСl или 3 н. NaOH) при 25°С в течение 28 дней.

| рН | растворитель | Чистота (%) в дни 0-28 (С-1) | Чистота (%) в дни 0-28 (С-2) | Чистота (%) в дни 0-28 (С-3) |
|-----|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1,0 | вода | 98,5±0,3→68,9±0,3 | 98,3±0,3→69,7±0,3 | 98,0±0,3→68,2±0,4 |
| 2,0 | вода | 98,6±0,2→80,9±0,4 | 98,5±0,3→80,1±0,3 | 98,2±0,4→80,1±0,3 |
| 3,0 | вода | 98,6±0,2→90,3±0,3 | 98,6±0,4→90,7±0,3 | 98,2±0,2→90,3±0,3 |

| | | | | |
|-----|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 3,7 | вода | 98,8±0,3→97,2±0,2 | 98,6±0,3→97,1±0,3 | 98,3±0,4→96,8±0,2 |
| 4,0 | вода | 98,8±0,2→97,8±0,2 | 98,7±0,4→97,7±0,2 | 98,4±0,3→97,1±0,2 |
| 4,3 | вода | 98,8±0,3→97,9±0,2 | 98,8±0,2→97,8±0,2 | 98,3±0,4→97,1±0,3 |
| 4,6 | вода | 98,8±0,2→97,9±0,1 | 98,7±0,3→97,8±0,2 | 98,3±0,2→97,0±0,3 |
| 5,0 | вода | 98,7±0,3→96,3±0,2 | 98,7±0,2→96,5±0,3 | 98,1±0,3→96,0±0,3 |
| 6,0 | вода | 98,6±0,2→89,9±0,3 | 98,7±0,3→89,0±0,4 | 98,1±0,3→88,4±0,3 |
| 7,0 | вода | 98,5±0,3→65,8±0,3 | 98,6±0,3→65,5±0,3 | 98,0±0,3→55,8±0,4 |
| 8,0 | вода | 98,3±0,3→45,8±0,4 | 98,5±0,3→45,5±0,5 | 98,0±0,2→35,8±0,5 |

Результаты показывают, что только значения pH, но не кислота, такая как HCl, HBr или лимонная кислота, которая образует соль с 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионатом, значительно влияет на стабильность соли 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионата.

Таблица 32: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-4), 2-(диметиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-5) и 2-(дибутиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-6) при разных значениях pH в 25% этаноле (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH) при 25°C в течение 28 дней.

| pH | растворитель | Чистота (%) в дни 0-28 (C-4) | Чистота (%) в дни 0-28 (C-5) | Чистота (%) в дни 0-28 (C-6) |
|-----|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1,0 | 25% этанол | 98,2±0,3→69,1±0,2 | 98,0±0,3→65,3±0,3 | 97,9±0,3→68,4±0,3 |
| 2,0 | 25% этанол | 98,3±0,3→80,8±0,4 | 98,2±0,4→77,4±0,3 | 98,0±0,3→79,2±0,4 |
| 3,0 | 25% этанол | 98,5±0,2→92,5±0,3 | 98,3±0,3→88,4±0,2 | 98,2±0,4→91,2±0,3 |
| 3,7 | 25% этанол | 98,6±0,3→97,2±0,4 | 98,5±0,4→95,7±0,3 | 98,3±0,3→96,9±0,2 |
| 4,0 | 25% этанол | 98,6±0,2→97,8±0,3 | 98,5±0,3→96,6±0,4 | 98,4±0,3→97,3±0,2 |
| 4,3 | 25% этанол | 98,7±0,3→97,7±0,2 | 98,6±0,3→96,8±0,3 | 98,4±0,3→97,3±0,3 |
| 4,6 | 25% этанол | 98,6±0,2→97,3±0,3 | 98,5±0,2→96,8±0,2 | 98,3±0,3→97,1±0,3 |
| 5,0 | 25% этанол | 98,5±0,3→94,3±0,2 | 98,5±0,3→93,1±0,4 | 98,3±0,3→94,5±0,3 |
| 6,0 | 25% этанол | 98,4±0,3→89,9±0,3 | 98,4±0,3→85,3±0,2 | 98,2±0,4→89,2±0,4 |
| 7,0 | 25% этанол | 98,2±0,3→52,8±0,4 | 98,2±0,3→47,1±0,3 | 98,0±0,3→51,5±0,3 |
| 8,0 | 25% этанол | 98,0±0,4→35,3±0,3 | 98,0±0,3→34,9±0,5 | 97,8±0,4→35,1±0,3 |

Результаты показывают, что размер R₁, R₂ и R аминокруппы не оказывает значительное влияние на стабильность аминокалкил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионата.

Таблица 33: Стабильность 7% раствора соли 2-пирролидинметил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-7), 4-пиперидинэтил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-8), 1-пирролидинэтил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-9) и 1-пиперидинэтил-(R,S)-2-(п-

изобутилфенил)пропионат.HCl (С-10) при разных значениях рН и температуры в 25% этаноле (рН устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH) при 25°C в течение 28 дней.

| рН | растворитель | Чистота (%) в дни 0-28 (С-7) | Чистота (%) в дни 0-28 (С-8) | Чистота (%) в дни 0-28 (С-9) | Чистота (%) в дни 0-28 (С-10) |
|-----|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | 25% этанол | 97,8±0,4→66,8±0,3 | 97,6±0,4→68,4±0,4 | 98,0±0,3→68,3±0,2 | 97,6±0,3→68,1±0,3 |
| 2,0 | 25% этанол | 98,1±0,3→86,0±0,4 | 98,0±0,3→87,3±0,3 | 98,2±0,4→87,7±0,3 | 97,9±0,4→87,0±0,3 |
| 3,0 | 25% этанол | 98,3±0,3→86,0±0,3 | 98,1±0,2→87,3±0,3 | 98,5±0,3→87,7±0,2 | 98,0±0,3→87,0±0,2 |
| 3,7 | 25% этанол | 98,5±0,2→94,3±0,3 | 98,3±0,3→95,0±0,2 | 98,6±0,4→95,5±0,3 | 98,2±0,3→95,1±0,3 |
| 4,0 | 25% этанол | 98,6±0,3→95,8±0,3 | 98,4±0,3→96,1±0,3 | 98,6±0,3→96,3±0,3 | 98,2±0,2→95,8±0,3 |
| 4,3 | 25% этанол | 98,5±0,3→96,5±0,4 | 98,4±0,2→96,3±0,3 | 98,7±0,2→96,4±0,2 | 98,3±0,3→95,9±0,2 |
| 4,6 | 25% этанол | 98,5±0,2→96,2±0,3 | 98,3±0,2→96,3±0,2 | 98,6±0,3→96,4±0,3 | 98,2±0,4→95,8±0,3 |
| 5,0 | 25% этанол | 98,4±0,3→89,3±0,2 | 98,3±0,4→89,7±0,3 | 98,5±0,4→88,6±0,3 | 98,2±0,3→88,5±0,4 |
| 6,0 | 25% этанол | 98,4±0,4→86,2±0,3 | 98,2±0,3→87,3±0,3 | 98,4±0,5→89,0±0,4 | 98,1±0,3→87,9±0,3 |
| 7,0 | 25% этанол | 98,2±0,3→48,0±0,3 | 97,9±0,3→48,3±0,4 | 98,1±0,5→48,1±0,3 | 97,8±0,3→47,8±0,3 |
| 8,0 | 25% этанол | 97,7±0,3→34,3±0,4 | 97,6±0,5→34,2±0,3 | 97,9±0,5→34,4±0,4 | 97,5±0,5→34,1±0,4 |

Результаты показывают, что размер R₁, R₂ и R аминокруппы не оказывает значительное влияние на стабильность аминоксил-*(R,S)*-2-(*p*-изобутилфенил)пропионата.

Таблица 34: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.малеиновая кислота (А-1), 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.бензойная кислота (А-2), 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.молочная кислота (А-3) и 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.валериановая кислота (А-4) при разных значениях рН в воде (рН устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH) при 25°C в течение 14 дней.

| рН | растворитель | Чистота (%) в | Чистота (%) в | Чистота (%) в | Чистота (%) в |
|----|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|----|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|

| | | дни 0-14 (А-1) | дни 0-14 (А-2) | дни 0-14 (А-3) | дни 0-14 (А-4) |
|-----|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1,0 | вода | 98,1±0,3→59,1 ±0,4 | 98,2±0,2→60,5 ±0,3 | 97,8±0,3→57,9 ±0,4 | 97,8±0,2→58,1 ±0,3 |
| 2,0 | вода | 98,2±0,3→78,8 ±0,3 | 98,4±0,2→79,7 ±0,4 | 98,0±0,2→77,0 ±0,4 | 98,1±0,2→77,3 ±0,2 |
| 3,0 | вода | 98,4±0,1→90,9 ±0,2 | 98,5±0,1→91,0 ±0,2 | 98,2±0,1→88,7 ±0,2 | 98,3±0,1→87,5 ±0,3 |
| 3,7 | вода | 98,5±0,1→94,0 ±0,3 | 98,6±0,1→94,1 ±0,2 | 98,2±0,2→93,1 ±0,3 | 98,4±0,1→93,2 ±0,3 |
| 4,0 | вода | 98,6±0,1→94,5 ±0,2 | 98,6±0,2→95,0 ±0,3 | 98,3±0,1→94,1 ±0,4 | 98,4±0,2→94,2 ±0,4 |
| 4,3 | вода | 98,5±0,2→94,6 ±0,3 | 98,7±0,2→95,0 ±0,4 | 98,2±0,1→94,4 ±0,2 | 98,5±0,1→94,7 ±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,5±0,3→94,3 ±0,2 | 98,6±0,3→94,4 ±0,3 | 98,2±0,3→94,1 ±0,2 | 98,4±0,3→94,0 ±0,2 |
| 5,0 | вода | 98,4±0,1→86,9 ±0,3 | 98,5±0,2→87,3 ±0,2 | 98,2±0,2→85,6 ±0,4 | 98,3±0,2→85,5 ±0,4 |
| 6,0 | вода | 98,3±0,2→78,9 ±0,3 | 98,4±0,3→78,3 ±0,3 | 98,0±0,1→78,3 ±0,3 | 98,2±0,2→77,3 ±0,3 |
| 7,0 | вода | 98,2±0,2→57,8 ±0,4 | 98,2±0,2→56,0 ±0,4 | 98,0±0,2→55,1 ±0,3 | 98,0±0,3→52,5 ±0,4 |
| 8,0 | вода | 98,0±0,3→16,1 ±0,4 | 98,0±0,3→17,7 ±0,4 | 97,8±0,2→15,0 ±0,4 | 97,9±0,2→15,2 ±0,4 |

Результаты показывают, что только значения рН, но не кислота, такая как малеиновая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, или валериановая кислота, которая образует соль с 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат, значительно влияет на стабильность соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилата.

Результаты также показывают, что только значения рН, но не кислота, такая как HCl, HBr, лимонная кислота, малеиновая кислота, бензойная кислота, или молочная кислота, которая образует протонированные аминогруппы, значительно влияет на стабильность раствора. Кроме того, размер групп у аминогруппы, таких как R₁, R₂ и R, не оказывает значительное влияние на стабильность.

3. Влияние температуры на стабильность

Таблица 35: Стабильность 5% раствора соли H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl с 1 экв. ацетата натрия (Т-1), H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl с 1 экв. ацетата натрия (Т-2) и H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl с

1 экв. ацетата натрия (Т-3) при разных температурах в 25% этаноле.

| | pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 30 (5°C) | Чистота (%) в день 30 (25°C) | Чистота (%) в день 30 (40°C) | Чистота (%) в день 30 (60°C) |
|-----|------|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Т-1 | 4,50 | 25% этанол | 98,7±0,2 | 98,5±0,3 | 97,7±0,2 | 71,6±0,2 | 32,4±0,4 |
| Т-2 | 4,51 | 25% этанол | 98,9±0,2 | 98,8±0,2 | 97,8±0,3 | 71,3±0,2 | 32,8±0,2 |
| Т-3 | 4,49 | 25% этанол | 99,1±0,1 | 98,9±0,2 | 97,9±0,3 | 71,9±0,2 | 33,2±0,3 |
| | pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 90 (5°C) | Чистота (%) в день 90 (25°C) | Чистота (%) в день 90 (40°C) | Чистота (%) в день 90 (60°C) |
| Т-1 | 4,50 | 25% этанол | 98,7±0,2 | 98,4±0,3 | 97,0±0,3 | 32,7±0,3 | 0 |
| Т-2 | 4,51 | 25% этанол | 98,9±0,2 | 98,5±0,3 | 97,0±0,2 | 33,6±0,2 | 0 |
| Т-3 | 4,49 | 25% этанол | 99,1±0,1 | 98,6±0,3 | 97,2±0,3 | 34,2±0,3 | 0 |
| | pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 180 (5°C) | Чистота (%) в день 180 (25°C) | Чистота (%) в день 180 (40°C) | Чистота (%) в день 180 (60°C) |
| Т-1 | 4,50 | 25% этанол | 98,7±0,2 | 97,8±0,3 | 95,1±0,3 | 12,2±0,3 | 0 |
| Т-2 | 4,51 | 25% этанол | 98,9±0,2 | 97,8±0,2 | 95,2±0,3 | 13,6±0,2 | 0 |
| Т-3 | 4,49 | 25% этанол | 99,1±0,1 | 97,9±0,2 | 95,2±0,3 | 13,5±0,3 | 0 |
| | pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 360 (5°C) | Чистота (%) в день 360 (25°C) | Чистота (%) в день 360 (40°C) | Чистота (%) в день 360 (60°C) |
| Т-1 | 4,50 | 25% этанол | 98,7±0,2 | 97,3±0,3 | 92,2±0,2 | 0 | 0 |
| Т-2 | 4,51 | 25% этанол | 98,9±0,2 | 97,4±0,3 | 92,3±0,3 | 0 | 0 |
| Т-3 | 4,49 | 25% этанол | 99,1±0,1 | 97,4±0,3 | 92,5±0,4 | 0 | 0 |

Растворы Н-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl (Т-1), Н-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl (Т-2) и Н-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl (Т-3) более стабильны при низкой температуре и могут храниться в течение более 1 года при 25°C и 5°C.

Таблица 36: Стабильность 7% раствора соли (R,S)-2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|----|--------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|------|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1,02 | вода | 98,6±0,2 | 93,8±0,2 | 72,2±0,2 | 18,1±0,3 | 0 |
| 2,09 | вода | 98,6±0,3 | 98,1±0,2 | 86,3±0,2 | 30,2±0,4 | 0 |
| 3,00 | вода | 98,7±0,2 | 98,4±0,2 | 96,3±0,2 | 56,7±0,2 | 7,9±0,2 |
| 3,68 | вода | 98,8±0,3 | 98,6±0,1 | 98,0±0,1 | 63,7±0,2 | 15,3±0,4 |
| 4,07 | вода | 98,7±0,4 | 98,7±0,1 | 98,3±0,2 | 72,5±0,3 | 21,5±0,3 |
| 4,35 | вода | 98,8±0,3 | 98,7±0,1 | 98,2±0,1 | 72,3±0,2 | 18,7±0,2 |
| 4,67 | вода | 98,8±0,3 | 98,7±0,1 | 98,2±0,2 | 58,5±0,2 | 10,6±0,2 |
| 4,95 | вода | 98,7±0,2 | 97,9±0,2 | 95,5±0,3 | 50,6±0,2 | 3,1±0,3 |
| 5,98 | вода | 98,8±0,3 | 96,1±0,2 | 90,7±0,3 | 30,3±0,3 | 0 |
| 6,98 | вода | 98,±50,2 | 90,9±0,2 | 70,8±0,2 | 19,9±0,3 | 0 |
| 8,01 | вода | 98,3±0,3 | 81,9±0,2 | 58,8±0,2 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 37: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота | Чистота | Чистота | Чистота | Чистота |
|------|--------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | (%) в день 0 | (%) в день 21 (5°C) | (%) в день 21 (25°C) | (%) в день 21 (40°C) | (%) в день 21 (60°C) |
| 1,02 | вода | 98,0±0,4 | 93,7±0,3 | 73,0±0,4 | 18,6±0,4 | 0 |
| 2,09 | вода | 98,2±0,4 | 97,6±0,4 | 86,1±0,3 | 30,4±0,3 | 0 |
| 3,00 | вода | 98,5±0,3 | 98,0±0,4 | 96,5±0,4 | 56,3±0,4 | 8,8±0,3 |
| 3,68 | вода | 98,5±0,2 | 98,4±0,3 | 98,1±0,4 | 64,3±0,4 | 16,4±0,4 |
| 4,07 | вода | 98,6±0,3 | 98,5±0,3 | 98,2±0,2 | 72,7±0,3 | 22,6±0,4 |
| 4,35 | вода | 98,6±0,2 | 98,6±0,4 | 98,2±0,3 | 72,6±0,3 | 18,8±0,2 |
| 4,67 | вода | 98,5±0,1 | 98,5±0,4 | 98,1±0,4 | 58,2±0,4 | 10,3±0,3 |
| 4,95 | вода | 98,5±0,3 | 97,5±0,4 | 95,4±0,4 | 50,2±0,4 | 3,9±0,3 |
| 5,98 | вода | 98,4±0,3 | 96,1±0,3 | 90,7±0,3 | 29,9±0,2 | 0 |
| 6,98 | вода | 98,3±0,4 | 90,7±0,4 | 78,6±0,4 | 19,7±0,4 | 0 |
| 8,01 | вода | 98,0±0,4 | 81,6±0,5 | 52,5±0,5 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 38: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-(R)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH

устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|------|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,02 | вода | 97,8±0,4 | 93,1±0,3 | 70,7±0,4 | 18,5±0,3 | 0 |
| 2,09 | вода | 98,0±0,4 | 97,0±0,4 | 86,0±0,4 | 30,6±0,4 | 0 |
| 3,01 | вода | 98,1±0,3 | 97,8±0,4 | 96,1±0,3 | 56,1±0,4 | 8,4±0,3 |
| 3,68 | вода | 98,2±0,2 | 98,1±0,3 | 97,7±0,3 | 64,1±0,5 | 16,0±0,4 |
| 4,07 | вода | 98,2±0,3 | 98,0±0,4 | 97,8±0,4 | 72,6±0,4 | 22,7±0,4 |
| 4,35 | вода | 98,3±0,2 | 98,1±0,4 | 97,8±0,3 | 72,6±0,5 | 18,3±0,3 |
| 4,67 | вода | 98,2±0,3 | 98,1±0,2 | 97,5±0,4 | 58,3±0,4 | 10,4±0,5 |
| 4,96 | вода | 98,1±0,3 | 97,0±0,4 | 95,1±0,4 | 50,5±0,5 | 4,0±0,3 |
| 5,98 | вода | 98,0±0,4 | 95,8±0,4 | 90,2±0,4 | 29,9±0,4 | 0 |
| 6,99 | вода | 97,9±0,4 | 90,0±0,5 | 77,1±0,4 | 19,9±0,4 | 0 |
| 8,01 | вода | 97,6±0,5 | 81,1±0,5 | 52,3±0,4 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-(R)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6, и нет значительного различия для (R,S)- и (R)-изомера.

Таблица 39: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-2-(2,4-дихлорфенокси)бензоацетат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 97,9±0,3 | 91,3±0,3 | 67,3±0,3 | 15,1±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,0±0,2 | 95,1±0,3 | 82,1±0,3 | 27,0±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,3±0,2 | 97,0±0,2 | 93,5±0,2 | 48,3±0,3 | 0 |
| 3,7 | вода | 98,4±0,1 | 97,6±0,2 | 96,9±0,3 | 57,2±0,2 | 13,3±0,5 |
| 4,0 | вода | 98,5±0,1 | 98,0±0,1 | 97,0±0,2 | 68,1±0,3 | 18,2±0,3 |
| 4,3 | вода | 98,5±0,2 | 98,0±0,1 | 97,0±0,3 | 68,1±0,3 | 17,2±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,6±0,1 | 98,1±0,2 | 96,1±0,2 | 54,5±0,2 | 14,3±0,3 |
| 5,0 | вода | 98,4±0,2 | 96,9±0,2 | 93,1±0,3 | 40,8±0,3 | 1,2±0,2 |
| 6,0 | вода | 98,2±0,2 | 95,0±0,2 | 86,7±0,2 | 27,8±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 98,0±0,3 | 90,0±0,3 | 59,3±0,3 | 11,0±0,4 | 0 |
| 8,0 | вода | 97,8±0,3 | 78,3±0,3 | 47,1±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что 2-(диэтиламино)этил-2-(2,4-дихлорфенокси)бензоацетат.HCl нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 40: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 98,2±0,3 | 94,0±0,3 | 72,0±0,3 | 18,5±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,3±0,3 | 97,8±0,2 | 86,1±0,3 | 30,1±0,4 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,4±0,2 | 98,0±0,2 | 96,0±0,2 | 56,5±0,3 | 8,7±0,3 |
| 3,7 | вода | 98,5±0,3 | 98,2±0,1 | 97,5±0,1 | 64,5±0,3 | 16,2±0,3 |
| 4,0 | вода | 98,5±0,2 | 98,3±0,1 | 97,7±0,2 | 72,3±0,3 | 22,4±0,3 |
| 4,3 | вода | 98,5±0,3 | 98,3±0,1 | 97,8±0,1 | 72,2±0,3 | 18,3±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,4±0,2 | 98,3±0,1 | 97,7±0,1 | 58,1±0,4 | 10,4±0,3 |
| 5,0 | вода | 98,5±0,3 | 97,6±0,2 | 96,7±0,2 | 50,1±0,3 | 3,0±0,3 |
| 6,0 | вода | 98,3±0,3 | 95,4±0,2 | 90,5±0,3 | 29,7±0,4 | 0 |
| 7,0 | вода | 98,1±0,4 | 89,7±0,3 | 75,1±0,3 | 19,8±0,3 | 0 |
| 8,0 | вода | 98,0±0,4 | 81,9±0,3 | 52,8±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 41: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 98,1±0,3 | 92,3±0,3 | 69,0±0,3 | 15,3±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,3±0,4 | 95,9±0,3 | 83,1±0,3 | 27,5±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,5±0,2 | 97,3±0,3 | 94,5±0,2 | 49,3±0,3 | 0 |
| 3,7 | вода | 98,5±0,2 | 97,7±0,2 | 97,3±0,3 | 57,9±0,2 | 16,3±0,5 |
| 4,0 | вода | 98,7±0,1 | 98,1±0,3 | 97,5±0,2 | 68,7±0,3 | 19,6±0,3 |
| 4,3 | вода | 98,8±0,2 | 98,3±0,3 | 97,3±0,3 | 70,1±0,3 | 17,7±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,7±0,1 | 98,2±0,2 | 96,4±0,2 | 56,3±0,2 | 15,3±0,3 |

| | | | | | | |
|-----|------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 5,0 | вода | 98,6±0,3 | 97,0±0,2 | 94,1±0,3 | 42,8±0,3 | 1,9±0,2 |
| 6,0 | вода | 98,5±0,4 | 95,3±0,3 | 87,8±0,2 | 27,6±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 98,4±0,3 | 90,2±0,3 | 59,9±0,3 | 11,4±0,4 | 0 |
| 8,0 | вода | 98,0±0,5 | 79,3±0,4 | 47,6±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.НСl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и рН меньше 3 или больше 6.

Таблица 42: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1Н-инден-3-ацетат.НСl при разных значениях рН и температуры в воде (рН устанавливали с помощью 3 н. НСl или 3 н. NaOH).

| рН | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 97,2±0,3 | 91,1±0,4 | 67,5±0,4 | 10,4±0,4 | 0 |
| 2,0 | вода | 97,3±0,3 | 94,7±0,3 | 81,1±0,3 | 23,6±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 97,6±0,2 | 96,3±0,2 | 92,2±0,2 | 45,7±0,3 | 0 |
| 3,7 | вода | 97,6±0,2 | 97,3±0,2 | 96,8±0,2 | 55,5±0,2 | 13,5±0,3 |
| 4,0 | вода | 97,9±0,1 | 97,4±0,1 | 96,9±0,1 | 60,3±0,2 | 19,7±0,3 |
| 4,3 | вода | 97,7±0,2 | 97,3±0,1 | 96,7±0,1 | 63,1±0,1 | 16,8±0,2 |
| 4,6 | вода | 97,8±0,1 | 97,3±0,2 | 95,9±0,2 | 57,3±0,2 | 15,5±0,3 |
| 5,0 | вода | 97,7±0,3 | 96,1±0,2 | 93,9±0,3 | 38,9±0,3 | 1,5±0,3 |
| 6,0 | вода | 97,5±0,3 | 94,4±0,3 | 88,9±0,2 | 21,6±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 97,3±0,3 | 89,0±0,3 | 59,8±0,3 | 5,4±0,3 | 0 |
| 8,0 | вода | 96,9±0,4 | 77,1±0,3 | 44,5±0,4 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1Н-инден-3-ацетат.НСl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и рН меньше 3 или больше 6.

Таблица 43: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.НСl при разных значениях рН и температуры в воде (рН устанавливали с помощью 3 н. НСl или 3 н. NaOH).

| рН | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 97,4±0,4 | 90,3±0,3 | 65,5±0,3 | 9,4±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 97,6±0,3 | 93,5±0,3 | 78,1±0,3 | 20,6±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 97,8±0,2 | 95,3±0,3 | 91,2±0,2 | 41,7±0,2 | 0 |

| | | 0 | 21 (5°C) | 21 (25°C) | 21 (40°C) | 21 (60°C) |
|-----|------|----------|-----------|------------|------------|------------|
| 1,0 | вода | 98,5±0,3 | 90,9±0,3 | 66,5±0,3 | 9,9±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,7±0,2 | 93,9±0,2 | 78,9±0,3 | 21,6±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,8±0,2 | 96,8±0,2 | 92,3±0,2 | 42,3±0,2 | 0 |
| 3,7 | вода | 98,9±0,2 | 98,5±0,2 | 96,6±0,2 | 57,6±0,2 | 10,5±0,3 |
| 4,0 | вода | 99,1±0,1 | 98,6±0,1 | 96,7±0,2 | 60,2±0,2 | 25,2±0,2 |
| 4,3 | вода | 99,1±0,1 | 98,7±0,2 | 95,4±0,1 | 60,8±0,1 | 26,8±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,9±0,1 | 98,5±0,1 | 95,8±0,1 | 55,9±0,1 | 15,5±0,1 |
| 5,0 | вода | 98,8±0,2 | 96,9±0,2 | 92,8±0,2 | 37,3±0,2 | 4,6±0,3 |
| 6,0 | вода | 98,6±0,2 | 94,7±0,2 | 79,9±0,3 | 21,5±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 98,5±0,3 | 90,3±0,3 | 60,7±0,3 | 7,7±0,2 | 0 |
| 8,0 | вода | 98,3±0,3 | 78,4±0,3 | 44,8±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 46: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетоксиацетат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота | Чистота | Чистота | Чистота | Чистота |
|-----|--------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | (%) в день 0 | (%) в день 21 (5°C) | (%) в день 21 (25°C) | (%) в день 21 (40°C) | (%) в день 21 (60°C) |
| 1,0 | вода | 98,1±0,3 | 91,9±0,3 | 67,3±0,3 | 15,6±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,3±0,3 | 95,7±0,2 | 82,2±0,2 | 26,7±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,5±0,2 | 98,0±0,2 | 93,0±0,2 | 47,7±0,3 | 0 |
| 3,7 | вода | 98,7±0,1 | 98,2±0,1 | 97,1±0,1 | 57,6±0,2 | 13,9±0,3 |
| 4,0 | вода | 98,7±0,1 | 98,4±0,1 | 97,4±0,2 | 68,7±0,3 | 19,2±0,3 |
| 4,3 | вода | 98,8±0,2 | 98,5±0,1 | 97,5±0,1 | 68,6±0,3 | 17,9±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,8±0,2 | 98,4±0,2 | 96,5±0,2 | 53,7±0,2 | 14,8±0,3 |
| 5,0 | вода | 98,6±0,2 | 97,1±0,2 | 93,8±0,2 | 39,8±0,3 | 3,2±0,2 |
| 6,0 | вода | 98,4±0,2 | 95,8±0,2 | 86,9±0,2 | 28,8±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 98,1±0,2 | 90,2±0,3 | 59,7±0,3 | 11,2±0,4 | 0 |
| 8,0 | вода | 97,7±0,3 | 78,5±0,2 | 47,9±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетоксиацетат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 47: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 97,5±0,3 | 89,9±0,3 | 63,5±0,3 | 9,1±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 97,7±0,2 | 93,0±0,2 | 77,8±0,3 | 19,6±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 97,8±0,2 | 96,8±0,2 | 91,3±0,2 | 40,4±0,2 | 0 |
| 3,7 | вода | 97,9±0,1 | 97,5±0,1 | 95,6±0,2 | 55,6±0,2 | 8,5±0,2 |
| 4,0 | вода | 98,1±0,1 | 97,6±0,1 | 95,7±0,1 | 57,2±0,2 | 23,2±0,2 |
| 4,3 | вода | 98,1±0,1 | 97,7±0,2 | 95,5±0,1 | 58,8±0,3 | 25,8±0,2 |
| 4,6 | вода | 97,9±0,1 | 97,6±0,1 | 95,1±0,1 | 54,7±0,2 | 16,5±0,2 |
| 5,0 | вода | 97,8±0,2 | 95,9±0,2 | 91,8±0,2 | 36,1±0,2 | 4,2±0,2 |
| 6,0 | вода | 97,6±0,3 | 93,7±0,2 | 78,9±0,2 | 18,5±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 97,5±0,3 | 89,3±0,2 | 59,7±0,3 | 7,1±0,3 | 0 |
| 8,0 | вода | 97,4±0,4 | 77,5±0,3 | 39,8±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 48: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 98,1±0,3 | 92,9±0,3 | 69,2±0,3 | 11,3±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,2±0,3 | 96,1±0,3 | 83,0±0,3 | 20,5±0,3 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,3±0,2 | 97,5±0,2 | 94,0±0,3 | 45,3±0,2 | 0 |
| 3,7 | вода | 98,5±0,1 | 97,6±0,2 | 96,6±0,2 | 51,9±0,2 | 11,3±0,3 |
| 4,0 | вода | 98,6±0,1 | 98,0±0,1 | 96,7±0,2 | 62,7±0,2 | 18,6±0,2 |
| 4,3 | вода | 98,6±0,1 | 98,0±0,1 | 96,7±0,1 | 63,1±0,2 | 17,7±0,2 |
| 4,6 | вода | 98,6±0,1 | 98,0±0,1 | 96,6±0,1 | 50,3±0,2 | 12,3±0,2 |
| 5,0 | вода | 98,4±0,2 | 97,1±0,2 | 92,9±0,2 | 39,8±0,2 | 2,9±0,2 |
| 6,0 | вода | 98,2±0,2 | 94,8±0,2 | 86,8±0,2 | 20,6±0,3 | 0 |

| | | | | | | |
|-----|------|----------|----------|----------|---------|---|
| 7,0 | вода | 98,0±0,2 | 89,1±0,3 | 60,9±0,2 | 7,4±0,3 | 0 |
| 8,0 | вода | 97,7±0,3 | 78,7±0,3 | 47,9±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 49: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 21 (5°C) | Чистота (%) в день 21 (25°C) | Чистота (%) в день 21 (40°C) | Чистота (%) в день 21 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 98,2±0,3 | 90,1±0,3 | 59,9±0,3 | 7,9±0,3 | 0 |
| 2,0 | вода | 98,4±0,3 | 93,0±0,2 | 74,8±0,2 | 17,6±0,2 | 0 |
| 3,0 | вода | 98,6±0,1 | 96,9±0,2 | 88,9±0,2 | 36,4±0,2 | 0 |
| 3,7 | вода | 98,7±0,2 | 97,8±0,1 | 94,5±0,2 | 50,6±0,2 | 7,3±0,3 |
| 4,0 | вода | 98,8±0,1 | 97,9±0,1 | 95,1±0,1 | 53,2±0,2 | 20,2±0,2 |
| 4,3 | вода | 98,8±0,2 | 97,9±0,2 | 95,2±0,2 | 54,8±0,1 | 21,8±0,3 |
| 4,6 | вода | 98,7±0,1 | 97,8±0,2 | 95,0±0,1 | 54,7±0,2 | 15,5±0,3 |
| 5,0 | вода | 98,6±0,3 | 96,3±0,2 | 89,8±0,1 | 30,1±0,2 | 3,2±0,2 |
| 6,0 | вода | 98,4±0,2 | 93,4±0,2 | 73,9±0,2 | 16,5±0,2 | 0 |
| 7,0 | вода | 98,2±0,3 | 89,2±0,3 | 59,7±0,2 | 7,1±0,3 | 0 |
| 8,0 | вода | 98,0±0,3 | 77,1±0,3 | 40,8±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 50: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 14 (5°C) | Чистота (%) в день 14 (25°C) | Чистота (%) в день 14 (40°C) | Чистота (%) в день 14 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | вода | 99,1 | 90,2 | 61,2 | 0 | 0 |
| 2,0 | вода | 99,1 | 95,8 | 82,7 | 0 | 0 |
| 3,0 | вода | 99,1 | 97,5 | 87,7 | 2,3 | 0 |
| 3,7 | вода | 99,1 | 98,2 | 95,5 | 14,1 | 0 |
| 4,0 | вода | 99,1 | 98,4 | 95,9 | 14,3 | 0 |

| | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|---|
| 4,3 | вода | 99,1 | 98,4 | 95,8 | 12,8 | 0 |
| 4,6 | вода | 99,1 | 98,3 | 95,6 | 3,4 | 0 |
| 5,0 | вода | 99,1 | 97,0 | 91,0 | 0,9 | 0 |
| 6,0 | вода | 99,1 | 91,6 | 84,1 | 0 | 0 |
| 7,0 | вода | 99,1 | 87,3 | 60,3 | 0 | 0 |
| 8,0 | вода | 99,1 | 57,3 | 21,2 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Результаты показывают, что растворы более стабильны при более низкой температуре и их следует хранить при температурах не выше 25°C, предпочтительно 2-8°C.

4. Влияние растворителя на стабильность

Таблица 51: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl при разных значениях pH и температуры в воде (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота | Чистота | Чистота | Чистота | Чистота |
|-----|--------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | (%) в день 0 | (%) в день 14 (5°C) | (%) в день 14 (25°C) | (%) в день 14 (40°C) | (%) в день 14 (60°C) |
| 1,0 | вода | 99,1±0,3 | 90,8±0,3 | 62,2±0,4 | 0 | 0 |
| 2,0 | вода | 99,3±0,2 | 96,3±0,2 | 83,3±0,3 | 0 | 0 |
| 3,0 | вода | 99,5±0,2 | 98,1±0,1 | 88,5±0,2 | 2,5±0,2 | 0 |
| 3,7 | вода | 99,5±0,1 | 98,7±0,1 | 96,1±0,1 | 14,5±0,3 | 0 |
| 4,0 | вода | 99,6±0,1 | 98,8±0,1 | 96,6±0,2 | 14,5±0,3 | 0 |
| 4,3 | вода | 99,7±0,1 | 98,9±0,1 | 96,6±0,1 | 12,9±0,2 | 0 |
| 4,6 | вода | 99,5±0,2 | 98,5±0,2 | 96,5±0,2 | 3,6±0,2 | 0 |
| 5,0 | вода | 99,5±0,1 | 97,3±0,1 | 92,5±0,2 | 1,0 | 0 |
| 6,0 | вода | 99,4±0,3 | 92,1±0,2 | 84,7±0,3 | 0 | 0 |
| 7,0 | вода | 99,2±0,3 | 87,9±0,3 | 59,8±0,3 | 0 | 0 |
| 8,0 | вода | 99,0±0,3 | 57,9±0,3 | 21,7±0,4 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что раствор соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl в воде нестабилен при температуре выше 40°C и pH меньше 3 или больше 6.

Таблица 52: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.HCl при разных значениях pH и температуры в 15% этаноле (pH устанавливали с помощью 3 н. HCl или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 14 (5°C) | Чистота (%) в день 14 (25°C) | Чистота (%) в день 14 (40°C) | Чистота (%) в день 14 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | 15% этанол | 99,1±0,2 | 92,1±0,3 | 62,7±0,3 | 0 | 0 |
| 2,0 | 15% этанол | 99,4±0,2 | 96,5±0,2 | 83,8±0,3 | 0 | 0 |
| 3,0 | 15% этанол | 99,5±0,1 | 98,3±0,3 | 88,8±0,2 | 2,9±0,3 | 0 |
| 3,7 | 15% этанол | 99,6±0,1 | 98,9±0,2 | 96,2±0,3 | 15,2±0,3 | 0 |
| 4,0 | 15% этанол | 99,7±0,2 | 98,9±0,1 | 96,7±0,2 | 15,7±0,3 | 0 |
| 4,3 | 15% этанол | 99,7±0,1 | 98,9±0,1 | 96,7±0,1 | 13,6±0,3 | 0 |
| 4,6 | 15% этанол | 99,6±0,2 | 98,6±0,2 | 96,5±0,2 | 4,1±0,3 | 0 |
| 5,0 | 15% этанол | 99,5±0,2 | 97,4±0,2 | 92,9±0,2 | 1,3±0,3 | 0 |
| 6,0 | 15% этанол | 99,4±0,2 | 92,3±0,3 | 84,9±0,3 | 0 | 0 |
| 7,0 | 15% этанол | 99,2±0,1 | 87,9±0,3 | 60,2±0,3 | 0 | 0 |
| 8,0 | 15% этанол | 99,1±0,2 | 58,7±0,4 | 22,7±0,3 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что растворитель (15% этанол) не оказывает значительное влияние на стабильность раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НСІ, но иногда немного улучшает стабильность. Поскольку 15% этанол может подавлять рост бактерий, он является хорошим выбором для применения 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НСІ в медицине.

Таблица 53: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НСІ при разных значениях рН и температуры в 25% этаноле (рН устанавливали с помощью 3 н. НСІ или 3 н. NaOH).

| pH | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 14 (5°C) | Чистота (%) в день 14 (25°C) | Чистота (%) в день 14 (40°C) | Чистота (%) в день 14 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1,0 | 25% этанол | 99,1±0,3 | 92,3±0,3 | 63,5±0,3 | 0 | 0 |
| 2,0 | 25% этанол | 99,4±0,3 | 96,9±0,3 | 84,2±0,3 | 0 | 0 |
| 3,0 | 25% этанол | 99,5±0,2 | 98,5±0,2 | 88,9±0,2 | 2,9±0,2 | 0 |
| 3,7 | 25% этанол | 99,6±0,1 | 99,1±0,2 | 96,3±0,2 | 15,1±0,3 | 0 |
| 4,0 | 25% этанол | 99,8±0,1 | 99,1±0,1 | 96,9±0,1 | 15,2±0,3 | 0 |
| 4,3 | 25% этанол | 99,7±0,2 | 99,1±0,2 | 96,8±0,2 | 13,8±0,3 | 0 |
| 4,6 | 25% этанол | 99,7±0,2 | 98,8±0,1 | 96,5±0,2 | 4,2±0,1 | 0 |
| 5,0 | 25% этанол | 99,6±0,2 | 98,0±0,2 | 92,8±0,2 | 1,6±0,1 | 0 |
| 6,0 | 25% этанол | 99,5±0,3 | 92,7±0,2 | 85,0±0,3 | 0 | 0 |
| 7,0 | 25% этанол | 99,4±0,3 | 88,0±0,3 | 61,2±0,3 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|-----|------------|----------|----------|----------|---|---|
| 8,0 | 25% этанол | 99,1±0,3 | 59,8±0,3 | 23,1±0,3 | 0 | 0 |
|-----|------------|----------|----------|----------|---|---|

Результаты показывают, что растворитель (25% этанол) не оказывает значительное влияние на стабильность раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НCl.

Таблица 54: Стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НCl при разных значениях рН и температуры в 50% этаноле (рН устанавливали с помощью 3 н. НCl или 3 н. NaOH).

| рН | растворитель | Чистота (%) в день 0 | Чистота (%) в день 14 (5°C) | Чистота (%) в день 14 (25°C) | Чистота (%) в день 14 (40°C) | Чистота (%) в день 14 (60°C) |
|-----|--------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1,0 | 50% этанол | 99,2±0,3 | 92,4±0,3 | 63,8±0,4 | 0 | 0 |
| 2,0 | 50% этанол | 99,5±0,2 | 96,9±0,3 | 84,7±0,3 | 0 | 0 |
| 3,0 | 50% этанол | 99,6±0,3 | 98,6±0,3 | 89,5±0,3 | 3,2±0,3 | 0 |
| 3,7 | 50% этанол | 99,7±0,2 | 99,1±0,3 | 96,6±0,2 | 16,9±0,3 | 0 |
| 4,0 | 50% этанол | 99,8±0,2 | 99,2±0,3 | 97,2±0,3 | 16,8±0,4 | 0 |
| 4,3 | 50% этанол | 99,7±0,2 | 99,1±0,2 | 97,2±0,2 | 14,9±0,3 | 0 |
| 4,6 | 50% этанол | 99,7±0,3 | 99,0±0,3 | 96,9±0,3 | 4,9±0,3 | 0 |
| 5,0 | 50% этанол | 99,6±0,2 | 98,2±0,3 | 93,1±0,3 | 2,3±0,2 | 0 |
| 6,0 | 50% этанол | 99,5±0,3 | 92,9±0,4 | 85,5±0,3 | 0 | 0 |
| 7,0 | 50% этанол | 99,4±0,3 | 88,2±0,3 | 61,9±0,4 | 0 | 0 |
| 8,0 | 50% этанол | 99,2±0,3 | 60,3±0,4 | 23,9±0,4 | 0 | 0 |

Результаты показывают, что растворитель (50% этанол) не оказывает значительное влияние на стабильность соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НCl.

Из таблиц 51-54 можно видеть, что количество этанола не оказывает значительное влияние на стабильность 7% раствора соли 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НCl. По сравнению с чистой водой в качестве растворителя, растворители с разными концентрациями этанола делают растворы немного более стабильными. Концентрация этанола может равняться 0-70% об./об., предпочтительно 10-35% об./об., более предпочтительно 15-25% об./об. Например, водный раствор, содержащий 15% этанола, который может подавлять рост бактерий, является хорошим выбором для применения в медицине.

Эксперименты с другими растворителями, такими как водный раствор с разными концентрациями ацетона или DMSO, также привел к аналогичным результатам, т. е. растворитель не оказывает значительное влияние на стабильность раствора.

Другие HPDs также обладают очень сходным поведением. Другими HPDs являются, например:

HPDs пептидов, таких как H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl, H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-

$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$, $\text{H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ и $\text{H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$;

и другие HPDs, такие как 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-2-(п-изобутилфенил)пропионат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1H-инден-3-ацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1H-пиррол-2-ацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1H-пиррол-2-ацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетоксиацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат. HCl , 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират. HCl , 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират. HCl и 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат. HCl .

Следует понимать, что указанный выше общий, предпочтительный или более предпочтительный признак(и) в одном объекте настоящего изобретения можно объединить с другим предпочтительным или более предпочтительным признаком (признаками) в другом объекте настоящего изобретения. Например, концентрация HPD в восстановленном растворе равна 3-10%, pH равен 3-5 и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой 15-35% этанол в чистой воде.

5. Стабильность чистых HPDs

Таблица 55: Стабильность соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg}(\text{NO}_2)\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (Т-1), $\text{H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg}(\text{NO}_2)\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (Т-2) и $\text{H-Val-Pro-Asp}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]\text{-Pro-Arg}(\text{NO}_2)\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (Т-3) при $25^\circ\text{C}/\text{RH}60\%$

| Время | День 0 | 3 месяца | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев | 18 месяцев | 24 месяца |
|---------------|----------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|
| Чистота (Т-1) | 98,7±0,2 | 98,8±0,2 | 98,6±0,2 | 98,5±0,2 | 98,4±0,3 | 98,2±0,3 | 98,2±0,2 |
| Чистота (Т-2) | 98,9±0,1 | 98,9±0,3 | 98,6±0,2 | 98,6±0,3 | 98,5±0,2 | 98,5±0,2 | 98,4±0,2 |
| Чистота (Т-3) | 99,1±0,2 | 99,0±0,2 | 99,0±0,2 | 98,8±0,2 | 98,7±0,0 | 98,6±0,0 | 98,5±0,2 |

Результаты показывают, что чистый порошок соли $\text{H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg}(\text{NO}_2)\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (Т-1), $\text{H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg}(\text{NO}_2)\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (Т-2) и $\text{H-Val-Pro-Asp}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]\text{-Pro-Arg}(\text{NO}_2)\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (Т-3) является очень стабильным и может храниться в течение лет при комнатной температуре.

Таблица 56: Стабильность соли $\text{H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (U-1) и $\text{H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH}(\text{CH}_3)_2.\text{HCl}$ (U-2) при $25^\circ\text{C}/\text{RH}60\%$

| Время | День 0 | 3 месяца | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 |
|-------|--------|----------|---|---|----|----|----|
|-------|--------|----------|---|---|----|----|----|

| | | | месяцев | месяцев | месяцев | месяцев | месяца |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Чистота (U-1) | 98,5±0,2 | 98,5±0,2 | 98,4±0,2 | 98,3±0,2 | 98,2±0,3 | 98,2±0,3 | 98,0±0,2 |
| Чистота (U-2) | 98,9±0,1 | 98,9±0,3 | 98,6±0,2 | 98,6±0,3 | 98,5±0,2 | 98,5±0,2 | 98,4±0,2 |

Результаты показывают, что чистый порошок соли Н-Тур-Gly-Gly-Phe-Leu-ОСН(СН₃)₂.НСl (U-1) и Н-Тур-Gly-Gly-Phe-Met-ОСН(СН₃)₂.НСl (U-2) является очень стабильным и может храниться в течение лет при комнатной температуре.

Таблица 57: Стабильность соли 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-1-1), 2-(диэтиламино)этил-(S)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-1-2), 2-(диэтиламино)этил-(R)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-1-3), 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НВг (А-1-4), 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.лимонная кислота (А-1-5), 2-(диметиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-2), 2-(дибутиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-3), 2-(дигексиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-4), 2-(ди-3-гексениламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-5), 2-(ди-3-гексиниламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-6) и 2-(ди-2-(2-метоксиэтокси)этиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl (А-7) при 25°С/RH60%

| Время | День 0 | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев | 18 месяцев | 24 месяца |
|-----------------|----------|----------|-----------|------------|------------|-----------|
| Чистота (А-1-1) | 98,8±0,2 | 98,6±0,1 | 98,8±0,1 | 98,5±0,2 | 98,3±0,2 | 98,2±0,2 |
| Чистота (А-1-2) | 98,6±0,3 | 98,5±0,3 | 98,4±0,2 | 98,3±0,2 | 98,2±0,2 | 98,0±0,1 |
| Чистота (А-1-3) | 98,5±0,2 | 98,4±0,2 | 98,5±0,2 | 98,2±0,1 | 98,1±0,2 | 97,9±0,2 |
| Чистота (А-1-4) | 98,6±0,3 | 98,9±0,1 | 98,6±0,4 | 98,4±0,2 | 98,2±0,1 | 98,0±0,4 |
| Чистота (А-1-5) | 99,0±0,2 | 99,0±0,4 | 98,9±0,1 | 98,7±0,2 | 98,4±0,2 | 98,2±0,2 |
| Чистота (А-2) | 98,5±0,2 | 98,4±0,1 | 98,2±0,2 | 97,9±0,1 | 97,6±0,2 | 97,1±0,2 |
| Чистота (А-3) | 98,3±0,1 | 98,4±0,2 | 98,2±0,2 | 97,9±0,2 | 97,3±0,1 | 96,8±0,2 |
| Чистота (А-4) | 98,6±0,2 | 98,5±0,1 | 98,6±0,1 | 98,0±0,2 | 97,9±0,2 | 97,2±0,1 |
| Чистота (А-7) | 98,5±0,3 | 98,3±0,3 | 98,4±0,2 | 97,9±0,1 | 97,6±0,2 | 97,1±0,2 |

| | | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 5) | | | | | | |
| Чистота (А-6) | 98,3±0,2 | 98,5±0,2 | 98,0±0,1 | 97,8±0,2 | 97,4±0,2 | 97,1±0,2 |
| Чистота (А-7) | 98,1±0,2 | 98,0±0,1 | 98,2±0,2 | 97,4±0,2 | 97,1±0,2 | 96,7±0,1 |

Твердая соль 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НА очень стабильна и может храниться в течение более 2 лет при комнатной температуре. Размер и форма алкильной группы аминогруппы и А⁻ не оказывает значительное влияние на стабильность. Сухие лекарственные вещества могут храниться в течение 2 лет или более при 25°С без значительных изменений.

Таблица 58: Стабильность соли 2-(диэтиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-1-1), 2-(диэтиламино)этил-(S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-1-2), 2-(диэтиламино)этил-(R)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-1-3), 2-(диэтиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НВг (В-1-4), 2-(диэтиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.лимонная кислота (В-1-5), 2-(диметиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-2), 2-(дибутиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-3), 2-(дигексиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-4), 2-(ди-3-гексениламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-5), 2-(ди-3-гексиниламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-6) и 2-(ди-2-(2-метоксиэтокси)этиламино)этил-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСI (В-7) при 25°С/RH60%

| Время | День 0 | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев | 18 месяцев | 24 месяца |
|-----------------|----------|----------|-----------|------------|------------|-----------|
| Чистота (В-1-1) | 98,5±0,2 | 98,4±0,1 | 98,1±0,1 | 98,2±0,1 | 98,1±0,1 | 98,0±0,1 |
| Чистота (В-1-2) | 98,7±0,2 | 98,6±0,1 | 98,5±0,2 | 98,4±0,2 | 98,3±0,1 | 98,2±0,1 |
| Чистота (В-1-3) | 98,4±0,1 | 98,3±0,1 | 98,3±0,1 | 98,2±0,1 | 98,1 ±0,2 | 98,0±0,1 |
| Чистота (В-1-4) | 98,6±0,2 | 98,5±0,1 | 98,4±0,1 | 98,3±0,1 | 98,1±0,1 | 97,9±0,1 |
| Чистота (В-1-5) | 98,3±0,2 | 98,2±0,1 | 98,2±0,1 | 98,1±0,1 | 98,0±0,1 | 97,9±0,1 |
| Чистота (В-2) | 98,1±0,3 | 98,0±0,1 | 97,9±0,1 | 98,0±0,1 | 97,6±0,1 | 97,4±0,2 |
| Чистота | 98,3±0,2 | 98,3±0,1 | 98,1±0,1 | 98,2±0,1 | 97,6±0,1 | 97,5±0,1 |

| | | | | | | |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| (В-3) | | | | | | |
| Чистота | 98,0±0,2 | 98,0±0,1 | 97,9±0,1 | 97,8±0,1 | 97,5±0,3 | 97,2±0,1 |
| (В-4) | | | | | | |
| Чистота | 98,2±0,3 | 98,1±0,1 | 98,1±0,1 | 98,1±0,1 | 97,8±0,1 | 97,7±0,2 |
| (В-5) | | | | | | |
| Чистота | 98,1±0,2 | 98,1±0,1 | 98,0±0,1 | 97,9±0,2 | 97,8±0,2 | 97,6±0,1 |
| (В-6) | | | | | | |
| Чистота | 98,3±0,3 | 98,2±0,1 | 98,2±0,1 | 98,1±0,1 | 98,0±0,1 | 97,9±0,1 |
| (В-7) | | | | | | |

Твердая соль 2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.HCl очень стабильна и может храниться в течение более 2 лет при комнатной температуре. Размер алкильной группы аминогруппы и А⁻ не оказывает значительное влияние на стабильность. Сухие лекарственные вещества могут храниться в течение 2 лет или более при 25°C без значительных изменений.

Таблица 59: 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-1-1), 2-(диэтиламино)этил-(S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-1-2), 2-(диэтиламино)этил-(R)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-1-3), 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HBr (C-1-4), 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.лимонная кислота (C-1-5), 2-(диметиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-2), 2-(дибутиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-3), 2-(дигексиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-4), 2-(ди-3-гексениламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-5), 2-(ди-3-гексиниламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-6) и 2-(ди-2-(2-метоксиэтокси)этиламино)этил-(R,S)-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl (C-7) при 25°C/RH60%

| Время | День 0 | 3 месяца | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев | 18 месяцев | 24 месяца |
|-----------------|----------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|
| Чистота (C-1-1) | 99,8±0,1 | 99,9±0,2 | 99,8±0,2 | 99,8±0,3 | 99,5±0,3 | 99,8±0,3 | 99,7±0,4 |
| Чистота (C-1-2) | 98,5±0,1 | 98,5±0,3 | 98,4±0,4 | 98,5±0,3 | 98,3±0,4 | 98,2±0,1 | 98,0±0,5 |
| Чистота (C-1-3) | 98,2±0,1 | 98,2±0,2 | 98,1±0,3 | 98,0±0,1 | 98,0±0,3 | 97,9±0,3 | 97,8±0,2 |
| Чистота (C-1-4) | 98,5±0,2 | 98,4±0,1 | 98,5±0,3 | 98,3±0,1 | 98,3±0,3 | 98,2±0,4 | 98,0±0,5 |
| Чистота (C-1-5) | 98,8±0,1 | 98,7±0,2 | 98,8±0,3 | 98,5±0,1 | 98,7±0,1 | 98,4±0,4 | 98,3±0,3 |

| | | | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1-5) | | | | | | | |
| Чистота (С-2) | 98,5±0,1 | 98,4±0,2 | 98,4±0,1 | 98,1±0,1 | 98,2±0,3 | 97,9±0,3 | 97,7±0,4 |
| Чистота (С-3) | 98,4±0,2 | 98,3±0,1 | 98,2±0,3 | 98,4±0,3 | 98,1±0,3 | 97,9±0,4 | 97,8±0,3 |
| Чистота (С-4) | 98,3±0,1 | 98,4±0,2 | 98,2±0,3 | 98,2±0,1 | 98,1±0,3 | 98,0±0,1 | 97,9±0,3 |
| Чистота (С-5) | 98,2±0,1 | 98,1±0,2 | 98,1±0,3 | 98,2±0,1 | 98,0±0,4 | 97,9±0,1 | 97,7±0,4 |
| Чистота (С-6) | 98,5±0,1 | 98,5±0,3 | 98,4±0,4 | 98,4±0,1 | 98,3±0,2 | 98,3±0,3 | 98,1±0,2 |
| Чистота (С-7) | 98,3±0,2 | 98,2±0,1 | 98,2±0,2 | 98,1±0,1 | 98,2±0,3 | 98,0±0,3 | 97,9±0,1 |

Твердая соль 2-(п-изобутилфенил)пропионат.НА очень стабильна и может храниться в течение более 2 лет при комнатной температуре. Размер и форма алкильной группы аминогруппы и А⁻ не оказывает значительное влияние на стабильность.

Другие HPDs обладают очень сходным поведением. Другими HPDs являются, например,

2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метиле]-1Н-инден-3-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-2-ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетоксиацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1Н-индазол-3-ил)окси]ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.НCl, 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НCl и 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.НCl.

III. Введение HPDs путем проникновения через биологический барьер

Другим объектом настоящего изобретения является способ применения фармацевтической композиции для проникновения через один или большее количество биологических барьеров у биологического субъекта. Способ включает стадию введения фармацевтической композиции биологическому субъекту.

Термин "биологический барьер" при использовании в настоящем изобретении означает биологический слой, который разделяет среду на разные пространственные

области или отделения, и это разделение может модулировать (например, препятствовать, ограничивать, усиливать или не оказывать воздействия) на вещества или материю, проходящие через, проникающие или перемещающиеся из одного отделения/области в другое. Разные пространственные области или отделения в настоящем изобретении могут обладать одинаковыми или разными химическими или биологическими окружениями. Биологический слой в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, биологическую мембрану, слой клеток, биологическую структуру, внутреннюю поверхность субъектов, организмов, органов или полостей тела, наружную поверхность субъектов, организмов, органов или полостей тела или любую их комбинацию или множество.

Примеры биологической мембраны включают липидную двуслойную структуру, мембрану эукариотной клетки, мембрану прокариотной клетки и межклеточную мембрану (например, мембрану ядра или органеллы, такую как мембрана или оболочка аппарата Гольджи, шероховатый и гладкий эндоплазматический ретикулум (ER), рибосомы, вакуоли, везикулы, липосомы, митохондрии, лизосомы, ядра, хлоропласты, пластиды, пероксисомы или микротельца).

Липидный бислой в настоящем изобретении означает двойной слой молекул класса липидов, включая, но не ограничиваясь только ими, фосфолипиды и холестерин. В предпочтительном варианте осуществления липиды для бислоя являются амфифильными молекулами, состоящими из полярных головных групп и неполярных хвостов из жирных кислот. Бислой состоит из двух слоев липидов, расположенных так, что их углеводородные хвосты направлены друг к другу с образованием маслообразного ядра, удерживаемого вместе гидрофобным эффектом, а их заряженные головные части направлены в водные растворы с каждой стороны мембраны. В другом предпочтительном варианте осуществления липидный бислой может содержать одну или большее количество включенных молекул белка и/или сахара.

Примеры клеточного слоя включают (например, эпителий, собственная пластинка слизистой оболочки и гладкомышечная или мышечная слизистая оболочка (в желудочно-кишечном тракте)), выстилку из прокариотных клеток (например, поверхностный слой или S-слой, который представляет собой двумерный мономолекулярный слой, состоящий из одинаковых белков или гликопротеинов, в частности, S-слой представляет собой часть клеточной оболочки, обычно имеющейся у бактерий и археобактерии), биопленку (структурированный набор микроорганизмов, капсулированных в спонтанно образовавшейся полимерной матрице и прилипший к живой или инертной поверхности) и слой растительных клеток (например, эпидермис). Клетки могут быть нормальными клетками или патологическими клетками (например, больными клетками, раковыми клетками).

Примеры биологических структур включают структуры, связанные прочными или окклюдирующими связями, которые образуют барьер для поступления токсинов, бактерий и вирусов, например, гематомолочный барьер, гематоликворный барьер (CSF),

гематосиновиальный барьер (SF) и гематоэнцефалический барьер (BBB). В частности, BBB состоит из эндотелия непроницаемого класса, который образует физический барьер посредством прочных связей, соединяющих соседние эндотелиальные клетки, и транспортный барьер, состоящий из переносчиков оттока. Биологическая структура также может включать смесь клеток, белков и сахаров (например, сгустки крови), например, миелиновую оболочку, которая является слоем вокруг аксона нейрона, образовавшуюся из диэлектрического материала, миелина.

Примеры внутренней поверхности субъектов, организмов, органов или полостей тела включают слизистую оболочку щеки, слизистую оболочку пищевода, слизистую оболочку желудка, слизистую оболочку кишечника, слизистую оболочку органа обоняния, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку бронхов, слизистую оболочку матки и эндометрия (слизистую оболочку матки, внутренний слой стенки пыльцевого зерна или внутренний слой стенки споры) или их комбинацию или множество.

Примеры наружной поверхности субъектов, организмов, органов или полостей тела включают капилляры (например, капилляры в ткани сердца), слизистые оболочки, которые неразрывны с кожей (например, такие как в ноздрях, губах, ушах, области гениталий и анусе), наружную поверхность органа (например, печени, легких, желудка, головного мозга, почки, сердца, уха, глаза, носа, рта, языка, толстой кишки, поджелудочной железы, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки, прямой кишки, желудка, ободочной и прямой кишки, кишечника, вены, дыхательной системы, сосуда, аноректума и анального отверстия), кожу, кутикулу (например, омертвевшие слои эпидермальных клеток или кератиноциты или поверхностный слой перекрывающихся клеток, покрывающих стержень волоса животного, многослойная структура снаружи эпидермиса многих беспозвоночных, растительные кутикулы или полимеры кутин и/или кутан), наружный слой стенки пыльцевого зерна или наружный слой стенки споры) и их комбинацию или множество.

Кроме того, биологический барьер дополнительно включает слой сахара, слой белка или любой другой биологический слой или их комбинацию или множество. Например, кожа представляет собой биологический барьер, который содержит множество биологических слоев. Кожа содержит слой эпидермиса (наружная поверхность), слой дермиса и подкожный слой. Слой эпидермиса содержит несколько слоев, включая слой базальных клеток, шиповатый слой, слой зернистых клеток и роговой слой. Клетки эпидермиса называются кератиноцитами. Роговой слой представляет собой самый наружный слой эпидермиса, где клетки по форме являются плоскими и ламеллярными ("сквамозными"). Эти клетки содержат много кератина и расположены перекрывающимися слоями, которые придают поверхности кожи прочность и маслостойкий и водостойкий характер.

В некоторых вариантах осуществления, поскольку НРД, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает улучшенной способностью пересекать один или большее

количество биологических барьеров, его можно вводить локально (например, местно или чрескожно) для достижения участка, на котором проявляется патологическое состояние, без необходимости систематического введения (например, перорального или парентерального введения).

Локальное введение и проникновение НРД позволят ему обеспечить такой же уровень локальной концентрации средства или лекарственного средства при гораздо меньшем количестве или дозе по сравнению с систематическим введением исходного лекарственного средства; альтернативно, можно обеспечить более высокий уровень локальной концентрации, который не обеспечивается при систематическом введении, или если это возможно, требует значительно большей дозы средства при систематическом введении.

Локальное введение НРД может позволить биологическому субъекту уменьшить неЯвляется преимуществом воздействие от системного введения, например, побочные реакции, связанные с систематическим воздействием средства, желудочно-кишечные/почечные эффекты. Кроме того, локальное введение может позволить НРД пересечь множество биологических барьеров и воздействовать систематически с помощью, например, общего кровотока и тем самым исключить необходимость систематического введения (например, инъекции) и избежать боли, связанной с парентеральной инъекцией.

НРД, предлагаемое в настоящем изобретении, обладает высокой скоростью проникновения через биологический барьер (например, примерно $>$ в 10 раз, примерно $>$ в 50 раз, примерно $>$ в 100 раз, примерно $>$ в 200 раз, примерно $>$ в 300 раз, примерно $>$ в 500 раз, примерно $>$ в 1000 раз, примерно $>$ в 10000 раз или более, чем скорость проникновения простагландинов или аналогов простагландинов при введении по отдельности). У субъектов, которым вводили НРД, не обнаружены побочные эффекты, тогда как побочные эффекты обнаружены у субъектов, которым исходное лекарственное средство или его аналог вводили в сходной дозе.

Специалисты в данной области техники должны понимать, что многочисленные модификации можно внести в соединения, композиции и/или способы, предлагаемые в настоящем изобретении, без отклонения от сущности настоящего изобретения. Поэтому разные варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем изобретении, являются только иллюстративными и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Все патенты и непатентная литература, цитированные в настоящем изобретении во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ повышения стабильности фармацевтической композиции, которая содержит лекарственное вещество с высокой проникающей способностью и фармацевтически приемлемый носитель, способ включает:

упаковку лекарственного вещества с высокой проникающей способностью и фармацевтически приемлемого носителя в отдельные контейнеры; и

восстановление раствора фармацевтической композиции путем смешивания лекарственного вещества с высокой проникающей способностью с фармацевтически приемлемым носителем до введения нуждающемуся в нем пациенту;

отличающийся тем, что рН раствора для восстановления фармацевтической композиции поддерживают в диапазоне от 2 до 6.

2. Способ по п. 1, где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью при введении пациенту содержит в своей молекуле одну или две протонированные аминогруппы.

3. Способ по п. 1 или 2, где фармацевтически приемлемым носителем является водный носитель.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где фармацевтически приемлемым носителем является вода, спирт, ацетон, DMSO или их смесь.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор, содержащий 0-70 об.% этанола.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, где фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор, содержащий 10-35 об.% этанола.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, где восстановленный раствор наносят чрескожно в виде раствора для распыления.

8. Способ по любому из п.п. 1-7, дополнительно включающий хранение восстановленного раствора в холодильнике при температуре, равной 2-8°C.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, где фармацевтическая композиция дополнительно включает регулирующий рН и буферный реагент в фармацевтически приемлемом носителе.

10. Способ по п. 9, где лекарственное средство с высокой проникающей способностью представляет собой пептид с высокой проникающей способностью; и регулирующий рН и буферный реагент представляет собой соль натрия, калия, кальция, лития или магния органической кислоты.

11. Способ по п. 9, где регулирующий рН и буферный реагент представляет собой соль натрия, калия или лития органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из следующих: уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, валериановая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, салициловая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, янтарная кислота и малеиновая кислота.

12. Способ по любому из п.п. 1-11, где рН восстановленного раствора фармацевтической композиции находится в диапазоне от 3 до 6.

13. Способ по любому из п.п. 1-12, где рН восстановленного раствора фармацевтической композиции находится в диапазоне от 3 до 5.

14. Способ по любому из п.п. 1-13, где рН восстановленного раствора фармацевтической композиции равен 3,5-4,5.

15. Способ по любому из п.п. 1-14, где концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе находится в диапазоне 1%-30 мас.%.

16. Способ по любому из п.п. 1-15, где концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе находится в диапазоне 1%-20 мас.%.

17. Способ по любому из п.п. 1-16, где концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе находится в диапазоне 3%-10 мас.%.

18. Способ по любому из п.п. 1-17, где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью выбрано из группы, состоящей из следующих: 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-2-(п-изобутилфенил)пропионат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1Н-инден-3-ацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-ацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1Н-пиррол-2-ацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ацетоксиацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1Н-индазол-3-ил)окси]ацетат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.НСl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.НСl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.НСl, 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НСl и 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.НСl.

19. Способ по любому из п.п. 1-13 и 15-18, где концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе равна 3-8 мас.%, рН восстановленного раствора равен 3-5, и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об.% этанола.

20. Способ по любому из п.п. 1-17, где лекарственное средство с высокой проникающей способностью выбрано из группы, состоящей из следующих: Н-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.НСl, Н-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.НСl, Н-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.НСl, Н-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂.НСl и Н-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂.НСl.

21. Способ по п. 20, где концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе равна 3-8%, рН восстановленного раствора равен 3-5, регулирующий рН и буферный реагент представляет собой ацетат натрия и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об.% этанола.

22. Фармацевтическая композиция, полученная в любом из предыдущих пунктов 1-21.

23. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 22.

24. Способ по п. 23, где фармацевтическая композиция представляет собой свежеприготовленный восстановленный раствор путем смешивания лекарственного вещества с высокой проникающей способностью с фармацевтически приемлемым носителем из отдельных контейнеров.

25. Способ по п. 23 или 24, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: удар, артрит, депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мигрень, сексуальная дисфункция, сепсис, резистентные к лекарственным средствам бактериальные инфекции, эпилепсия, диабет, псориаз, красная волчанка, язвенный энтерит, астма, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, зуд и слизисто-водянистые выделения из носа.

26. Набор для лечения, включающий: лекарственное вещество с высокой проникающей способностью в первом контейнере, фармацевтически приемлемый носитель во втором контейнере и регулирующий рН и буферный реагент в первом контейнере, втором контейнере или отдельном третьем контейнере, где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью содержит одну или две протонированные аминогруппы, и где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью, фармацевтически приемлемый носитель и регулирующий рН и буферный реагент можно смешать и получить восстановленный раствор, готовый для введения нуждающемуся в нем субъекту, где восстановленный раствор обладает рН в диапазоне от 2 до 6 и стабилен при хранении при температуре в диапазоне от 2-20°C в течение времени до введения нуждающемуся в нем субъекту.

27. Набор по п. 26, где лекарственное вещество с высокой проникающей способностью выбрано из группы, состоящей из следующих: 2-(диэтиламино)этил-2-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-(R,S)-2-(2-фтор-4-бифенил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-2-(п-изобутилфенил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-фтор-2-метил-1-[[4-(метилсульфинил)фенил]метилен]-1H-инден-3-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-1-метил-5-(4-метилбензоил)-1H-пиррол-2-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(4-хлорбензоил)-1,4-диметил-1H-пиррол-2-ацетат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-3-(6-метокси-2-нафтил)пропионат.HCl, 2-(диэтиламино)этил-4-(4-

хлорфенил)-2-фенил-5-тиазолацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-1-(4-хлорбензоил-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ацетоксиацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил [(1-бензил-1H-индазол-3-ил)окси]ацетат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-2-[(4-хлорфенил)-5-бензоксазол]пропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4,5-дифенил-2-оксазолпропионат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутират.НCl, 2-(диэтиламино)этил-4-[бис(2-метилсульфонилэтил)амино]бензолбутират.НCl, 2-(диэтиламино)этилацетилсалицилат.НCl, 2-(диэтиламино)этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-ацетоксибензоат.НCl, H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃.HCl, H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂.HCl, H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂.HCl и H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂.HCl; и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой смесь алифатического C₁-C₆ спирта и воды.

28. Набор по п. 26 или 27, где концентрация лекарственного средства с высокой проникающей способностью в восстановленном растворе равна 3-8%, pH восстановленного раствора равен 3-5, регулирующий pH и буферный реагент представляет собой ацетат натрия и фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий 15-35 об.% этанола.

По доверенности