



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119324** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)

**A61K 9/00**  
**A61K 47/10** (2017.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/00**  
**A61P 9/00**  
**A61P 21/02** (2006.01)  
**A61P 25/00**  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 33/00**  
**A61P 33/06** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>a 2015 10577</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Пател Дайнеш Шантілал (IN),</b> <b>Пател Сашін Дайнеш (IN),</b> <b>Курані Шашікант Прабудас (IN),</b> <b>Пател Мадхавлал Гловіндлал (IN)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>02.04.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТЕМІС МЕДІКЕР ЛІМІТЕД,</b> 11/12, Udyog Nagar, S.V. Road, Goregaon West, Mumbai - 400 104, Maharashtra, India (IN)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.06.2019</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Дроб'язко Руслан Володимирович,</b> <b>реєстр. №122</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>1287/MUM/2013</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2004/058256 A1, 15.07.2004, US6551615 B1, 22.04.2003.
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>02.04.2013</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>IN</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.12.2015, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.06.2019, Бюл.№ 11</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/IN2014/000207, 02.04.2014</b>	

**(54) КОМПОЗИЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЩО МІСТЯТЬ МОНОЕТИЛОВИЙ ЕФІР ДІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ АБО ІНШІ АЛКІЛЬНІ ПОХІДНІ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій різних фармацевтично активних речовин, особливо ліофільних та гідрофільних активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій, та/або фармацевтичних композицій, що використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або як систему розчинника при виготовленні таких фармацевтичних

**UA 119324 C2**

композицій. Фармацевтичні композиції за даним винаходом є безпечними, нетоксичними, виявляють підвищену фізичну стабільність у порівнянні зі звичайними композиціями, що містять такі фармацевтично активні речовини, та є придатними для використання як ін'єкційні засоби для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення, а також для використання як попередньо приготовлений розчин/рідина для заповнення та приготування капсул, таблеток, назальних спреїв, розчинів для полоскання рота, шкірних аплікацій, гелів, засобів для місцевого застосування, рідких лікарських форм для перорального введення та інших лікарських форм.

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій різних фармацевтично активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій та/або фармацевтичних композицій, що використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або як систему розчинника при виготовленні таких фармацевтичних композицій. Даний винахід особливо стосується фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій та/або фармацевтичних композицій, що використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або як систему розчинника при виготовленні таких фармацевтичних композицій. Фармацевтичні композиції за даним винаходом є безпечними, нетоксичними, виявляють підвищену фізичну стабільність у порівнянні зі звичайними композиціями, що містять такі фармацевтично активні речовини та є придатними для використання як ін'єкційні засоби для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення, а також для використання як попередньо приготовлений розчин/рідина для заповнення та приготування капсул, таблеток, назальних спреїв, розчинів для полоскання рота, шкірних аплікацій, гелів, засобів для місцевого застосування, рідких лікарських форм для перорального введення та інших лікарських форм.

## ВІДОМИЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Складання рецептур різних фармацевтично активних речовин, особливо ліпофільних активних речовин, є проблемою, тому що багато таких активних речовин важко солюбілізувати через їх погану розчинність; тому що багато композицій, що містять такі активні речовини, мають погану стабільність і тому є складними у виробництві, та в багатьох випадках такі композиції потребують проведення ліофілізації або сушіння виморожуванням; і тому що багато композицій, які містять такі активні речовини, мають бути складені у вигляді емульсій і тому є складними у виробництві. Це особливо стосується композицій таких активних речовин у формі ін'єкційних засобів, капсул, розчинів для полоскання рота, розчинів і т.д. та інших лікарських форм. Проблема приготування прозорих розчинів (soluble pellucid) різних ліпофільних лікарських засобів, які є малорозчинними або нерозчинними у воді/інших розчинниках, залишається невирішеною в даній галузі техніки.

Прикладами таких фармацевтично активних речовин, приданих для застосування в різних фізіологічних умовах для полегшення патології, спричиненої різними хворобливими станами, є такі, без обмежень, і кваліфікований фахівець в цій галузі техніки може вибрати інші сполуки, що належать до зазначених категорій:

- I) Стероїди та гормони;
- II) Протималарійні засоби;
- III) Інгібітори протонної помпи;
- IV) Анальгетичні засоби (NSAID (нестероїдні протизапальні лікарські засоби) та наркотичні анальгетики);
- V) Інгібітори COX 2;
- VI) Снодійні засоби;
- VII) Протигрибкові засоби;
- VIII) Оксиками;
- IX) Інгібітори ACE;
- X) Міорелаксанти;
- XI) Антибіотики;
- XII) Антагоністи рецепторів альдостерону;
- XIII) Серцево-судинні засоби;
- XIV) Блокатори кальцієвих каналів;
- XV) Антиаритмічні засоби;
- XVI) Серцеві глікозиди та інші лікарські засоби, пов'язані із серцево-судинною системою (CVS);
- XVII) Антипсихотичні засоби;
- XVIII) Протисудомні засоби;
- XIX) Діуретики;
- XX) Протиракові засоби;
- XXI) Імунодепресанти;
- XXII) Вітаміни та мінерали; і
- XXIII) Пептиди.

В минулому, численні агенти використовувалися для солюбілізації різних категорій

лікарських засобів. Використання органічних розчинників, таких як ацетон, метанол, етилацетат, тетрагідрофуран, хлороформ, гексан і т.д., для їх подальшого застосування як пероральні або ін'єкційні (внутрішньом'язові або внутрішньовенні) засоби заборонено.

Використання масел та їх похідних має свої обмеження, оскільки вони мають рослинне походження, як кунжутна олія, бавовняна олія і т.д., що створює проблеми зі стабільністю, тому що їх якість змінюється в залежності від пори року, вони можуть зробитися нестабільними/згрікнути, а також характерна для них об'ємна в'язкість (bulky viscous nature) призводить до болю та додаткових ускладнень під час застосування в місці ін'єкції.

Виробництво ін'єкційних засобів з використанням масла та його похідних також приводить до проблем з поглядом контролю якості. Хіміки-технологи зустрічалися з проблемами схильності масел до сезонних змін якості (згріклість) та зміни кольору. Залишки пестицидів в маслі природного походження є потенційним фактором ризику для ін'єкційних (лікарських) форм. Додаткова стерилізація та складнощі при фільтрації є додатковими вторинними проблемами.

Також робилися спроби використання емульсій для солюбілізації різних лікарських засобів. Але стабільність емульсій, їх розмір частинок та стерильність приводять до високої вартості виробництва. Крім того, різні технології розроблені для введення в ін'єкційній формі і також зіштовхуються з проблемами болю в місці ін'єкції.

Вищезгадані фактори обмежують використання масла, а також емульсій масло/вода як солюбілізуювальних засобів для приготування різних категорій активних лікарських засобів. Крім того, деякі з похідних масел спричиняють анафілактичний шок та викид гістаміну, що зменшує їх застосування.

Використання жирних кислот та їх похідних також потребує спеціального контролю якості, а їх терапевтичне застосування в пероральних та ін'єкційних формах тому обмежене. Використання похідних поліетиленгліколю є досить високим, але існують обмеження на їх використання, оскільки вони можуть бути введені лише до певних рівнів і є токсичними при більш високих рівнях. Таким чином, вони призначені конкретно для перорального або місцевого застосування, а їх використання в ін'єкційних засобах обмежене.

Додатково, проблеми, асоційовані з ін'єкціями на масляній основі є численними, такими як, наприклад, те, що невелика тестова доза перед фактичним введенням звичайно потрібна для підтвердження переносності як активної речовини, так і масляного носія; вони спричиняють біль, еритему та опухання в місці ін'єкції; вони призводять до утворення вузликів в місці ін'єкції; вони асоційовані з ризиком ушкодження нервів, артерій або вен при неналежному наданні або введенні; при виникненні побічних ефектів вони зберігаються до зниження рівнів у плазмі - звідси впливає необхідність тесмтової дози; для досягнення стабільних рівнів у плазмі можуть бути потрібними декілька тижнів; методика ін'єкцій потребує компетентності, атестації та навчання; виникають проблеми матеріально-технічного забезпечення введення пацієнту (there are logistical difficulties for administering to a patient who is employed); існує потреба у великій кількості стабілізаторів та консервантів і таких композицій для підтримання стабільності масляних (препаратів для) ін'єкцій; деякі люди мають неприязнь або боязнь болю від голок при таких ін'єкціях; можуть виникати проблеми з персоналом та зберіганням лікарських засобів; деякі особи вважають їх ганебними та примусовими і т.д.

Також було знайдено, що деякі лікарські засоби є доступними в ліофілізованій формі і доктор/лікар потребує іншу упаковку розчинників для їх відновлення перед введенням. Метод ліофілізації є дорогим та непрактичним (unviable) процесом, що робить багато таких ліків марнотратними для пацієнтів.

Багато лікарських засобів, що є розчинними у маслі, мають обмежене застосування, оскільки можуть бути введені лише внутрішньом'язово і не використовуються для очного або внутрішньовенного введення.

З внутрішньом'язовими ін'єкціями також асоційовані численні ускладнення, такі як те, що вони спричиняють травми шкіри та тканин; фіброз м'язів та контрактуру; параліч нерва, параліч; анафілактичний шок; утворення тромбозу у венах; тромбофлебіт; можуть бути пов'язані з інфекційними процесами та спричинювати абсцеси або гангрену.

Складання композицій лікарських засобів, використовуваних для застосування як "очні краплі" у формі суспензії/емульсій, обмежене через їх обмежену розчинність у водному середовищі. Забезпечення показників контролю якості, таких як стабільність, частинки твердої речовини, розмір частинок і т.д., для таких емульсій та суспензій, створює проблеми для хіміків під час приготування та застосування "очних крапель".

Проблеми, асоційовані з композиціями суспензій для парентерального введення, також є численними, такими як те, що вони типово обмежують розробника рецептур у виборі інгредієнтів, які були б парентерально прийнятними як суспендувальні агенти, агенти

регулювання в'язкості (viscosity inducing agents), змочувальні агенти та консерванти; вони є складними у виробництві - потрібне спеціальне обладнання для підтримання асептичних умов виробництва, таких як кристалізація, зменшення розміру частинок, змочування, стерилізація і т.д.; стабільність композицій протягом періоду між виробництвом та використанням, що  
 5 приводить у багатьох випадках до осадження твердих речовин, утворення осаду, ускладнення повторного диспергування і т.д.; складнощі підтримання фізичної стабільності; нерівномірність доз під час введення; флакони потрібно струшувати для забезпечення однорідності перед використанням; необхідність забезпечення або гарантування відсутності грудкування або зернистого вигляду суспензії перед набиранням в шприц; після набирання, ін'єкції мають бути  
 10 введені якомога скоріше, поки вони не почали осаджуватися у шприці, в результаті чого доктор/лікар може мати справу з усіма цими проблемами.

Багато лікарських засобів для солюбілізації потребують помелу або мікронізації для підвищення розчинності в солюбілізувальних агентах. Наприклад, стероїди потребують мікронізації для солюбілізації в маслі чи його похідних або в співрозчиннику. Використання  
 15 співрозчинників або інших домішок у масляному продукті додатково ускладнює введення через в'язкість, і може також спричинювати гемоліз, якщо використання здійснюється не з належно визначеною концентрацією в організмі, особливо для парентеральних препаратів.

Таким чином, складання композиції у вигляді прозорого розчину лікарських засобів для терапії завжди було проблемою, що потребувала використання солюбілізатора для одержання  
 20 прозорого розчину.

Відомо, що етанол часто використовується в різних кількостях, до 50-60 %, для солюбілізації багатьох лікарських засобів під час їх приготування. Однак, якщо його використовувати для терапевтичного застосування у (високій) концентрації внутрішньовенно, внутрішньом'язово або для перорального введення, то він може призвести до інтоксикації внаслідок пов'язаних з ним  
 25 обмежень.

Використання пропіленгліколю також обмежене. Він є безпечним при парентеральному застосуванні усього лише (при концентрації) до 40 %, і так само при внутрішньом'язовому шляху введення, і він вважається гемолітичним та токсичним у більш високих концентраціях для центральної нервової системи. Відомо, що використання композиції, що містить 30 %  
 30 пропіленгліколю, спричинювало гемоліз у людей. Повідомлялося про гемоліз, пригнічення ЦНС, гіперосмолярність та лактоцидоз після внутрішньовенного (I.V.) введення пропіленгліколю [NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive та Developmental effects of Propylene Glycol (March 2004) NIH Pub. No. 04-4482 Page II-30]. Пропіленгліколь є в'язким і має в'язкість 58,1 сП, що обмежує його використання у внутрішньом'язових/внутрішньовенних (IM/IV) композиціях і його застосування для внутрішньовенного введення невідоме. (Handbook of  
 35 Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> Edition by Dr. Arthur H. Kibbe, Page No. 443).

Циклодекстрини та їх удосконалені похідні використовуються при складанні композицій для солюбілізації шляхом комплексування ліпофільних сполук. Внаслідок токсичності їх використання обмежене. При введенні, вони не метаболізуються та накопичуються в нирках у вигляді нерозчинних комплексів холестерину, призводячи до тяжкої нефротоксичності, і тому використовувалися переважно для перорального введення. При парентеральному введенні похідних циклодекстрину завжди виникають питання щодо безпеки (Handbook of Pharmaceutical  
 40 Excipients, 3<sup>rd</sup> Edition by Dr. Arthur H. Kibbe, Page No. 165). Також молекулярна вага  $\beta$ -циклодекстрину перевищує 1000, і тому після введення він може призводити до проблем з виведенням, спричинюючи чи ні ушкодження нирок або порушення яких-небудь функцій органа в організмі.

Глікофуrol є циклічним похідним гліколю, використовуваним останнім часом як солюбілізатор-розчинник в парентеральних продуктах для внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції в концентрації до 50 % об./об. Він має в'язкість 8-18 сП, що може  
 50 також приводити до помутніння при змішуванні з водою. Він є подразником при використанні нерозведеним; його переносність є приблизно такою самою, як у пропіленгліколю. Було знайдено, що глікофуrol впливає на функцію печінки. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Raymond C. Rowe, 5th Edition Page. No. 313). Також спостерігалася токсичність для центральної нервової системи при введенні шляхом внутрішньовенної (I.V.) ін'єкції. При  
 55 внутрішньом'язовому (I.M.) введенні спостерігався навіть некроз тканини.

Кремофор (Chremophor) EI<sup>®</sup> (торговельна марка поліоксіетиленового похідного касторової олії), поверхнево-активна речовина, також використовувалася для солюбілізації малорозчинних лікарських засобів, що призвело до гострої анафілактичної реакції після початку внутрішньовенного вливання. Це було результатом неналежного перемішування цього носія в  
 60 парентеральних засобах і тому різні методики перемішування використовували для оцінки їх

впливу на розподіл кремофору (Chremophor) EL у розчині. Це спричинює проблеми при складанні парентеральних композицій різних активних речовин з цим солюбілізатором, і потрібний час для розробки придатної методики змішування цього солюбілізатора, що обмежує його використання в парентеральних засобах з небезпечним профілем токсичності. Через

проблеми з безпекою, він використовується обережно у виняткових випадках та як останній засіб для солюбілізації лікарського засобу (наприклад, для ін'єкції паклітакселу, коли баланс ефектів дозволяє припустити можливість його використання як термінальної терапії у порівнянні з анафілаксією).

Етилолеат / етиловий складний ефір олеїнової кислоти використовується останнім часом для ліпофільних сполук та для стероїдів як носій в певних парентеральних препаратах, призначених для внутрішньом'язового та підшкірного введення. Він є маслянистою рідиною з в'язкістю 3,9 сП при 25 °С, менш в'язкою, ніж нелеткі масла. Було знайдено, що він залишається прозорим при 5 °С, але його колір темніє при зберіганні, і тому часто додають антиоксиданти для подовження терміну придатності при зберіганні. Таким чином, для захисту від світла потрібне додавання групи антиоксидантів, а також використання пляшок з янтарного скла. Це збільшує вартість композиції внаслідок контролю вищевказаного фактора упаковки, що впливає на стабільність (Handbook of Pharmaceutical Excipients, Raymond C. Rowe, 5th Edition Page. No. 274).

Патент США № 4628053 стосується стабілізованих ін'єкційних розчинів піроксикаму, у яких пропіленгліколь, етанол та вода (використовуються) як розчинник для парентерального введення, який може бути в'язким та спричинювати біль в місці ін'єкції.

Патент США № 4824841 стосується способу перетворення піроксикаму на гідратовану форму, придатну для перорального, місцевого або парентерального введення.

Патент США № 4942167 розкриває водну фармацевтичну композицію, що містить ліофілізований піроксикам у гліцерині як носії, яка є непрозорим розчином і стабільність якої може бути проблемою.

Патент США № 5420124А стосується ін'єкційної композиції піроксикаму калію, яка містить триетиленгліколь як розчинник та стабілізатор.

WO/1996/041646 розкриває фармацевтичну композицію у формі водного розчину або у формі продукту для відновлення у вигляді водного розчину, для парентерального введення або очного введення, яка містить лорноксикам або його фармацевтично прийнятну сіль та циклодекстрин, вибраний з групи, що складається з гідроксипропілованих або сульфохалкілованих похідних альфа-, бета- або гамма-циклодекстрину.

Патент Китаю № CN 101327193 стосується лорноксикаму ліофілізованого порошку для ін'єкції та способу його приготування. Ліофілізований порошок для ін'єкції включає лорноксикам, маніт, трометамін, ЕДТА та регулятор рН.

З урахуванням усіх наведених вище обмежень зрозуміло, що існує потреба в розчиннику, який є безпечним та нетоксичним, який може бути використаний як носій для ефективного приготування фармацевтичних композицій з використанням економічного способу, і має корисні ефекти при лікуванні ссавців.

Автори даного винаходу несподівано знайшли, що більшість, якщо не всі обмеження/проблеми/занепокоєння, асоційовані зі звичайними композиціями різних фармацевтично активних речовин, особливо ліпофільних активних речовин, можуть бути подолані шляхом використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або як розчинника при складанні фармацевтичних композицій, що містять такі фармацевтично активні речовини. Моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні є досить універсальними, щоб стати прийнятними носіями для використання в різних системах доставки лікарських засобів. Він проходив тестування на безпечність та токсичність і, як повідомляється, є безпечним при його терапевтичному застосуванні з різними шляхами введення. Зараз "в моді" етильне похідне, але можуть використовуватися також метильне або будь-які інші алкільні похідні.

Структура моноетилового ефіру діетиленгліколю наведена нижче:



Він є менш в'язким та безпечним. Він має характеристичну в'язкість приблизно 3,11 сП. Він є розчинним у воді. Густина моноетилового ефіру діетиленгліколю становить від 0,985 до 0,991. Моноетиловий ефір діетиленгліколю має меншу густину, ніж вода, що робить його легкотекучим. Оскільки сполука має меншу в'язкість, вона можуть бути використана для

приготування композицій, які можуть бути легко набрані в шприц і тому є зручними для набирання з флаконів або ампули робітниками системи охорони здоров'я. Крім того, це надає лікарям перевагу менш болючого відчуття, а також можливості використання меншого об'єму рідини для лікарських продуктів в терапевтичній концентрації при введенні парентеральними шляхами.

Патент США № 5837714 розкриває дисперсії твердих фармацевтичних речовин, що містять малорозчинну лікарську речовину, таку як SR48692 або напроксен, ксиліт та моноетиловий ефір діетиленгліколю, і спосіб одержання таких дисперсій, який включає стадії розчинення малорозчинної лікарської речовини в моноетиловому ефірі діетиленгліколю та додавання розчину до ксиліту. Дисперсії демонструють гарні фармацевтичні властивості та знижені рівні домішок та продуктів деградації.

Патентна заявка США № 20100056982A1 описує фотодинамічне лікування звичайних вугрів. Спосіб включає місцеве нанесення композиції фотосенсибілізатора, що містить гідрофобні зелені порфірини, такі як лемутеопорфін, поліетиленгліколь та засоби, що підсилюють проникнення через шкіру, такі як олеїловий спирт та транскутол (Transcutol™), на уражену вуграми шкіру та подальше експонування цієї шкіри енергією з довжиною хвилі активації фотосенсибілізатора.

Патентна заявка США № 20100010059A1 описує, частково на основі відкриття того, що композиція для перорального введення, що містить N-(3-метилізотіазол-5-іл)-2-[1-(3-метилізосазол-5-ілметил)-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід, несподівано підвищує біодоступність сполуки при пероральному введенні. В одному аспекті, цей винахід описує протиракову композицію, що містить d-альфа-токоферилполіетиленгліколь-1000-сукцинат ("TPGS"), 2-(2-етоксіетоксі)етанол ("транскутол"); та ефективну кількість сполуки формули ( )

WO 97/03698 описує трансдермальну терапевтичну систему (TTS), що має плівку з підкладкою, яка включає контактний адгезив на основі акрилату, що містить гормон та прискорювачі всмоктування і має захисну плівку, де гормон є естрогеном та/або гестегоном та/або андрогеном, і де прискорювачами всмоктування є дві речовини - олеїнова кислота та 2-(2-етоксіетоксі)етанол.

Патент США № 5552153 описує фармацевтичну композицію для трансдермальної доставки, що містить ефективну кількість активного інгредієнта, вибраного з бензодіазепіну та антагоніста бензодіазепіну; етанолу; каприлової кислоти; та олеїнової кислоти. Додатково, композиція може містити силіконову рідину, бензиловий спирт та моноетиловий ефір діетиленгліколю або диметилсульфоксид.

Патент США № 5998392 описує удосконалені композиції перексиду бензоїлу та способи переробки перексиду бензоїлу. Більш конкретно, винахід стосується використання композиції, такої як транскутол RTM. Моноетиловий ефір діетиленгліколю як технологічна домішка для приготування нового преміксу перексиду бензоїлу, який може бути змішаний з водним середовищем для приготування нової флокулювальної композиції перексиду бензоїлу.

Патент США № 5741512 описує фармацевтичні композиції, що містять циклоспорин, наприклад, циклоспорин у формі "попередньо виготовленого концентрату мікроемульсії" та мікроемульсії. Композиції типово містять ди- або неповний C<sub>1-5</sub>-алкільний або тетрагідрофурфурильний простий ефір низькомолекулярного моно- або поліоксіалкандіолу, наприклад, транскутол або глікофуrol, як гідрофільний компонент. Також передбачаються композиції, що містять циклоспорин і, придатно, також складний моноефір сахариду, наприклад, монолаурат рафінози або сахарози. Лікарські форми включають композиції для місцевого застосування і, зокрема, лікарські форми для перорального введення.

#### ОБ'ЄКТИ ВИНАХОДУ

Об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій різних фармацевтично активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій різних ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є забезпечення використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або як розчинника при виготовленні фармацевтичних композицій, що містять різні фармацевтично активні речовини.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є забезпечення використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або як розчинника при виготовленні фармацевтичних композицій, що містять різні ліпофільні та гідрофільні активні речовини.





інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які можуть бути легко введені докторами/лікарями/медсестрами.

5 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є простими у виробництві, не використовують жодних тривалих та трудомістких виробничих стадій, і які є практичними (viable) та економічними.

10 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є простими у виробництві, не використовують жодних тривалих та трудомістких виробничих стадій, і які є практичними та економічними.

15 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють побічних ефектів; які не спричиняють болю, еритеми, опухання в місці ін'єкції; які не спричиняють ушкодження нервів, артерій або вен; і які не потребують введення пацієнту тестової дози перед фактичним введенням.

20 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють побічних ефектів; які не спричиняють болю, еритеми, опухання в місці ін'єкції; які не спричиняють ушкодження нервів, артерій або вен; і які не потребують введення пацієнту тестової дози перед фактичним введенням.

25 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не створюють складнощів, пов'язаних з матеріальним забезпеченням, при введенні пацієнту, який працює по найму (logistical difficulties when administered to a patient who is in employment); які не створюють проблем, пов'язаних з персоналом та зберіганням лікарських засобів; і які не є ганебними або примусовими для пацієнта.

35 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не створюють складнощів, пов'язаних з матеріальним забезпеченням, при введенні пацієнту, який працює по найму; які не створюють проблем, пов'язаних з персоналом та зберіганням лікарських засобів; і які не є ганебними або примусовими для пацієнта.

40 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не містять стабілізаторів або консервантів у великій кількості для підтримання стабільності композицій.

45 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не містять стабілізаторів або консервантів у великій кількості для підтримання стабільності композицій.

50 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють травм шкіри та тканин; фіброз м'язів та контрактуру; параліч нерва; параліч; анафілактичний шок; утворення тромбозу у венах; тромбофлебіт; та абсцеси або гангрену, при введенні внутрішньом'язово.

55 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють травм шкіри та тканин; фіброз м'язів та контрактура; параліч нерва; параліч; анафілактичний шок; утворення тромбозу у венах; тромбофлебіт; та абсцеси або гангрену, при введенні внутрішньом'язово.

60 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не

потребують спеціального обладнання для підтримання асептичних умов для виробництва, такого як для кристалізації, зменшення розміру частинок, змочування, стерилізації і т.д.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують спеціального обладнання для підтримання асептичних умов для виробництва, такого як для кристалізації, зменшення розміру частинок, змочування, стерилізації і т.д.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких стабільність композицій протягом періоду між виробництвом та використанням не приводить до осадження твердих речовин, утворення осаду, складнощів з повторним диспергуванням і т.д.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких стабільність композицій протягом періоду між виробництвом та використанням не приводить до осадження твердих речовин, утворення осаду, складнощів з повторним диспергуванням і т.д.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують рівномірність доз під час введення і флакони не потребують струшування для забезпечення однорідності перед використанням.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують рівномірність доз під час введення і флакони не потребують струшування для забезпечення однорідності перед використанням.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують якомога скорішого введення для уникнення осаджування у шприці та не створюють проблем для доктора/лікаря/медсестри.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують якомога скорішого введення для уникнення осаджування у шприці та не створюють проблем для доктора/лікаря/медсестри.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють підвищену фізичну стабільність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі фармацевтично активні речовини.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють підвищену фізичну стабільність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є досить універсальними, щоб бути прийнятними для використання як носії в різних системах доставки лікарських засобів.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є досить універсальними, щоб бути прийнятними для використання як носії в різних системах доставки лікарських засобів.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є безпечними та нетоксичними для різних шляхів введення.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є безпечними та нетоксичними для різних шляхів введення.

5 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання в парентеральних, пероральних, дермальних, назальних та інших лікарських формах.

10 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання в парентеральних, пероральних, дермальних, назальних та інших лікарських формах.

15 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання при введенні внутрішньом'язовим (I.M) та/або внутрішньовенним (I.V) шляхом, пероральним, дермальним, назальним, очним та іншими шляхами введення.

20 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання при введенні внутрішньом'язовим та/або внутрішньовенним шляхом, пероральним, дермальним, назальним, очним та іншими шляхами введення.

25 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які також забезпечують функцію агента, що підсилює проникнення.

30 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які також забезпечують функцію агента, що підсилює проникнення.

35 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують простоту застосування зазначених фармацевтично активних речовин при порівняно зниженому болю в місці ін'єкції (при введенні) внутрішньом'язовим (I.M) та/або внутрішньовенним (I.V) шляхами.

40 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують простоту застосування зазначених ліпофільних та гідрофільних активних речовин порівняно зниженому болю в місці ін'єкції (при введенні) внутрішньом'язовим та/або внутрішньовенним шляхами.

45 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які доступні в різних лікарських формах з бажаним контролем якості і, зокрема, не мають проблем токсичності, пов'язаних з розчинниками.

50 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які доступні в різних лікарських формах з бажаним контролем якості і, зокрема, не мають проблем токсичності для терапевтичних доз лікарських засобів, пов'язаних з розчинниками.

55 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які можуть бути складені у вигляді різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, шкірні гелі та інші, з яких, крім того, може бути виготовлений прозорий розчин (soluble pellucid solution).

60

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які можуть бути складені у вигляді різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для

5 полоскання рота, шкірні гелі та інші, з яких, крім того, може бути виготовлений прозорий розчин.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є порівняно менш токсичними і в той же час будуть легко виводитися, не спричиняючи ушкоджень жодному

10 органу, особливо ниркам, а також не будуть накопичуватися в будь-якій частині організму.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є нетоксичними і в той же час будуть легко виводитися, не спричиняючи ушкоджень жодному

15 органу, особливо ниркам, а також не будуть накопичуватися в будь-якій частині організму.

Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують прозорі та менш в'язкі розчини для парентерального введення.

20 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують прозорі та менш в'язкі розчини для парентерального введення.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють кращу біодоступність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі фармацевтично активні речовини.

30 Іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють кращу біодоступність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких зазначені фармацевтично активні речовини не є помеленими або мікронізованими.

40 Ще іншим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких зазначені ліпофільні та гідрофільні активні речовини не є помеленими або мікронізованими.

Додатковим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які краще

45 містять консерванти та буфери для підтримання їх рН.  
Ще одним додатковим об'єктом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які краще містять консерванти та буфери для підтримання їх рН.

50 СУТЬ ВИНАХОДУ

Відповідно до потреби в носії або розчиннику, який є безпечним та нетоксичним для складання та приготування фармацевтичних композицій, які містять фармацевтично активні речовини, особливо ліпофільні та гідрофільні активні речовини, що належать до різних фармакологічних та терапевтичних класів, і які, крім того, можуть бути ефективно вироблятися економічним способом, і є корисними для лікування ссавців, і які, додатково, позбавлені більшості, якщо не усіх обмежень/проблем/занепокоєнь, асоційованих із звичайними композиціями таких фармацевтично активних речовин, автори даного винаходу знайшли, що моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні, особливо перший, є кращим носієм або розчинником.

60 Автори даного винаходу знайшли, що моноетиловий ефір діетиленгліколю, інакше відомий

як 2-(2-етоксіетокси)етанол, карбітол (CARBITOL™), розчинник DE (DE Solvent), етиловий ефір діетиленгліколю, етилдигліколь або транскутол, який має структуру, зображену нижче,



є досить універсальним для того, щоб бути прийнятним для використання як носій в різних системах доставки лікарських засобів. Він був протестований на безпечність та токсичність, і повідомляється, що він є безпечним для терапевтичного використання з різними шляхами введення. Зараз "в моді" етильне похідне, але можливе використання метильного або будь-якого іншого алкільного похідного після оцінки їх безпечності.

Використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних у складанні або виробництві фармацевтичних композицій фармацевтично активних речовин, особливо ліпофільних активних речовин, що належать до різних фармакологічних та терапевтичних категорій створює багато переваг, таких як:

(a) Він має велику солюбілізувальну здатність і може легко солюбілізувати різні фармацевтично активні речовини, що належать до різних фармакологічних та терапевтичних класів, перелічених в Категоріях (I)-(XXII), описаних в розділі Відомий рівень техніки даної заявки, що перевищує можливості інших розчинників/носіїв, відомих з рівня техніки;

(b) Віє є досить універсальним, щоб бути прийнятним як носій або розчинник для використання в різних системах доставки лікарських засобів для застосування парентеральним (як внутрішньом'язовим, так і внутрішньовенним), пероральним, шкіриним, назальним, оптичним (optic), очним і вушним (та) іншими шляхами введення, особливо у вигляді ін'єкційних засобів, капсул, назальних спреїв, розчинів для полоскання рота, шкірних гелів і т.д.;

(c) Він є дуже універсальним носієм або розчинником для складання композицій фармацевтично активних речовин, особливо ліпофільних активних речовин, які важко солюбілізуються та потребують складання композицій у вигляді масляних ін'єкцій або емульсій, або які виявляють нестабільність при змішуванні з водною фазою;

(d) Він є безпечним для різних шляхів введення та є менш токсичним порівняно з (from) токсичністю та проблемами контролю якості, пов'язаними з іншими розчинниками, відовими з рівня техніки;

(e) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, демонструють підвищену фізичну стабільність у порівнянні зі звичайними композиціями таких фармацевтично активних речовин;

(f) Його використання як носія або розчинника дозволяє складати фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, які є простими у виробництві; не потребують тривалих та трудомістких виробничих стадій; які є практичними та економічними; і які не потребують спеціального обладнання для підтримання асептичних умов для виробництва, такого як для кристалізації, зменшення розміру частинок, змочування, стерилізації і т.д.;

(g) Його використання як носія або розчинника дозволяє складати фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, які будуть мати кращу біодоступність;

(h) Його використання як носія або розчинника дозволяє складати фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, які є більш прозорими, менш в'язкими, та мають меншу густину, ніж масляні ін'єкції, що містять такі фармацевтично активні речовини і можуть бути виготовлені у вигляді прозорого розчину (soluble pellucid solution);

(i) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, не містять масла та небажаних/потенційно шкідливих (problematic) речовин, і тому є більш стабільними;

(j) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, спричинюють менший біль при ін'єкції у порівнянні зі спричинюваним ін'єкцією масляних препаратів, що містять такі фармацевтично активні речовини;

(k) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, можуть бути просто введені і тому є корисними для докторів/лікарів/сестер;

(l) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, не мають побічних ефектів, асоційованих зі звичайними композиціями і, найважливіше, не потребують введення пацієнту тестової дози перед фактичним введенням;

(m) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, не спричинюють біль, еритему, опухання в місці ін'єкції; не спричинюють ушкодження нервів, артерій або вен; не спричинюють травми шкіри та тканини; фіброзу м'язів

та контрактури; паралічу нерва; паралічу; анафілактичного шоку; утворення тромбозу у венах; тромбофлебіту; абсцесів або гангрен; не створюють проблем з персоналом та зберіганням лікарських засобів; не є ганебними або примусовими для пацієнта; і не створюють складнощів, пов'язаних з матеріальним забезпеченням, при введенні пацієнту, який працює по найму;

5 (п) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, який не виявляє інстабільності протягом періоду часу між виробництвом та використанням; не приводить до осадження твердих речовин, утворення осаду, складнощів з повторним диспергуванням і т.д.; не приводить до нерівномірності доз під час введення, і флакони не потребують струшування для забезпечення однорідності перед використанням;

10 (о) Він також виконує функцію агента, що підсилює проникнення;

(р) Фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять його як носій або розчинник, не потребують стабілізаторів або консервантів у великій кількості для підтримання стабільності композицій; і

15 (q) Він легко виводиться, не спричинюючи шкоди жодному органу, особливо ниркам, а також не буде накопичуватися в будь-якій частині організму; і

(г) Його використання усуває потребу в помелі або мікронізації фармацевтично активних речовин або ліпофільних активних речовин перед використанням.

Типово, фармацевтичні або ліпофільні активні речовини, що входять до обсягу даного винаходу, які, однак, слід вважати необмежувальними, можуть бути класифіковані на три

20 категорії, а саме:

1) Ті, що важко солюбілізуються та часто потребують токсичних носіїв для солюбілізації і можуть додатково потребувати небажаних ексципієнтів для складання придатних лікарських форм;

25 2) Ті, що мають проблеми, пов'язані зі стабільністю, і часто потребують використання складних та дорогих технологій для складання придатних стабільних лікарських форм таких активних речовин; і

3) Ті, що є доступними у формі суспензій і дуже важко солюбілізуються в розчинну форму.

Завдяки використанню носія або розчинника за даним винаходом, моноетиловий ефір діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий, некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути корисним для внутрішньом'язових (I.M), а також внутрішньовенних (I.V.) ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, очні, вушні засоби, лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчини демонструють підвищену стабільність у порівнянні та є менш токсичними.

Відповідно до вищеведеного опису:

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції різних фармацевтично активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції різних ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або як розчинника при виготовленні фармацевтичних композицій, що містять різні фармацевтично активні речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або як розчинника при виготовленні фармацевтичних композицій, що містять різні ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які важко солюбілізуються у фізіологічно прийнятних розчинниках.

55 В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які важко солюбілізуються у фізіологічно прийнятних розчинниках.

60 В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для

складання композицій фармацевтично активних речовин, що виявляють нестабільність при змішуванні з водною фазою.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що виявляють нестабільність при змішуванні з водною фазою.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які важко солюбілізуються у фізіологічно прийнятних розчинниках та потребують складання композицій у вигляді масляних ін'єкцій.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які важко солюбілізуються у фізіологічно прийнятних розчинниках та потребують складання композицій у вигляді масляних ін'єкцій.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які важко солюбілізуються у фізіологічно прийнятних розчинниках та потребують складання композицій у вигляді емульсій.

В ще іншому варіанті втілення даного винаходу моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні використовуються в кількості від 1 % до 100 % від об'єму фармацевтично активної речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які важко солюбілізуються у фізіологічно прийнятних розчинниках та потребують складання композицій у вигляді емульсій.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які не містять масла та споріднених речовин.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які не містять масла та споріднених речовин.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які є менш в'язкими, мають меншу густину та є більш прозорими, ніж масляні ін'єкції, що містять такі фармацевтично активні речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які є менш в'язкими, мають меншу густину та є більш прозорими, ніж масляні ін'єкції, що містять такі ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які є менш болючими при ін'єкції у порівнянні з болем, спричинюваним введенням масляних ін'єкцій, що містять такі фармацевтично активні речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які є менш болючими при ін'єкції у порівнянні з болем, спричинюваним введенням масляних ін'єкцій, що містять такі ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій фармацевтично активних речовин, які можуть бути легко введені докторами/лікарями/медсестрами.

В іншому варіанті втілення даний винахід стосується використання моноетилового ефіру

діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника для складання композицій ліпофільних та гідрофільних активних речовин, які можуть бути легко введені докторами/лікарями/медсестрами.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є простими у виробництві, не використовують жодних тривалих та трудомістких виробничих стадій, і які є практичними та економічними.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є простими у виробництві, не використовують жодних тривалих та трудомістких виробничих стадій, і які є практичними та економічними.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють побічних ефектів; які не спричиняють болю, еритеми, опухання в місці ін'єкції; які не спричиняють ушкодження нервів, артерій або вен; і які не потребують введення пацієнту тестової дози перед фактичним введенням.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють побічних ефектів; які не спричиняють болю, еритеми, опухання в місці ін'єкції; які не спричиняють ушкодження нервів, артерій або вен; і які не потребують введення пацієнту тестової дози перед фактичним введенням.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не створюють складнощів, пов'язаних з матеріальним забезпеченням, при введенні пацієнту, який працює по найму; які не створюють проблем, пов'язаних з персоналом та зберіганням лікарських засобів; і які не є ганебними або примусовими для пацієнта.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не створюють складнощів, пов'язаних з матеріальним забезпеченням, при введенні пацієнту, який працює по найму; які не створюють проблем, пов'язаних з персоналом та зберіганням лікарських засобів; і які не є ганебними або примусовими для пацієнта.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не містять стабілізаторів або консервантів у великій кількості для підтримання стабільності композицій.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не містять стабілізаторів або консервантів у великій кількості для підтримання стабільності композицій.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють травму шкіри та тканин; фіброз м'язів та контрактуру; параліч нерва; параліч; анафілактичний шок; утворення тромбозу у венах; тромбофлебіт; та абсцеси або гангрену, при введенні внутрішньом'язово.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не спричиняють травму шкіри та тканин; фіброз м'язів та контрактуру; параліч нерва; параліч; анафілактичний шок; утворення тромбозу у венах; тромбофлебіт; та абсцеси або гангрену, при введенні внутрішньом'язово.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір



діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують спеціального обладнання для підтримання асептичних умов для виробництва, такого як для кристалізації, зменшення розміру частинок, змочування, стерилізації і т.д.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують спеціального обладнання для підтримання асептичних умов для виробництва, такого як для кристалізації, зменшення розміру частинок, змочування, стерилізації і т.д.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких стабільність композицій протягом періоду між виробництвом та використанням не приводить до осадження твердих речовин, утворення осаду, складнощів з повторним диспергуванням і т.д.

В ще іншому (варіанті втілення) даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких стабільність композицій протягом періоду між виробництвом та використанням не приводить до осадження твердих речовин, утворення осаду, складнощів з повторним диспергуванням і т.д.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують рівномірність доз під час введення і флакони не потребують струшування для забезпечення однорідності перед використанням.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують рівномірність доз під час введення і флакони не потребують струшування для забезпечення однорідності перед використанням.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують якомога скорішого введення для уникнення осаджування у шприці та не створюють проблем для доктора/лікаря/медсестри.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які не потребують якомога скорішого введення для уникнення осаджування у шприці та не створюють проблем для доктора/лікаря/медсестри.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють підвищену фізичну стабільність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі фармацевтично активні речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють підвищену фізичну стабільність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є досить універсальними, щоб бути прийнятними для використання як носії в різних системах доставки лікарських засобів.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є досить універсальними, щоб бути прийнятними для використання як носії в різних системах доставки лікарських засобів.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір

дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є безпечними та менш токсичними для різних шляхів введення.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є безпечними та нетоксичними в бажаній дозі для різних шляхів введення.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання в парентеральних, пероральних, дермальних, назальних та інших лікарських формах.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання в парентеральних, пероральних, дермальних, назальних та інших лікарських формах.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання при введенні внутрішньом'язовим та/або внутрішньовенним шляхом, пероральним, дермальним, назальним, очним та іншими шляхами введення.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, для використання при введенні внутрішньом'язовим та/або внутрішньовенним шляхом, пероральним, дермальним, назальним, очним та іншими шляхами введення.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які також забезпечують функцію агента, що підсилює проникнення.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які також забезпечують функцію агента, що підсилює проникнення.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують простоту застосування зазначених фармацевтично активних речовин при порівняно зниженому болю в місці ін'єкції внутрішньом'язовим та/або внутрішньовенним шляхами.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують простоту застосування зазначених ліпофільних та гідрофільних активних речовин при порівняно зниженому болю в місці ін'єкції внутрішньом'язовим та/або внутрішньовенним шляхами.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які доступні в різних лікарських формах з бажаним контролем якості і, зокрема, не мають проблем токсичності, пов'язаних з розчинниками.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які доступні в різних лікарських формах з бажаним контролем якості і, зокрема, не мають проблем токсичності для терапевтичних доз лікарських засобів, пов'язаних з розчинниками.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір дітиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які можуть бути складені у вигляді різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для

полоскання рота, шкірні гелі та інші, з яких, крім того, може бути виготовлений прозорий розчин.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які можуть бути складені у вигляді різних лікарських форм, таких як капсули, засоби для назальної, очної, вушної доставки, розчини для полоскання рота, шкірні гелі та інші, з яких, крім того, може бути виготовлений прозорий розчин.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є порівняно менш токсичними і в той же час будуть легко виводитися, не спричиняючи ушкоджень жодному органу, особливо ниркам, а також не будуть накопичуватися в будь-якій частині організму.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які є нетоксичними і в той же час будуть легко виводитися, не спричиняючи ушкоджень жодному органу, особливо ниркам, а також не будуть накопичуватися в будь-якій частині організму.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують прозорі та менш в'язкі розчини для парентерального введення.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які забезпечують прозорі та менш в'язкі розчини для парентерального введення.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють кращу біодоступність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі фармацевтично активні речовини.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які демонструють кращу біодоступність у порівнянні із звичайними композиціями, що містять такі ліпофільні та гідрофільні активні речовини.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких зазначені фармацевтично активні речовини не є помеленими або мікронізованими.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, у яких зазначені ліпофільні та гідрофільні активні речовини не є помеленими або мікронізованими.

В іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції фармацевтично активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які краще містять консерванти та буфери для підтримання їх рН.

В ще іншому варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції ліпофільних та гідрофільних активних речовин, що містять або використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні як основний носій або розчинник, які краще містять консерванти та буфери для підтримання їх рН.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Як було зазначено раніше, основним об'єктом та варіантом втілення даного винаходу є забезпечення фармацевтичних композицій фармацевтичних або ліпофільних/гідрофільних активних речовин в бажаній формі прозорого (pellucid clear) розчину для їх використання у складанні різних лікарських форм, які включають парентеральну/ін'єкційну форму для використання шляхом внутрішньом'язового та/або внутрішньовенного введення, а також для використання як попередньо приготовлений розчин/рідина для заповнення та приготування капсул, таблеток, назальних спреїв, розчинів для полоскання рота, засобів для очної доставки, засобів для вушної доставки та інших лікарських форм.

Крім того, як було зазначено раніше, основний об'єкт та варіант втілення даного винаходу реалізується шляхом використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших його алкільних похідних як основного носія або розчинника у складанні фармацевтичних композицій, що містять такі фармацевтичні або ліпофільні активні речовини.

5        За визначенням, фармацевтично активна речовина, згадувана в описі даної заявки, є речовиною, яка є біологічно активною. Її також звичайно називають фармацевтично активним інгредієнтом (API), лікарською речовиною або лікарськими засобами ангро. Саме активний інгредієнт використовують у складанні фармацевтичних композицій або лікарських продуктів таких активних речовин.

10       За визначенням, ліпофільною активною речовиною, згадуваною в описі даної заявки, є сполуки, які виявляють "ліпофільність", що означає здатність таких сполук розчинятися в жирах, маслах, ліпідах та неполярних розчинниках, таких як гексан або толуол. Такі сполуки загалом є малорозчинними або нерозчинними у воді і тому "гідрофобними". За декількома винятками, терміни "ліпофільний" та "гідрофобний" є синонімічними.

15       За визначенням, гідрофільною активною речовиною, згадуваною в описі даної заявки, є сполуки, які виявляють "гідрофільність", що означає здатність таких сполук розчинятися у воді та полярних розчинниках.

20       Фармацевтичні та/або ліпофільні/гідрофільні активні речовини за даним винаходом є лікарськими речовинами, що належать до різних фармакологічних або терапевтичних класів. З метою ілюстрації, яка, однак, є необмежувальною та не повинна розглядатися як така, що обмежує обсяг винаходу, такі фармакологічні або терапевтичні класи можуть бути вибрані з:

1. Лікарські засоби для шлунково-кишкової та гепатобіліарної системи:

25       Вони можуть включати антациди, засоби проти рефлюксу, противиразкові засоби, регулятори ШКТ, вітрогонні засоби, протизапальні засоби, спазмолітичні засоби, протидіарейні засоби, послаблювальні засоби, проносні, засоби, що стимулюють травлення, жовчогінні засоби, холелітотики, гепатопротекторні засоби, препарати для лікування захворювань аноректальної області, протиблювотні засоби та інші засоби для лікування шлунково-кишкової системи.

2. Лікарські засоби для серцево-судинної та кровотворної системи:

30       Вони можуть включати серцеві засоби, антиангінальні засоби, інгібітори ACE/прямі інгібітори реніну, бета-блокатори, антагоністи кальцію, антагоністи ангіотензину II, діуретики, антидіуретики, периферичні вазодилататори та активатори церебрального метаболізму, судинозвужувальні засоби, засоби для лікування дисліпідемічних порушень, кровоспинні засоби, антикоагулянти, інші гіпотензивні засоби та інші засоби для лікування серцево-судинної системи.

3. Лікарські засоби для респираторної системи:

35       Вони можуть включати протиаستمатичний засіб та препарати для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), препарати проти кашлю та нежиті, назальні протизастійні засоби та інші засоби для лікування респираторної системи.

40       4. Лікарські засоби для центральної нервової системи (ЦНС):

Вони можуть включати анксиолітики, снодійні та седативні засоби, антидепресанти, антипсихотичні засоби, протисудомні засоби, антипаркінсонічні лікарські засоби, анальгетики (опіоїдні та неопіоїдні) та антипіретики, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID) та інші засоби для лікування ЦНС.

45       5. Лікарські засоби для кістково-м'язової системи

6. Гормони, стероїди та протизапліднювальні засоби

7. Протиінфекційні лікарські засоби:

Вони можуть включати системні антибіотики, протигрибкові засоби, противірусні засоби, протималярійні засоби, протиамебні засоби, антипротозойні засоби, протитуберкульозні засоби, антибактеріальні комбінації, макроліди та інші протиінфекційні засоби

50       8. Онкологічні лікарські засоби

9. Лікарські засоби для сечостатевої системи

10. Лікарські засоби для ендокринної та метаболічної системи

11. Вітаміни та мінерали

55       12. Лікувальне харчування (Nutritional Drugs)

13. Офтальмічні (очні) лікарські засоби

14. Лікарські засоби для вуха, носа, рота/горла

15. Дерматологічні лікарські засоби

16. Анестетики - місцеві та загальні

60       17. Лікарські засоби проти алергії та для імунної системи

18. Антидоти, детоксикаційні агенти та лікарські засоби, використовувані при залежності від хімічних речовин

19. Внутрішньовенні та інші стерильні розчини

20. Різні лікарські засоби та сполуки

5 Відповідно до варіантів втілення даного винаходу, наступні фармацевтичні та/або ліпофільні активні речовини або лікарські засоби або сполуки, які, однак, є необмежувальними та не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу, що належать до різних фармакологічних або терапевтичних класів, можуть бути солюбілізовані в моноетиловому ефірі діетиленгліколю або інших його алкільних похідних для забезпечення фармацевтичних композицій, що виявляють гарну фізичну стабільність.

10 1. Лікарські засоби для шлунково-кишкової та гепатобіліарної системи:

а) Антациди, засоби проти рефлюксу та противиразкові засоби: фамотидин, мізопростол, пантопразол, рабепразол, домперидон, омепразол, лансопразол, декслансопразол і т.д.

15 б) Регулятори ШКТ, вітрогонні засоби та протизапальні засоби: месалазин, ментоклопромід, мосаприд і т.д.

с) Спазмолітичні засоби: дротаверин

д) Протидіарейні засоби: лоперамід

е) Послаблювальні та проносні: бісакодил

ф) Жовчогінні засоби, холеліолітики та гепатопротекторні засоби: метадоксин

20 г) Протиблювотні засоби: домперидон

h) Інші шлунково-кишкові лікарські засоби: трифлуоперазин

2. Лікарські засоби для серцево-судинної та кровотворної системи:

а) Серцеві засоби: аденозин, дигоксин, лідокаїн, пропафенон і т.д.

б) Антиангінальні засоби: дилтіазем HCl, нікорандил, ніфедипін і т.д.

25 с) Інгібітори АСЕ/прямі інгібітори реніну: каптоприл, еналаприл, фосиноприл, лізиноприл, лосартан, раміприл і т.д.

д) Бета-блокатори: лабетолол, соталол, небіволол, амплодипін і т.д.

е) Антагоністи кальцію: амплодипіну безилат, лацидипін

ф) Діуретики: ацетазоламід, спіронолактон, торасемід і т.д.

30 г) Периферичні вазодилататори та активатори церебрального метаболізму: ізоксуприн, німодипін і т.д.

h) Засоби для лікування дисліпідемічних порушень: безафібрат, аторвастатин, безафібрат, росувастатин, ловастатин, симвастатин, соматостатин і т.д.

і) Антикоагулянти: цилостазол

35 j) Інші гіпотензивні засоби та інші серцево-судинні лікарські засоби: доксазоцин, празоцин, резерпін і т.д.

3. Лікарські засоби для респираторної системи:

40 а) Протиастичний засіб та препарати для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (COPD): беклометазон, беклонетасон, будесонід, флутиконазол, іпратомію бромід і т.д.

б) Препарати проти кашлю та нежиті: кодеїн, декстрометорфан, месна і т.д.

с) Назальні протизастійні засоби та інші лікарські засоби для респираторної системи: оксиметазолін

4. Лікарські засоби для центральної нервової системи (ЦНС):

45 а) Анксиолітики: алпразолам, буспірон, хлордіазепоксид, клобазем, клоназепам, діазепам, лоразепам, гідроксизин, прегабалін і т.д.

б) Снодійні та седативні засоби: мідазолам, нітразепам і т.д.

с) Антидепресанти: бупропіону гідрохлорид, кломіпрамін, доксерін, флуоксетин, міансерин і т.д.

50 д) Антипсихотичні засоби: клозапін, ламотригін, оланзапін, кветіапін, вальпроєва кислота і т.д.

е) Протисудомні засоби: карбамазепін, клоназепам, клобазам, діазепам, ламотригін, леветірацетаму фенітоїн, прегабалін, дименгідринат і т.д.

ф) Анальгетики (опіоїдні та неопіоїдні) та антипіретики: бупренорфін, пентазоцин і т.д.

55 г) Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID): бупренорфін, пентазоцин, ацеклофенак, індометацин, ібупрофен, кеторолак, лорноксикам, мефенамова кислота, німесулід, піроксикам, теноксикам, флунаризин, цитиколін, мекобаламін, піритинол, пірацетам, лефлуномід, целекоксиб, етерококсиб, тілмакоксиб, ацетамінофен, левосульпірид і т.д.

60 5. Лікарські засоби для кістково-м'язової системи: хлороквін, алопуринол, баклофен, глікопіронію бромід, тіоколікозиду тизанідин, неостигмін, діациреїн, толперизон, еперизон і т.д.

6. Гормони, стероїди та протизапліднювальні засоби: тестостерон, естрадіол, етиніл-естрадіол, местеролон, алілестренол, естрадіол, гідрокси-прогестерону капроат, медрокси-прогестерон, норетістерон, прогестерон, бетаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізолон, триамцинолон, кломіфен, октреотид, нандролон, левоноргестрел і т.д.

5 7. Протиінфекційні лікарські засоби:

Системні антибіотики, протигрибкові засоби, протівірусні засоби, протималарійні засоби, протиамебні засоби, антипротозойні засоби, протитуберкульозні засоби, антибактеріальні комбінації, макроліди та інші протиінфекційні засоби: флуконазол, вориконазол тобраміцин, цефоперазон, цефотаксим, цефprozил, еритроміцин, ципрофлоксацин, офлоксацин, тетрациклін, метронідазол, орнідазол, рифампіцин, ванкоміцин, циклосерин, протіонамід, ізоніазид, клотримазол, флуконазол, ітраконазол, гризеофульвін, кетоназол, тербінафін, кетоназол, ацикловір, ганцикловір, левамізол, мебендазол, артемизинін, артеметер, артеметер і т.д.

10 8. Онкологічні лікарські засоби: дакарбазин, доксорубіцин, вінбластину сульфат, блеоміцин, етопозид, мелфалан, паклітаксел, вінкристину сульфат, аміфостин, анастразол, лейпролід і т.д.

15 9. Лікарські засоби для сечостатевої системи: міконазол, метилергометрин, тадалафіл, тамсулозин, кальцитріол і т.д.

10. Лікарські засоби для ендокринної та метаболічної системи: орлістат, альфакальцидол і т.д.

20 11. Вітаміни та мінерали: вітамін К, холекальциферол, ретинол, інші вітаміни А, D та Е.

12. Різні лікарські засоби та сполуки: антагоністи рецепторів альдостерону - еплеренон, спіронолактон і т.д.

Як згадувалося раніше, вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини можуть бути солюбілізовані в моноетиловому ефірі діетиленгліколю або інших його алкільних похідних для забезпечення нескаламученого та прозорого стабільного рідкого розчину, який може бути використаний як такий безпосередньо для складання ін'єкційних розчинів для парентеральної доставки; або який може бути включений в матриці з фармацевтично прийнятними ад'ювантами в форму таблетки для перорального введення; або ж який може бути використаний як попередньо приготовлений розчин/рідина для заповнення та приготування капсул, таблеток, назальних спреїв, розчинів для полоскання рота, шкірних аплікацій, очних, вушних та інших лікарських форм. В таких випадках, нескаламучений та прозорий стабільний рідкий розчин може бути або використаний як препарат одного лікарського засобу або може бути наданий в комбінації з іншими придатними лікарськими засобами для забезпечення потрібної фармакологічної дії.

35 Хоча винахід переважно проілюстрований на прикладі моноетилового ефіру діетиленгліколю, інакше відомого також як 2-(2-етоксіетокси)етанол, карбітол (CARBITOL<sup>™</sup>), розчинник DE, етиловий ефір діетиленгліколю, етилдигліколь або транскутол та має структуру, зображену нижче,



40 однак, інші алкільні похідні також можуть бути в рівному ступеню використані в даному винаході, і кваліфікований фахівець в даній області техніки не матиме складнощів у застосуванні інших алкільних похідних для реалізації винаходу. Типовими прикладами інших алкільних похідних є діетиленгліколю монометиловий ефір, діетиленгліколю моно-н-пропіловий ефір, діетиленгліколю моноізопропіловий ефір, діетиленгліколю моно-н-бутиловий ефір, діетиленгліколю моноізобутиловий ефір та діетиленгліколю моно-н-гексиловий ефір.

45 Моноетиловий ефір діетиленгліколю є менш в'язким та безпечним. Він має характеристичну в'язкість приблизно 3,11 сП. Він є розчинним у воді. Густина моноетилового ефіру діетиленгліколю становить від 0,985 до 0,991. Моноетиловий ефір діетиленгліколю має меншу густину, ніж вода, і тому є легкотекучим. Оскільки сполука має меншу в'язкість, вона може бути використана для приготування композицій, які можуть бути легко набрані в шприц і, таким чином, є кращими для набирання з флаконів або ампул робітниками охорони здоров'я. Додатково, ця сама властивість забезпечує для докторів перевагу менш болючої дії, а також можливості введення меншого об'єму рідини для лікарських продуктів в терапевтичних концентраціях парентеральними шляхами.

55 З відомих з рівня техніки різних носіїв, включаючи різні органічні розчинники, масла та суміші масло-вода, для солюбілізації вищезазначених фармацевтично активних речовин, включаючи

ліпофільні активні речовини та малорозчинні у воді лікарські засоби та стероїди, моноетиловий ефір діетиленгліколю забезпечує ефективну здатність до солюбілізації та здатність до проникнення лікарського засобу, які дозволяють уникнути більшості, якщо не усіх обмежень/проблем/занепокоєнь, асоційованих з використанням зазначених носіїв, відомих з рівня техніки, для складання фармацевтичних композицій.

Широкий спектр фармацевтичних або ліпофільних активних речовин, описаних вище, а саме такі - антациди, засоби проти рефлюксу та противиразкові засоби, регулятори ШКТ, вітрогонні засоби, протизапальні засоби, спазмолітичні засоби, протидіарейні засоби, послаблювальні, проносні, жовчогінні засоби, холелітолітики, гепатопротекторні засоби, препарати для лікування захворювань аноректальної області, протиблювотні засоби та інші шлунково-кишкові лікарські засоби; серцеві засоби, антиангінальні засоби, інгібітори ACE/прямі інгібітори реніну, бета-блокатори, антагоністи кальцію, антагоністи ангіотензину II, інші гіпотензивні засоби, діуретики, антидіуретики, периферичні вазодилататори та активатори церебрального метаболізму, судинозвужувальні засоби, засоби для лікування дисліпідемічних порушень, кровоспинні засоби, антикоагулянти та інші серцево-судинні лікарські засоби; протиагмастичний засіб та препарати для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), препарати проти кашлю та нежиті, назальні протизастійні засоби та інші лікарські засоби для респираторної системи; анксиолітики, снодійні та седативні засоби, антидепресанти, антипсихотичні засоби, протисудомні засоби, антипаркінсонічні лікарські засоби, анальгетики (опіоїдні та неопіоїдні) та антипіретики, NSAID та інші засоби для ЦНС, лікарські засоби для кістково-м'язової системи, гормони, стероїди та протизапліднювальні засоби, антибіотики, протигрибкові засоби, противірусні засоби, протималярійні засоби, протиамебні засоби, антипротозойні засоби, протитуберкульозні засоби, антибактеріальні комбінації, макроліди та інші протиінфекційні лікарські засоби, онкологічні лікарські засоби, лікарські засоби, призначені для сечостатевої, ендокринної та метаболічної системи, вітаміни та мінерали, лікувальне харчування, призначене для очей, носу, вуха та рота/горла, дерматологічні засоби, анестетики - місцеві та загальні, лікарські засоби, пов'язані з алергією та імунною системою, антидоти, детоксикаційні agents та лікарські засоби, використовувані при залежності від хімічних речовин, внутрішньовенні та інші стерильні розчини та різноманітні лікарські засоби терапевтичної категорії – продемонстрував високу селективну розчинність у носії або розчиннику моноетиловому ефірі діетиленгліколю або інших його алкільних похідних.

Селективний носій або розчинник моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні типово використовуються в кількості від 25 % до 30 % від ваги фармацевтичної композиції, що містять вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини. Здатність моноетилового ефіру діетиленгліколю до підсилення проникності спільно із солюбілізацією виявляється дуже ефективною при використанні фармацевтичних композицій за їх терапевтичним призначенням. Було знайдено, що фармацевтичні композиції, що містять моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші алкільні похідні, забезпечують кращу хімічну та біологічну стабільність зазначених композицій.

Фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини, можуть на додаток до моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних містити буфери для підтримання pH. Прикладами придатних буферів, які можуть використовуватися, є 0,1 N гідроксид натрію, оцтова кислота, цитрат натрію, хлорид калію, хлорид натрію, лимонна кислота, бікарбонат натрію, L-аргінін, Буфери трис (Tris), похідні холевої кислоти, похідні амінокислоти і т.д.

Фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини, можуть на додаток до моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних містити консерванти, які типово використовуються в кількості від 0,001 % до 2 % від ваги композиції. Прикладами консервантів, що можуть бути використані, є бензиловий спирт, метилпарабен, пропілпарабен, тіомерсал (thiomerosol), солі фенілтруті (ацетат, борат, нітрат), хлорбутанол, мета-крезол і т.д. Типово бензиловий спирт використовується в кількості від 0,01 % до 2 % від ваги композиції, метилпарабен використовується в кількості від 0,18 % до 0,2 % від ваги композиції, пропілпарабен використовується в кількості від 0,01 до 0,02 % від ваги композиції, і тіомерсал використовується в кількості від 0,001 % до 0,01 % від ваги композиції. Консерванти також допомагають підтримувати стабільність композицій.

Фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини, можуть на додаток до моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних містити антиоксиданти або хелатуючі агенти або стабілізатори. Прикладами антиоксидантів, які можуть використовуватися, є аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, тіогліцерин та його похідні, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, натрію

формальдегідсульфоксилат, тіосечовина, складний ефір аскорбінової кислоти, ВНТ (бутилований гідрокситолуол), токофероли і т.д. Типово аскорбінова кислота використовується в кількості від 0,02 % до 0,1 % від ваги композиції, аскорбіл пальмітат використовується в кількості від 0,5 % до 2 % від ваги композиції, бісульфат натрію використовується в кількості від 0,1 % до 0,15 % від ваги композиції, метабісульфіт натрію використовується в кількості від 0,1 % до 0,15 % від ваги композиції, натрію формальдегідсульфоксилат використовується в кількості від 0,1 % до 0,15 % від ваги композиції, тіосечовина використовується в кількості від 0,004 % до 0,005 % від ваги композиції, складний ефір аскорбінової кислоти використовується в кількості від 0,1 % до 0,15 % від ваги композиції, ВНТ використовується в кількості від 0,005 % до 0,02 % від ваги композиції, і токофероли використовуються в кількості від 0,05 % до 0,075 % від ваги композиції. Хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота типово використовується в кількості від 0,01 % до 0,075 % від ваги композиції, і можуть бути використані стабілізатори, такі як малеїнова кислота або малатні солі.

Фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини, можуть на додаток до моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних містити інші відповідні ад'юванти або ексципієнти, в залежності від лікарських форм.

Фармацевтичні композиції, що містять вищезазначені фармацевтичні або ліпофільні активні речовини, можуть на додаток до моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних містити інші фармацевтично прийнятні співрозчинники. Вода також може бути додана в мінімальній кількості, щоб зробити композиції більш текучими.

Універсальність селективного солюбілізувального засобу моноетилового ефіру діетиленгліколю та схожих розчинників дозволяє проводити складання композицій ліпофільних активних речовин, які можуть бути використані як для внутрішньовенних, так і для внутрішньом'язових ін'єкцій, а також для застосування в різних фармацевтичних дозованих композиціях, тим самим забезпечуючи різноманітні шляхи застосування цих лікарських засобів для ефективного лікування різних хвороб та для полегшення захворювань ссавців.

Широкий спектр лікарських засобів, що можуть бути ефективно солюбілізовані моноетиловим ефіром діетиленгліколю або іншими алкільними похідними та складені у вигляді придатних фармацевтичних композицій або лікарських форм, представлений нижче, але, однак, є необмежувальним з погляду обсягу винаходу.

Клас I: Фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, які важко солюбілізуються

Як згадувалося раніше, існують певні фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, які важко солюбілізуються та часто потребують токсичних носіїв для солюбілізації і можуть додатково потребувати небажаних ексципієнтів для складання в придатні лікарські форми.

Такі фармацевтично активні речовини або лікарські засоби можуть бути ефективно солюбілізовані шляхом використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних як основного носія або розчинника, для забезпечення чистих, прозорих, некаламутних розчинів зазначених фармацевтично активних речовин або лікарських засобів в зазначеному носії або розчиннику, які додатково є менш в'язкими та є "готовими для застосування" для парентерального введення внутрішньовенним (I.V.), внутрішньом'язовим (I.M.) або іншими шляхами ін'єкції, або можуть бути використані для складання різних інших лікарських форм фармацевтично активних речовин або лікарських засобів, таких як, наприклад, капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, аплікації на зуби, гелі, очні, вушні, рідкі лікарські форми для перорального введення та інші лікарські форми. Крім того, при введенні парентерально, розчини є легкотекучими, легко набираються в шприц, легко вводяться ін'єкцією та спричиняють менший біль в місці ін'єкції і тому є кращими не лише для пацієнтів, але також для докторів/лікарів/сестер. Крім того, фармацевтичні композиції є безпечними та менш токсичними при введенні різними шляхами, особливо при введенні парентерально. На додаток, використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних підвищує хімічну та біологічну стабільність фармацевтично активних речовин або лікарських засобів, а також забезпечує краще проникнення таких активних речовин або лікарських засобів.

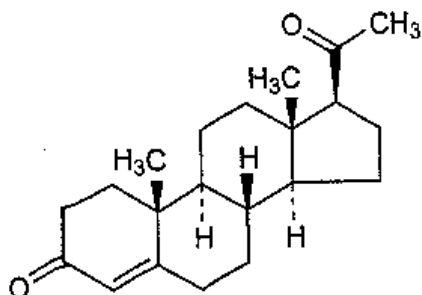
Моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші алкільні похідні демонструють порівняно меншу в'язкість (менш ніж 7-8 сП при використанні в композиції їх одних, та менш ніж 15 сП при використанні як співрозчинників в декількох прикладах) при введенні парентеральними шляхами.

Нижче перелічені лише деякі з різноманітних фармацевтично активних речовин або лікарських засобів, що належать до цього класу, які, повторимо, є необмежувальними з погляду обсягу винаходу.

I.1) Прогестерон (стероїди та гормони)



Прогестерон, також відомий як Р4 (прегн-4-ен-3,20-діон), є С-21 стероїдним гормоном, який бере участь в жіночому менструальному циклі, вагітності (підтримує визрівання) та ембріогенезі людей та інших видів. Прогестерон належить до класу гормонів, називаному прогестогени, і є основним поширеним у природі людським прогестогеном. Молекулярна структура прогестерона є такою:



(I, 1)

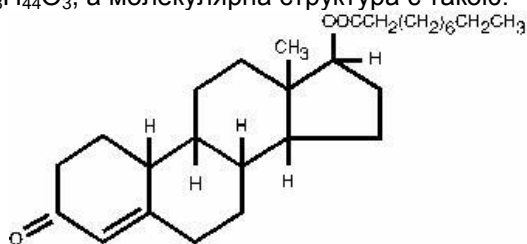
Він є білим кристалічним порошком, нерозчинним у воді. Профіль розчинності прогестерона у воді є <0,1 г/100 мл при 19 °С. Він є вільно розчинним в абсолютному спирті, помірно розчинним в рослинних оліях та ацетоні. Він є доступним у мікронізованій формі у вигляді масляної внутрішньом'язової ін'єкції, приготовленої в кунжутній олії згідно з USP (Фармакопея США), яка є в'язкою і може бути болючою в місці ін'єкції. Він відрізняється від інших звичайно використовуваних стероїдів тим, що створює подразнення в місці ін'єкції.

При використанні носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) розчинника моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язових (I.M), а також внутрішньовенних (I.V.) ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, місцеві гелі, вагінальний супозиторій, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

I.2<sub>A</sub>) Нандролон деканоат (стероїди та гормони)

Нандролон (19-нортестостерон, I.2) є анаболічним стероїдом, який може бути присутнім в природних умовах в організмі людини. Нандролон найчастіше продається комерційно у вигляді його деканоатного складного ефіру та у вигляді фенілпропіонатного складного ефіру.

Нандролон деканоат (D1) є синтетичним похідним тестостерону, показаним для ведення анемії ниркової недостатності і, як було показано, підвищує гемоглобін та масу еритроцитів. Хімічною формулою нандролону деканоату є естр-4-ен-3-он, 17-[(1-оксодецил)окси]-, (17b)-, 17b-гідроксистер-4-ен-3-ону деканоат. Молекулярною формулою деканоатного складного ефіру є C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>, а молекулярна структура є такою:

(I.2<sub>A</sub>)

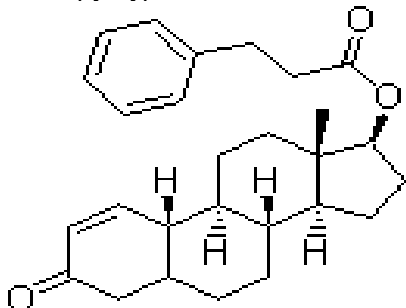
Нандролон деканоат (C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>) має вигляд дрібного, від білого до кремово-білого, кристалічного порошку. Він не має запаху, або може мати слабкий запах. Нандролон деканоат є розчинним в хлороформі, в спирті, в ацетоні, та в рослинних оліях. Він є практично нерозчинним у воді. Як нандролон деканоат, він є доступним як стерильний масляний розчин, що містить кунжутну олію. Він є доступним в дозі 100 мг/мл, де до 10 % бензильного спирту використовується як солюбілізатор, а також консервант. Хоча, бензильний спирт може бути використаний в кількості від 2 % до 4 % як консервант в парентеральних засобах, але в концентрації 10 % він виявляє анестезувальний ефект. В той же час кунжутна олія робить ін'єкцію погано в'язкою, і вона може бути болючою в місці ін'єкції.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних болюсних ін'єкцій або внутрішньом'язової ін'єкції депо для швидкого початку дії, коли потрібно

забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

5 I.2<sub>B</sub>) Нандролон фенілпропіонат (стероїди та гормони)

Нандролон фенілпропіонат є внутрішньом'язовою ін'єкційною формою анаболічного стероїду нандролону. Він має хімічну назву 17 $\beta$ -гідроксіестр-4-ен-3-он 17-(3-фенілпропіонат), а хімічна структура є такою:



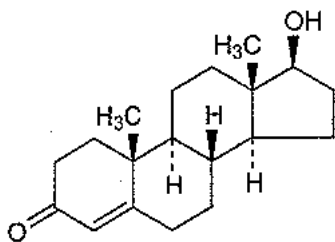
(I.2<sub>B</sub>)

10 Він є кристалічним порошком від білого до кремово-білого кольору, практично нерозчинним у воді. Нандролон фенілпропіонат зберігає активність протягом приблизно тижня. Етерифіковані стероїди є менш полярними, ніж вільні стероїди, та більш повільно абсорбується з міста ін'єкції. Після потрапляння в кровотік, складний ефір видаляється, звільнюючи вільний (активний) 41афта41ол (41aphtha41ol). Етерифіковані стероїди призначені для подовження вікна  
15 терапевтичного ефекту після введення, що дозволяє використовувати графік з меншою частотою ін'єкцій у порівнянні з ін'єкціями вільного (неетерифікованого) стероїду. Нандролон не є C-17 альфа-алкілованим, і для нього невідомі гепатотоксичні ефекти у здорових суб'єктів. Нандролон фенілпропіонат є доступним на ринках лікарських засобів для людей в композиціях та дозах, що містять 25 мг/мл або 50 мг/мл стероїду, розчиненого в маслі.

20 При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язових, а також внутрішньовенних ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно  
25 забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

I.3, I.3<sub>A</sub>, I.3<sub>B</sub>) Тестостерон та його сольові форми, тобто тестостерон енантат та тестостерон ципіонат (стероїди та гормони)

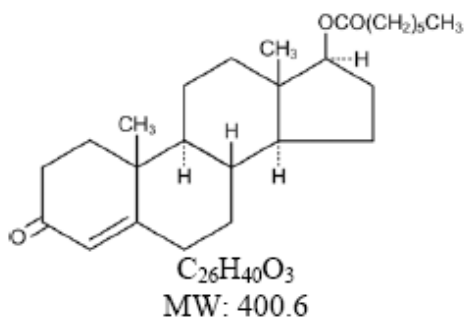
30 Тестостерон є анаболічним стероїдним гормоном, який також використовується для профілактики остеопорозу. Його молекулярна формула - C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (мол.в. = 288,4) з такою структурою:



(I.3)

35 Він є білою кристалічною речовиною або жовтуватими кристалами, практично нерозчинними у воді та жирних маслах. Він має низьку біодоступність з періодом напіввиведення від 2 до 4 годин, і метаболізм відбувається у печінці, в яєчку та простаті. Він є корисним для замісній терапії тестостерону при гіпогонадних розладах чоловіків, а також поліпшує (стан при) діабеті 2 типу.

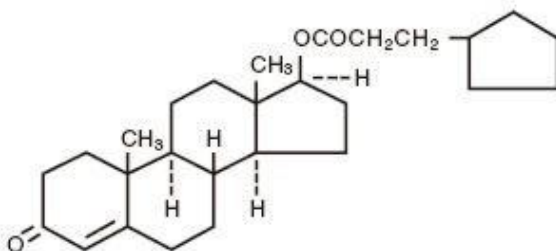
40 Тестостерон енантат є похідним первинного ендogenous андрогену тестостерону, для внутрішньом'язового введення. В їх активній формі, андрогени мають 17-бета-гідроксильну групу. Етерифікація 17-бета-гідроксильної групи збільшує тривалість дії тестостерону; гідроліз до вільного тестостерону відбувається in vivo.

(I, 3<sub>A</sub>)

Тестостерон енантат ( $C_{26}H_{40}O_3$ ) (мол.в. 400,60) є кристалічним порошком, білим або кремово-білим. Він не має запаху або має слабкий запах, характерний для гептанової кислоти. Він є нерозчинним у воді, дуже розчинним в ефірі та розчинним в рослинних оліях. Тестостерон енантат для ін'єкцій є прозорим, від безбарвного до блідо-жовтого, стерильним масляним розчином тестостерону енантату для внутрішньом'язового застосування. Кожен мл містить: тестостерон енантат 200 мг, хлорбутанол (похідне хлоралу) 0,5 % в кунжутній олії q.s. (до потрібної кількості).

Тестостерон ципіонат є ліпофільною активною речовиною 17(бета)-циклопентилпропіонатним складним ефіром андрогенного гормону тестостерону. Він є білим або кремово-білим кристалічним порошком, вільно розчинним в ефірі, з хімічною формулою андрост-4-ен-3-он, 17-(3-циклопентил-1-оксопропокси)-, (17β)-. Його молекулярною формулою є  $C_{27}H_{40}O_3$  з молекулярною вагою 412,61.

Структурна формула представлена нижче:

(I, 3<sub>B</sub>)

Він є доступним у парентеральній формі в двох концентраціях, 100 мг/мл та 200 мг/мл. Для максимального результату лікарський засіб рекомендується вводити ін'єкцією в сідниці через кожні 7-12 днів. В будь-який момент часу, весь тестостерон буде залишатися зв'язаним з білком, і лише 2 % буде доступним та секретується в кров. Він є показаним для замісної терапії у чоловіків при станах, асоційованих з симптомами дефіциту або відсутності ендогенного тестостерону.

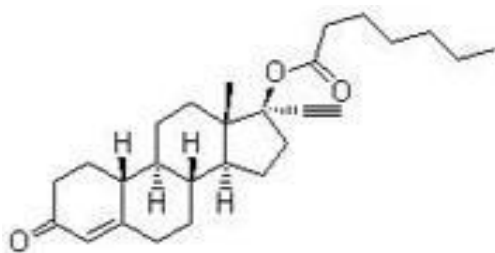
Форми складного ефіру є доступними у вигляді парентерального препарату типу депо на масляній основі, в якому використовується кунжутна олія або бавовняна олія, і який може спричинювати біль, а також алергічну реакцію. Це може призводити до утворення абсцесу, виразок та деяких шкірних інфекцій. Крім того, не можна використовувати для ін'єкції кожного разу одну й ту саму ділянку. Через свою об'ємність/в'язкість можуть важко набиратися в шприц.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язової, а також внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### I.4) Норетістерон енантат (стероїди та гормони)

Норетістерон енантат є синтетичним прогестиним, протизапліднювальний засіб, який звичайно вводять інтраглютеальним шляхом як разову ін'єкцію з концентрацією 200 мг/мл. Вона безперервно вивільняє прогестин у кровотік протягом періоду восьми тижнів (2 місяці). Друга та остання ін'єкція може бути введена через вісім тижнів після першої ін'єкції у разі потреби. Норетістерон енантат використовується лише як короточасний метод контрацепції за певних обставин.

Він має хімічну назву 17альфа-етиніл-19-нортестостерон 17-гептаноат та таку молекулярну структуру:



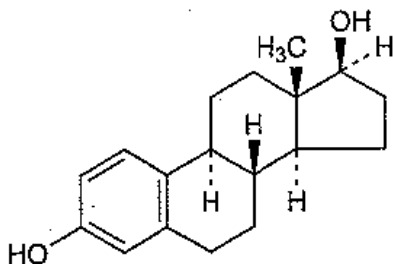
(I, 4)

Він є кристалічним порошком від білого до кремово-білого кольору; практично нерозчинним у воді; вільно розчинним в ацетоні, метанолі, абсолютному етанолі, діоксані та ефірі; малорозчинним в петролейному ефірі. Згідно з патентом США № 7025979, винахід розкриває композицію для чоловічої контрацепції, що містить прогестин, який виявляє як естрогенні, так і андрогенні властивості і є дуже ефективним для пригнічення сперматогенезу у чоловіків. Прогестин норетістерон (NET), особливо його похідні норетістерон ацетат та норетістерон енантат, в достатніх дозах індують олігоспермію або азооспермію у чоловіків.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### I.5) 17 $\beta$ Естрадіол (стероїди та гормони)

Естрадіол (E2 або 17 $\beta$ -естрадіол) є статевим гормоном, який скорочено позначають E2, оскільки він має дві гідроксильні групи в своїй молекулярній структурі. Хімічною назвою цієї ліпофільної активної речовини є (17 $\beta$ )-естра-1,3, 5(10)-триєн-3,17-діол з такою молекулярною формулою та молекулярною структурою:



(I.5)

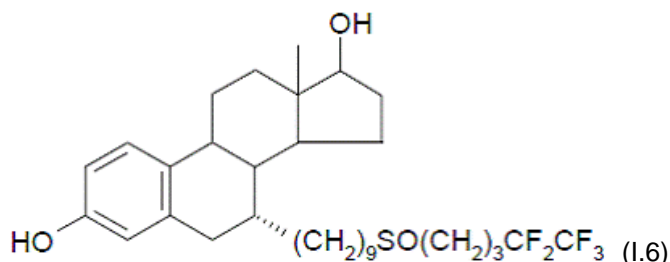
Він використовується, у вигляді ін'єкції або місцево, для лікування запалення, алергії, колаагенових хвороб, астми, недостатності кори надниркової залози, шоку та деяких неопластичних станів. Цей гормон є доступним у сольовій формі, такий як естрадіол бензоат, естрадіол ципіонат, естрадіол валерат у парентеральних формах, які використовуються для лікування жіночого гіпогонадізму. Ці солі є помірно розчинними в маслі, такому як кунжутна олія, тому може існувати ймовірність проблем стабільності.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, трансдермальні диски, інтравагінальні кільця, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### I.6) Фулвестрант (стероїди та гормони)

Фулвестрант є антагоністом естрогенового рецептора, (що використовується) як засіб для лікування рецептор гормону-позитивного метастазуючого раку грудної залози у постклімактеричних жінок з прогресуючою хворобою після антиестрогенової терапії.

Хімічною назвою є 7-альфа-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфініл)ноніл]естра-1,3,5-(10)-триєн-3,17бета-діол. Молекулярною формулою є C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, а його структурна формула є такою:



Фулвестрант є білим порошком з молекулярною вагою 606,77. Він є доступним як ін'єкція для внутрішньом'язового введення. Розчин для ін'єкції є прозорою, від безбарвного до жовтого кольору, в'язкою рідиною. Фулвестрант є розчинним в етанолі, ДМСО (DSMO), диметилформаміді та практично нерозчинним у воді.

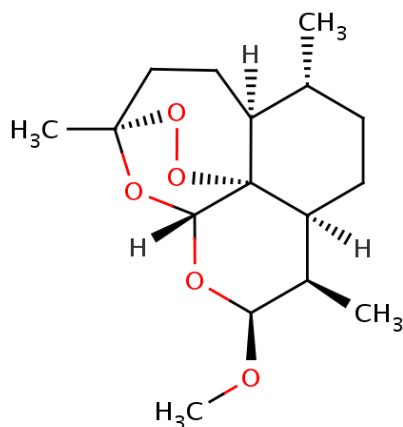
Ця ін'єкція містить до 10 % бензильового спирту, який в такій кількості може діяти як анестетик, в той час як касторова олія USP використовується як модифікатор швидкості вивільнення, і може бути в'язкою, що може спричинювати біль під час ін'єкції, і розчин може також мати жовтуватий колір. Згідно з документацією FDA щодо схвалення лікарського засобу, спостерігалися реакції на місці ін'єкції та приливи крові.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

Аналогічно, анаболічні стероїди, такі як болденон ундециланат, дростанолон пропіонат, тренболон ацетат, тренболон енантат, метенолон енантат, метилтестостерон, також можуть бути приготовлені у вигляді внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкційних форм при використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, з одержанням прозорого, некаламутного, а також менш в'язкого розчину.

#### I.7) Артемизин (протималярійний засіб (Antimalarial))

Він є похідним метилового ефіру артемизиніну, який є пероксилактоном, виділеним з китайської рослини *Artemisia annua*, використовуваної для лікування малярії. Він є також відомим як дигідроартемизиніну метиловий ефір, але його точною назвою за хімічною номенклатурою є (+)-(3-альфа, 5а-бета, 6-бета, 8а-бета, 9-альфа, 12-бета, 12aR)-декагідро-10-метокси-3,6,9-триметил-3,12-епокси-12Н-пірано(4,3-*j*)-1,2-бензодіоксепін з такою молекулярною структурою:



Він є білим кристалічним порошком з гірким смаком; практично нерозчинним у воді, розчинним у хлороформі, ацетоні та спиртах. Він є відносно ліпофільним та нестабільним лікарським засобом. Артемизин є високоефективним проти кров'яних шизонтів обох малярійних паразитів *P. falciparum* та *P. vivax*. Його унікальними ознаками є:

На відміну від більшості інших протималярійних засобів, він не має азотвмісних гетероциклічної кільцевої системи, не поступається хініну в ефективності лікування тяжкої малярії; і має рівну з хініном ефективність лікування церебральної малярії.

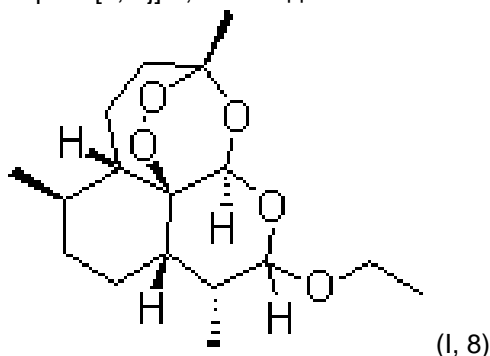
Він є доступним як внутрішньом'язова ін'єкційна форма з дозою 80 мг/мл для дорослих та вважається прийнятним в дозі 20 мг/мл для педіатричних пацієнтів на думку ВООЗ (WHO).

Продукт, доступний на ринку, приготовлений в мігліколі, тригліцеридних маслах із середньою довжиною ланцюгів, які можуть бути низьков'язкими, але подразниками в місці ін'єкції.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний розчин, який може бути використаний як внутрішньом'язові, а також внутрішньовенні ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули, гель, пластири, рідкі лікарські форми і т.д.

#### 1.8) Артеєтер (протималярійний засіб)

Артеєтер є похідним етилового ефіру артемизиніну, природним продуктом китайської рослини *Artemisia annua*. Він використовується зараз лише як лікарський засіб другої лінії у тяжких випадках малярії як швидкодіючий шизонтоцидний агент при малярії *P.falciparum* на еритроцитарній стадії. Молекулярною формулою є  $C_{17}H_{28}O_5$ , а молекулярна вага дорівнює 312,4. Молекулярною формулою артеєтера є 10-етоксидакагідро-3,6,9-триметил-3,12-епокси-12H-пірано[4,3-j]-1,2-бензодіоксепін з такою молекулярною структурою:



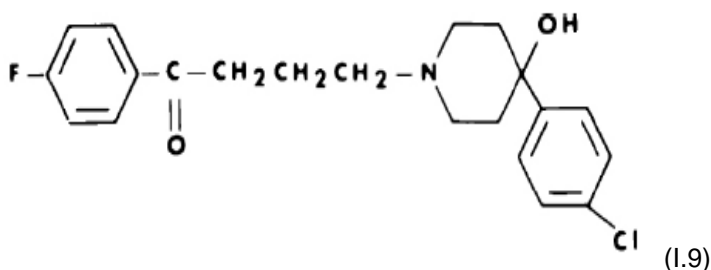
Він є зовсім нерозчинним у воді, але дуже розчинним в різноманітних органічних розчинниках. Він є доступним в формі ін'єкцій на ринку для внутрішньом'язового застосування в дозі 150 мг/2 мл.

Одну з парентеральних композицій з доступних на ринку виробляють шляхом включення етилолеату, який є рідиною жовтого кольору, додавання спиртів - етилового спирту, бензилового спирту, та групи консервантів, що приводить до одержання дорогого продукту, а також до в'язкої композиції, яка може бути подразником в місці ін'єкції. Ця проблема може бути вирішена шляхом використання розчинника, вибраного в даному винаході, для приготування внутрішньовенного парентерального засобу.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчини можуть бути приготовлені в концентраціях 150 мг/мл або 75 мг/мл. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули.

#### 1.9) Галоперидол (антипсихотичний засіб)

Галоперидол є першим з бутирофенонового ряду основних (major) антипсихотичних засобів. Хімічною назвою є 4-[4-(п-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидино]-4'-фторбутирофенон, і він має таку структурну формулу:



Продукт має дуже низьку розчинність у воді (1,4 мг/100 мл), але він є вільно розчинним у хлороформі, бензолі, метанолі, ацетоні та розведених кислотах. Він є розчинним в 0,1 N хлористоводневій кислоті (3 мг/мл) при нагріванні.

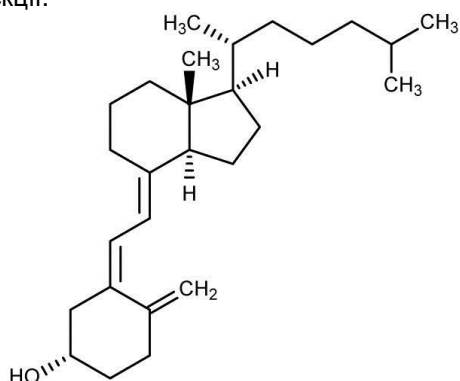
Галоперидол є доступним як стерильна парентеральна форма для внутрішньом'язової

ін'єкції. Ін'єкція містить 5 мг галоперидолу (у вигляді лактат) та молочну кислоту для регулювання pH в діапазоні 3,0-3,6. Ін'єкція галоперидолу рекомендована лише для внутрішньом'язового введення. При використанні цього парентерального засобу були виявлені шкірні висипи та реакція в місці ін'єкції.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також запобігають утворенню висипу в місці ін'єкції. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

I.10) Вітамін D<sub>3</sub> (вітаміни та мінерали)

Зараз холекальциферол (Вітамін D<sub>3</sub>) є доступним як масляний в'язкий ін'єкційний засіб, який є болючим при введенні та потребує модифікації для одержання менш в'язкої та безболісної ін'єкції.

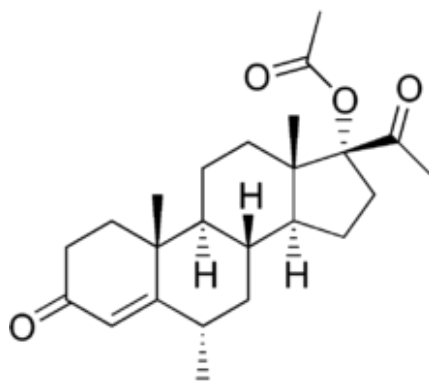


(I.10)

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язової ін'єкції [600000 МО (6, 00,000 IU) на мл та необов'язково містить консерванти і антиоксиданти] для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може запобігати ушкодженню та болю в місці ін'єкції, спричинюваним масляними ін'єкціями, доступними зараз на ринку. Можлива також внутрішньовенна інфузія, оскільки її безпечність була вже встановлена. Розчин легко набирається в шприц і може бути скомбінований із солями кальцію з використанням води, або змішаний із співрозчинниками для комбінованої терапії після гомогенізації. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

A2) Медроксипрогестерон ацетат

Медроксипрогестерон ацетат, також відомий як 17 $\alpha$ -гідрокси-6 $\alpha$ -метилпрогестерон ацетат, та звичайно скорочено позначуваний як МРА, є стероїдним прогестиним, синтетичним варіантом людського гормону прогестерону. Він використовується як протизапліднювальний засіб, в гормональній замісній терапії та для лікування ендометріозу, а також при декількох інших показаннях. Він має хімічну назву 17 $\alpha$ -гідрокси-6 $\alpha$ -метилпрегн-4-ен-3,20-діон ацетат та таку молекулярну структуру:



(A2)

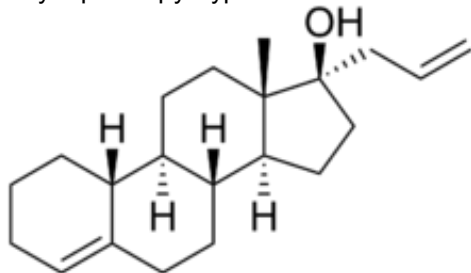
МРА є більш сильнодіючим похідним його батьківської сполуки медроксипрогестерону. Він є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору, без запаху, стабільним на повітрі, плавиться між 200 та 210 °С. Він є вільно розчинним у хлороформі, розчинним в ацетоні та в діоксані, помірно розчинним в спирті та метанолі, малорозчинним в ефірі та нерозчинним у воді. Він є доступним як водна суспензія активної речовини для парентерального та перорального шляхів введення. Він є доступним як внутрішньом'язова ін'єкція, в якій кожен мл містить 400 мг/мл МРА. Носієм, використовуваним як парентеральний розчинник, є ПЕГ 3350.

В'язкість ПЕГ 3350 становить приблизно від 83 до 130 сП, тобто він є більш в'язким і може бути болючим для пацієнта під час ін'єкції. Оскільки він є доступним в формі суспензії, то стабільність, розмір частинок і зберігання продукту є критичними факторами при маніпуляціях з ним.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язових, а також внутрішньовенних ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

I.11) Алілестренол (Allyloestrenol) (стероїди та гормони)

Він є синтетичним прогестогеном з прогестагенною активністю, використовуваним для запобігання загрожуємого викидня, рецидивної втрати вагітності та передчасних пологів. У чоловіків, він також досліджувався як засіб для лікування доброякісної гіперплазії простати, з обнадійливими результатами. Він має хімічну назву (17β)-17-(проп-2-ен-1-іл) естр-4-ен-17-ол і молекулярна структура є такою:



(I.11)

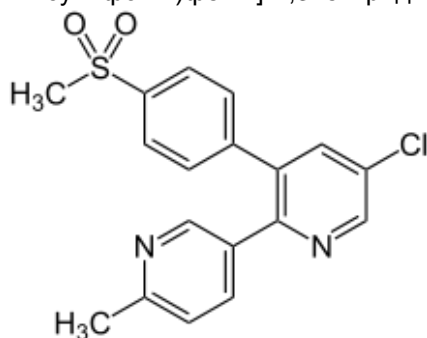
Він є практично нерозчинним у воді. Згідно з патентом США № 6696433, цей статевий стероїд був виготовлений в ін'єкційній формі завдяки поліпшенню його розчинності з використанням бета-циклодекстрину.

Він є доступним на ринку в ін'єкційній формі в дозі 250 мг/мл та у вигляді пероральної лікарської форми в дозі 5 мг на таблетку. При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язової, а також внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

I.12, 1.12A) Еторикоксиб та тілмакоксиб (інгібітори Cox-2)



Як і будь-який інший селективний інгібітор COX-2, етерококсиб селективно інгібує ізоформу 2 ферменту циклооксигенази (COX-2). Це знижує утворення простагландинів (PG) з арахідонової кислоти. Хімічною назвою еторикоксибу є 5-хлор-6'-метил-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2,3'-біпіридин з такою молекулярною структурою:



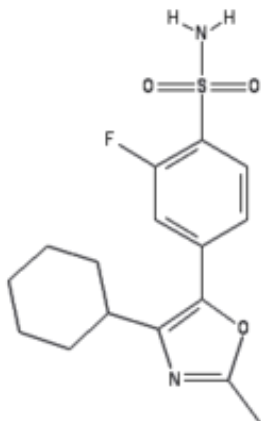
(I, 12)

Він має дуже низьку розчинність у воді, близько 3,3 мг/л. Згідно з патентом Індії № 146674, винахід стосується прозорого стабільного нового фармацевтичного препарату селективних інгібіторів циклооксигенази II (COX 2), краще в парентеральній формі для лікування болю та запалення. В цьому винаході використовується розчинник диметилісорбід (DMI), який, як було

знайдено, є подразником на ділянці застосування, а також при тривалому зберіганні було можливим утворення кристалів лікарського засобу у рідині. При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, пластири, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

Інші лікарські засоби, що належать до цієї категорії, такі як фірококсиб, мавакоксиб, робенакоксиб, цимікоксиб, що використовуються у ветеринарії, можуть бути також приготовлені у вигляді парентерального препарату з використанням носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних.

Новіші лікарські засоби з цієї категорії, такі як тілмакоксиб (I.12<sub>A</sub>), який був знайдений ефективним хіміопрофілактичним агентом проти експериментального фіброзу печінки щура, також можуть бути приготовлені у вигляді парентеральної лікарської форми з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю. Хімічною назвою тілмакоксибу є 4-(4-циклогексил-2-метил-1,3-оксазол-5-іл)-2-фторбензолсульфонамід з такою молекулярною структурою:

(I.12<sub>A</sub>)

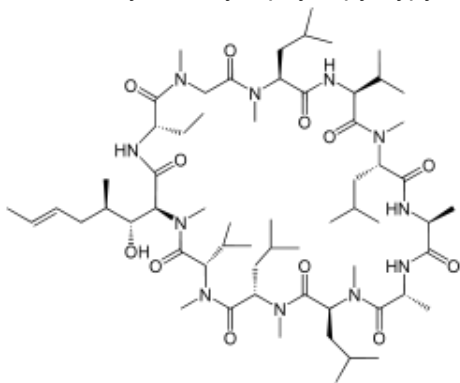
Тілмакоксиб є досі новою активною речовиною, і на ринку немає жодних доступних препаратів з будь-якими дозуваннями.

В цьому випадку також при використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, пластири, рідкі лікарські форми для перорального

введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### I.13) Циклоспорин (імунодепресант)

Циклоспорин є імунодепресивним засобом, широко використовуваним при трансплантації органів для запобігання відторгнення. Він знижує активність імунної системи, перешкоджаючи активності та росту Т-клітин. Циклоспорин є циклічним поліпептидним імунодепресивним засобом, що складається з 11 амінокислот. Він має хімічну назву (E)-14,17,26,32-тетрабутил-5-етил-8-(1-гідрокси-2-метилгекс-4-еніл)-1,3,9,12,15,18,20,23,27-нонаметил-11,29-дипропіл-1,3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-ундекаазациклодотриаконтан-2,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-ундекаон і таку молекулярну структуру:



(I.13)

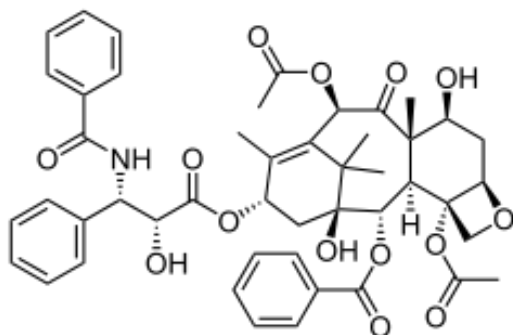
Цей лікарський засіб виявляє дуже низьку розчинність у воді, і, внаслідок цього, для перорального введення та для ін'єкцій були розроблені суспензійна та емульсійна форми лікарського засобу. Ін'єкція циклоспориноу, USP, є доступною в стерильній ампулі на 5 мл для внутрішньовенного введення, де кожен мл містить: циклоспорин, USP, 50 мг, кремофор (Cremophor®) EL (поліоксіетилована касторова олія) 650 мг, спирт близько 32,9 % об., і вона може бути додатково розведена 0,9 % хлоридом натрію для ін'єкцій або 5 % декстрозою для ін'єкцій перед використанням. Як обговорювалося вище, було знайдено, що кремофор (Cremophor®) EL дає гостру анафілактоїдну реакцію та потребує введення антигістамінного препарату перед ін'єкцією і, таким чином, подвійні ін'єкції спричиняють дискомфорт для пацієнтів.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також не мають проблем з безпечністю та токсичністю, асоційованих з кремофором EL. Розчини можуть бути приготовлені в концентраціях від 25 мг/мл до 100 мг/мл. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### I.14) Паклітаксел (протираковий засіб)

Паклітаксел є інгібітором мітозу, використовуваним в хіміотерапії раку. При розробці комерційного засобу фірмою Bristol-Myers Squibb (BMS) марочна назва була змінена на паклітаксел, і сполука фірми BMS продається під фірмовою назвою таксол (Taxol®). В даній композиції паклітаксел є розчинним в кремофорі EL та етанолі як агентах доставки. Інша композиція, у якій паклітаксел зв'язаний з альбуміном, продається під фірмовою назвою абраксан (Abraxane®), виготовляється з використанням нанотехнології, яка є дорогим способом. Паклітаксел використовується для лікування пацієнтів з раком легені, яєчника, молочної залози, голови та шиї, та за давніми формами саркоми Капоші. Паклітаксел також використовується для профілактики рестенозу.

Паклітаксел має хімічну назву (2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ )-4,10-біс(ацетилокси)-13-[[[(2R, 3S)-3-(бензоіламіно)-2-гідрокси-3-фенілпропаноїл]окси]-1,7-дигідрокси-9-оксо-5,20-епокситакс-11-ен-2-іл бензоат, і молекулярна структура є такою:



(I.14)

Номенклатурна назва паклітакселу побудована на основі тетрациклічного 17-вуглецевого (гептадекан) скелета. Паклітаксел є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору з емпіричною формулою  $C_{47}H_{51}NO_{14}$  та молекулярною вагою 853,9. Він є високоліпофільним, нерозчинним у воді, і плавиться при приблизно 216-217 °C.

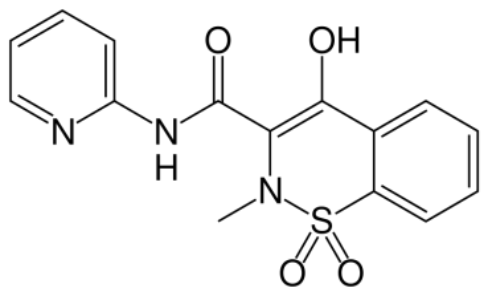
Ін'єкція паклітакселу є світло-жовтим в'язким розчином. Він постачається у вигляді неводного розчину, призначеного для розведення придатною парентеральною рідиною перед внутрішньовенною інфузією. Він є доступним в багатовдозових флаконах на 30 мг (5 мл), 100 мг (16,7 мл), та 300 мг (50 мл). Кожен мл стерильного апірогенного розчину містить 6 мг паклітакселу, 527 мг очищеного кремофору (Cremophor®) EL (поліоксіетилована касторова олія) та 49,7 % (об./об.) абсолютного спирту, USP. З наведеної вище рецептури легко зрозуміти, наскільки болючою буде ін'єкція при введенні раковому пацієнту. Приготування ін'єкції цієї високоліпофільної активної речовини шляхом її солюбілізації в засобі за даним винаходом, що підсилює проникнення, без жодних реакцій, що можуть виникнути у відповідь на кремофор EL, може виявитися несподіваною перевагою.

Він є доступним зараз та продається на ринку у вигляді кон'югованого комплексу з альбуміном. Спосіб його одержання є дорогим та неекономічним і не відповідає потребам бідних. Рак поширений в різних країнах у переважній більшості населення Землі.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також не має проблем з безпечністю та токсичністю, асоційованих з кремофором EL а також не потребує складної та дорогої технології, використовуваної для одержання комплексу на основі альбуміну. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

I.15) Піроксикам (антиревматичні (Antirhuematic) активні речовини для скелетно-м'язової системи - оксиками)

Оксиками є членами класу NSAID, які щільно зв'язуються з білками плазми. Більшість оксикамів є неселективними інгібіторами ферментів циклооксигеназ (COX), які включають піроксикам. Його протизапальна активність схожа з індометацином, а анальгетична дія є більшою, ніж у аспірину. Він має корисні жарознижувальні властивості. Піроксикам має хімічну назву (8E)-8-[гідрокси(піридин-2-іламіно)метиліден]-9-метил-10,10-діоксо-10λ6-тіа-9-азабіцикло[4,4,0]дека-1,3,5-триєн-7-он з такою молекулярною структурою:



(I.15)

Він є білою кристалічною твердою речовиною; помірно розчинною у воді (23 мг/л при 22 °C), розведених кислотах та органічних розчинниках; малорозчинною в спиртах та у водних лужних розчинах. Він є доступним як ін'єкція в дозі 20 мг/2 мл.

В патенті США № 4628053; винахід стосується стабілізованих ін'єкційних розчинів піроксикаму, у яких пропіленгліколь, етанол та вода (використовуються) як розчинник для парентерального введення, і які можуть бути в'язкими та болючими в місці ін'єкції.

В патенті США № 4824841, винахід стосується способу перетворення піроксикаму на його гідратовану форму, придатну для перорального, місцевого або парентерального введення.

В патенті США № 4942167 (описана) водна фармацевтична композиція, що містить ліофілізований піроксикам в гліцині як носії, яка не є прозорим розчином і стабільність якої можуть бути проблемою.

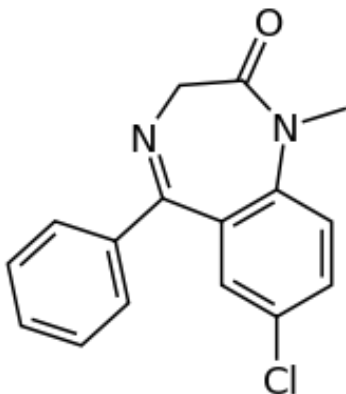
В патенті США № 5420124А, винахід стосується ін'єкційної композиції піроксикаму калію, що містить триетиленгліколь як розчинник та стабілізатор.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі пероральні дозовані засоби.

I.16) Клоназепам (протисудомний засіб)

Клоназепам є бензодіазепіновим лікарським засобом, який має анксиолітичні, протисудомні, міорелаксанти, седативні та снодійні властивості.

Клоназепам класифікується як сильнодіючий бензодіазепін. Клоназепам є хлорованим похідним нітразепаму. Він є світло-жовтим кристалічним порошком. Він має молекулярну вагу 315,72. Він має хімічну назву 5-(2-хлорфеніл)-7-нітро-2,3-дигідро-1,4-бензодіазепін-2-он, і молекулярна структура є такою:



(I.16)

Він є світло-жовтим кристалічним порошком, нерозчинним у воді, помірно розчинним в ацетоні та хлороформі, та малорозчинним в спирті. Він має молекулярну вагу 315,72. Клоназепам був схвалений в США як немарочний лікарський засіб в 1997 р. і зараз виробляється та продається декількома компаніями. Клоназепам є доступним як таблетки та таблетки, що розпадаються, для перорального введення (крохмальні капсули), розчин для перорального введення (краплі), а також розчин для ін'єкції або внутрішньовенної інфузії. Ця ін'єкція має вигляд трохи зеленуватого жовтого розчину.

При панічному розладі, початкова рекомендована доза становить 0,25 мг двічі на день. Ця доза може бути збільшена через кожні три дні з кроком 0,125-0,25 мг двічі на день. Цільовою дозою при панічному розладі є 1,0 мг на добу, хоча у деяких пацієнтів корисний ефект спостерігається при максимальних дозах до 4 мг на добу. Коли особа припиняє приймати клоназепам, дозу цього лікарського засобу слід поступово зменшувати на 0,125 мг двічі на день через кожні три дні.

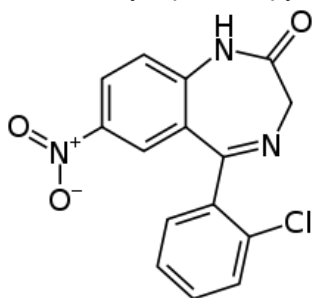
Хоча клоназепам не був схвалений FDA для лікування посттравматичного стресового розладу, дози в діапазоні 0,25-3 мг щодня очевидно допомагають лікувати симптоми цього розладу. Добові дози для лікування соціальних фобій складають 1,0-2,5 мг, в той час як дози для боротьби з маніями можуть досягати 10 мг щодня.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може

додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

I.17) Діазепам (протисудомний засіб)

Діазепам є бензодіазепіновим похідним з хімічною назвою 7-хлор-1,3-дигідро-1-метил-5-феніл-2Н-1,4-бензодіазепін-2-он. Він є безбарвною кристалічною сполукою, нерозчинною у воді, з такою молекулярною структурою:



(I.17)

Ін'єкція діазепаму, USP, є стерильним апірогенним розчином, призначеним для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення. Кожен мілілітр (мл) містить 5 мг діазепаму; 40 % пропіленгліколю; 10 % спирту; 5 % натрію бензоату та бензойної кислоти, доданих як буфери; та 1,5 % бензилового спирту, доданого як консервант. рН 6,6 (від 6,2 до 6,9). Розчин може мати світло-жовтий колір. Ін'єкція діазепаму класифікується Управлінням боротьби з наркотиками як речовина, контрольована згідно з переліком IV. Звичайна рекомендована доза для дітей старшого віку та дорослих складає від 2 мг до 20 мг внутрішньом'язово (IM) або внутрішньовенно (IV), в залежності від показання та його тяжкості. Ін'єкція діазепаму вводиться глибоко в м'яз при внутрішньом'язовому шляху, а внутрішньовенно розчин може вводитися повільно, принаймні одна хвилина на кожні 5 мг (1 мл), що вводяться. Це може бути пов'язане з його в'язкістю.

Таким чином, можна виготовляти менш в'язкі, прозорі зручні у використанні (viable) ін'єкційні засоби з моноетиловим ефіром діетиленгліколю.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Оскільки розчин є менш в'язким, він може бути легко підданий асептичній фільтрації та легко набирається в шприц. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

Клас II: Фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, що мають проблеми, пов'язані зі стабільністю

Як згадувалося раніше, існують певні фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, які мають притаманні їм проблеми, пов'язані зі стабільністю, тобто є нестабільними, і часто потребують складної та дорогої технології для складання композицій таких активних речовин в придатних стабільних лікарських формах.

Типовим прикладом є фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, які продаються на ринку як ліофілізовані порошки або як порошок для сухого заповнення (Dry Fill Powder), і які потребують відновлення для ін'єкції пацієнту. Процес відновлення в клінічній практиці є дуже трудомістким через те, що доктор та працівники охорони здоров'я повинні завжди стежити за тим, щоб зробити ін'єкцію прозорої рідини без залишків слідів частинок, що залишилися несолубілізованими. Крім того, якщо зберігати відновлену прозору рідину протягом певного часу, то звичайно цей лікарський засіб розкладається внаслідок нестабільності або може збільшувати кількість мікрофлори під час зберігання. Крім того, композиції, що містять такі фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, є дорогими у виробництві, оскільки процеси використовують тривалу та трудомістку технологію. З цієї ж причини, вони є важкодоступними за ціною і малокорисними для пацієнтів.

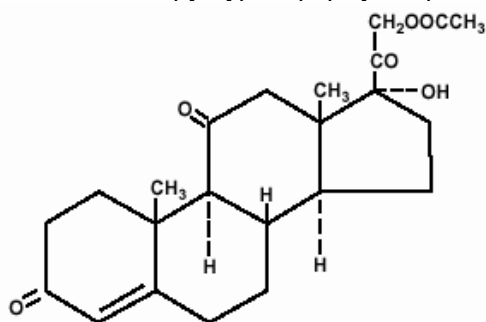
Такі фармацевтично активні речовини або лікарські засоби можуть бути ефективно стабілізовані шляхом використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних як основного носія або розчинника, для забезпечення незамутнених, прозорих, некаламутних розчинів зазначених фармацевтично активних речовин або лікарських засобів в зазначеному носії або розчиннику, які додатково є менш в'язкими та є "готовими для застосування" для парентерального введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або

іншими шляхами ін'єкції, або можуть бути використані для складання різних інших лікарських форм фармацевтично активних речовин або лікарських засобів, таких як, наприклад, капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, аплікації на зуби, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення та інші лікарські форми. Розчини є простими у виробництві, не потребують використання тривалих та трудомістких виробничих процесів, і тому є економічними, практичними (viable) і тому корисними для пацієнтів. Крім того, при введенні парентерально, розчини є легкотекучими, легко набираються в шприц, легко вводяться ін'єкцією та спричиняють менший біль в місці ін'єкції і тому є корисними не лише для пацієнтів, але (bit) також для докторів/лікарів/сестер. Крім того, фармацевтичні композиції є безпечними та менш токсичними при введенні.

Різні фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, що належать до цього класу, включають, як декілька прикладів, такі, що також є необмежувальними з погляду обсягу винаходу.

#### II.1) Гідрокортисон ацетат (стероїди та гормони)

Гідрокортисон є основним глюкокортикоїдом, секретованим корою надниркової залози. Його синтетичний аналог, гідрокортисон ацетат, є гормоном, використовуваним для лікування місцевого болю та опухання (запалення), спричинених проблемами суглобів (наприклад, артрит, бурсит) або певних шкірних станів (наприклад, келоїди, псоріаз). Хімічною назвою кортизону ацетату є прегн-4-ен-3,11,20-трион, 21-(ацетилокси)-17-гідрокси, а молекулярна вага дорівнює 402,49. Структурна формула представлена нижче:



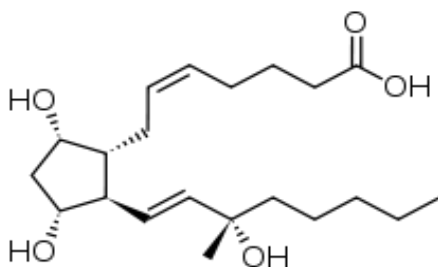
(II.1)

Білий або майже білий кристалічний порошок; без запаху, практично нерозчинний у воді; малорозчинний в етанолі (близько 750 г/л). Він є переважно доступним на ринку у вигляді таблеток, що містять 5 мг або 10 мг, та порошку для розчинення для внутрішньом'язових, а також внутрішньовенних ін'єкцій, оскільки він є нерозчинною у воді молекулою.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, креми, пластири, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### II.2) 15-me-PGF<sub>2α</sub>: Карбопрост (стероїди та гормони)

15-me-PGF<sub>2α</sub> є таким саме ефективним, як і природний PGF<sub>2α</sub> з погляду індукування викиднів на дуже ранніх стадіях вагітності. Карбопрост індукує пологові перейми і може ініціювати викидень на ранній стадії вагітності. Він також зменшує післяпологову кровотечу. Його хімічною назвою є (Z)-7-[(3R, 5S)-3,5-дигідрокси-2-[(E, 3S)-3-гідрокси-3-метилокт-1-еніл]циклопентил]гепт-5-енова кислота, а хімічна структура є такою:



(II.2)

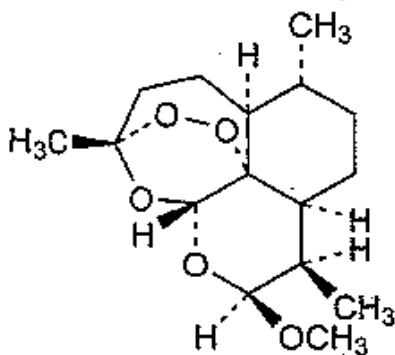
Він є білуватою твердою речовиною. Карбопрост є синтетичним простагландином-аналогом PGF<sub>2α</sub> (конкретніше, він є 15-метил-PGF<sub>2α</sub>) з пологостимулюючими властивостями.

Він є доступним на ринку у формі трометамінової солі (15S)-15-метилового аналога природного простагландину F2 $\alpha$  у розчині, придатному для внутрішньом'язової ін'єкції. Він містить хлорид натрію та бензиловий спирт як розчинник, які можуть спричинювати гіперчутливість. Крім того, повідомлялося про анафілактичну реакцію, анафілактичний шок, анафілактоїдну реакцію та ангіоневротичний набряк (angiodema) у пацієнтів. Крім того, використання бензинового спирту в максимальній кількості в цьому стерильному розчині асоційоване із синдром задишки з летальним кінцем у недоношених немовлят.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, засоби вагінальної доставки, такі як губки, супозиторії, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

### II.3) Артесунат (протималярійний засіб)

Артесунат є похідним артемізиніну з протималярійною активністю, яке має таку молекулярну структуру (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>, мол.в. 384,4):



(II.3)

Назвою лікарського засобу за номенклатурою ІЮПАК є: (3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, -12R, 12aR)-декагідро-3,6,9-триметил-3,12-епокси-12H-пірано[4,3-j]-1,2-бензодіоксепін-10-ол гідросукцинат. Він є білим кристалічним порошком, малорозчинним у воді.

Згідно з рекомендацією ВООЗ, артесунат є першим вибором для парентерального лікування тяжкої миттєвої триденної малярії, з дозою 2,4 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово, повторюваною через 12 та 24 годин і потім раз на день після цього.

Для того, щоб подолати погану розчинність артесунату у воді, випробовували ряд лікарських форм та шляхів введення.

Було розроблено декілька сильнодіючих похідних з більш придатними фармацевтичними властивостями, у яких (використовували) натрієву сіль складного гемісукцинатного ефіру, тобто, натрію артесунат, який є розчинним у воді, але має погану стабільність у водних розчинах.

Артесунат є доступним у формі композиції для перорального введення, композиції для внутрішньом'язового введення, композиції для внутрішньовенного введення та супозиторіїв. Він є доступним як сухий вільносіпкий порошок, призначений для відновлення з використанням бікарбонату натрію та води для одержання рідини 6 мг/мл. Це може спричинювати проблему небажаних реакцій при неналежному відновленні бікарбонатом натрію, оскільки залишаються частинки дисперсного матеріалу і спостерігається легка опалесценція, якщо фармацевтично активна речовина або лікарський засіб не є високочистими.

Системний огляд дозволяє припустити, що артесунат внутрішньовенно має бути лікарським засобом вибору для дорослих з тяжкою малярією, особливо в Азії.

Було також знайдено, що натрію артесунат (може) бути використаний для боротьби з шистосомозом (schistosomiasis). Він є розчинним у воді, але має погану стабільність у водному розчині. Обмеженням цього продукту є його нестабільність при виготовленні композиції (compstion) з використанням лужного агента, такого як бікарбонат натрію.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для

пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули.

#### II.4) Ерготамін малеат (пологостимулюючий засіб)

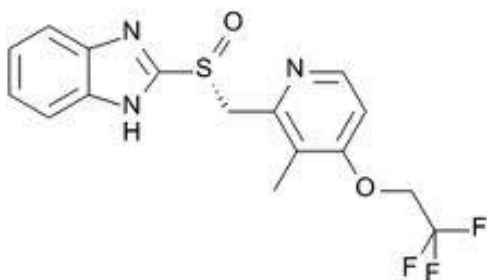
Ергометрин малеат є лікарським засобом, який використовується при кровотечі після пологів та для індукування або підсилення скорочувальної діяльності матки. Він є доступним як ампули ергометрин 500 мікрограм/1 мл розчину для ін'єкції при використанні для індукування скорочувальної діяльності матки. Він є ліпофільним за своєю природою. Композиція є нерозчинною і часто приводить до забарвлення рідини з помітним зниженням дієвості. Він потребує стабілізації антиоксидантами.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### II.5, II.5<sub>A</sub>) Лансопразол та декслансопразол (інгібітори протонної помпи)

Лансопразол (II, 5) є інгібітором протонної помпи (PPI) з того самого фармакологічного класу, що й омепразол. Він є доступним в дозах 30 мг для введення назогастралью, ефективно контролює внутрішньошлунковий рН та є альтернативою внутрішньовенному пантопразолу у пацієнтів, нездатних ковтати композиції лікарських засобів в твердій формі. Лансопразол є рацематом [1:1 суміш енантіомерів декслансопразолу та леволансопразолу].

Декслансопразол (II.5<sub>A</sub>) є енантімерно чистим активним інгредієнтом комерційного лікарського засобу як результат "енантіомерного зсуву". Декслансопразол був схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) 30 січня 2009 р. Його хімічною назвою є (R)-(+)-2-([3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]метилсульфініл)-1Н-бензо[d]імідазол з такою молекулярною структурою:



(II.5<sub>A</sub>)

Декслансопразол є кристалічним порошком від білого до майже білого кольору, який плавиться з розкладанням при 140 °С. Декслансопразол є вільно розчинним в диметилформаміді, метанолі, дихлорметані, етанолі та етилацетаті; і розчинним в ацетонітрилі; малорозчинним в ефірі; і дуже малорозчинним у воді; та практично нерозчинним в гексані.

Декслансопразол є стабільним під дією світла. Декслансопразол є більш стабільним в нейтральних та лужних умовах, ніж в кислотних умовах.

Згідно з патентною заявкою США № US 2011/0028518 A1, були розроблені способи одержання декслансопразолу, аморфної форми декслансопразолу, дисперсії твердої речовини аморфного декслансопразолу та фармацевтично прийнятного носія, та способи їх одержання. Декслансопразол є доступним як лікарська форма твердого матеріалу у вигляді капсул 30 мг та 60 мг.

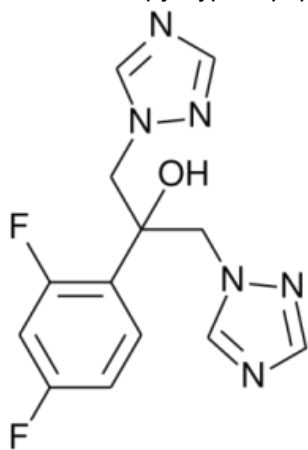
Розчин натрієвої солі для введення "готового до застосування" засобу є нестабільним за своєю природою. Цю проблему вирішували шляхом підкислювання розчину для перетворення (сполуки) в форму вільної кислоти і потім її солюбілізації в моноетиловому ефірі діетиленгліколю або інших алкільних похідних для забезпечення прозорого некаламутного розчину, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин демонструє гарну стабільність та може бути використаний безпосередньо для парентерального введення, усуваючи потребу в ліофілізації при використанні солей металів. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули, таблетки і т.д.

#### II.6) Флуконазол (протигрибковий засіб)

Флуконазол, також відомий як дифлукан (Diflucan<sup>®</sup>), є триазольним протигрибковим засобом



вперше описани в патентній заявці Великобританії № 2099818 (Pfizer Limited). Він використовується в усьому світі для лікування інфекцій, спричинюваних *Candida*, *Cryptococcus* та іншими опортуністичними дріжджами або грибами. Цей лікарський засіб є доступним у вигляді таблеток (50, 100 або 200 мг), суспензії для перорального введення, та композиції для внутрішньовенного введення (200 або 400 мг). При використанні для лікування інвазивного кандидозу, наприклад, інфекцій кровотоку, глибоких ділянок тканин або інших нормально стерильних ділянок інфекції, флуконазол вводять у вигляді початкової ударної дози 800 мг (перорально або внутрішньовенно) з подальшими щоденними підтримуючими дозами 400 мг (перорально або внутрішньовенно). Флуконазол має хімічну назву 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол з емпіричною формулою  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  та молекулярною вагою 306,3. Структурна формула є такою:



(II.6)

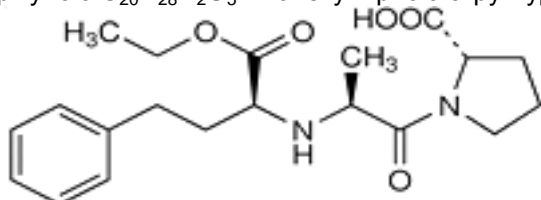
У формі нефасованого порошку, він має вигляд білого кристалічного порошку, і є дуже малорозчинним у воді та розчинним в спирті.

Ін'єкція флуконазолу, USP, в 0,9 % NaCl, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії, є ізоосмотичним розчином, що містить 2 мг/мл флуконазолу. Спочатку вводять його подвійну дозу як ударну дозу для більш раннього досягнення усталеного стану в плазмі. Таким чином, у відомому рівні техніки, цю проблему можна вирішити шляхом приготування композиції у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, яка може забезпечувати раніше досягнення усталеної концентрації в плазмі без збільшення ударної дози. Існуючий також ймовірності утворення осаду або помутніння розчину для внутрішньовенної інфузії, оскільки він не містить консерванту, також можна запобігти за допомогою нової композиції з використанням придатного консерванту та буфера для підтримання стабільності продукту. Існує можливість повітряної емболії або (потрапляння) вологи, оскільки внутрішньовенна інфузія упакована в пластиковий контейнер, який може давати витоки.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише вирішуються усі вищезгадані проблеми, але також одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньом'язової ін'єкції депо для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення, для вушної доставки системи і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### II.7) Еналаприл (інгібітор ACE)

Він є проліками, що належать до класу лікарських засобів-інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ACE). Він має хімічну назву (2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-1-етокси-1-оксо-4-фенілбутан-2-іл]аміно]пропаноїл]піролідин-2-карбонова кислота з хімічною формулою  $C_{20}H_{28}N_2O_5$  і молекулярною структурою:



(II.7)

Він є доступним як ін'єкції еналаприлату (еналаприл малеат), 1,25 мг на мл для внутрішньовенного болюсу або інфузії.

Серцева недостатність

Дорослі

- 5 Початкова доза - 2,5 мг перорально (PO) двічі на день. Звичайне дозування складає від 2,5 до 20 мг/добу в 2 кратних дозах (макс. 40 мг/добу). При збільшенні дози титрують на переносність протягом періоду декількох днів або тижнів. Максимальна добова доза складає 40 мг в кратних дозах.

Гіпертензія Дорослі

- 10 Початкова доза - від 2,5 мг (пацієнти на діуретиках) до 5 мг (пацієнти, що не отримують діуретики) на добу перорально (PO). Титрують до бажаного контрольного значення кров'яного тиску (BP). Звичайні підтримуючі дози - від 10 до 40 мг/добу у вигляді разової дози або 2 кратних доз.

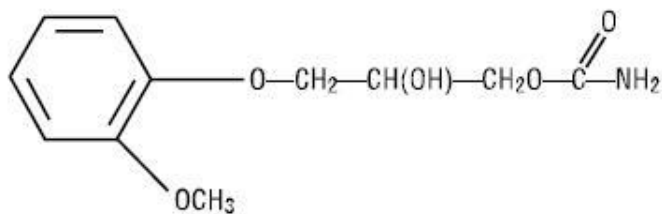
- 15 Внутрішньовенно (IV) 1,25 мг протягом 5 хв. через кожні 6 год. Для пацієнтів з високим ризиком надмірної гіпотензії, початкова доза повинна складати 0,625 мг чи менше при введенні внутрішньовенно (IV) протягом 5 хв. чи більше, краще більше (до 1 год.).

- 20 При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної болюсної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

II.8) Метокарбамол (депресант ЦНС)

- 25 Метокарбамол, який є карбаматним похідним гвайфенезину, є депресантом центральної нервової системи (ЦНС) із седативними властивостями та здатністю викликати скелетно-м'язову релаксацію. Метокарбамол є білим порошком, помірно розчинним у воді та хлороформі, розчинним в спирті (тільки при нагріванні) та пропіленгліколі, і нерозчинним в бензолі та н-гексані. Доступними дозами, схваленими для людей, є метокарбамол в таблетках 500 мг, 750 мг, ін'єкції метокарбамолу 100 мг/мл у флаконах на 10 мл. Він є стерильним апірогенним розчином, призначеним для внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення.

- 30 Кожен мл містить: метокарбамол, USP, 100 мг, поліетиленгліколь 300, NF (Національний рецептурний збірник США) 0,5 мл, вода для ін'єкції, USP, достатня кількість (q.s.). Доводять pH, якщо треба, хлористоводневою кислотою та/або гідроксидом натрію. Хімічною назвою метокарбамолу є 3-(2-метоксифенокси)-1,2-пропандіол-1-карбамат, і він має емпіричну формулу  $C_{11}H_{15}NO_5$ . Його молекулярна вага дорівнює 241,24. Структурна формула наведена нижче:



(II.8)

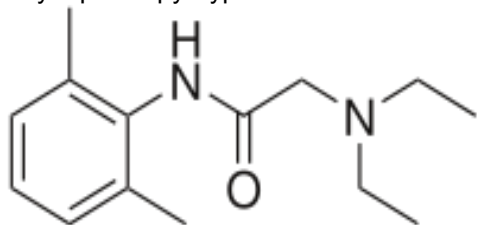
- 40 Ця ін'єкція містить поліетиленгліколь 300 як розчинник. Було помічено, що поліетиленгліколь 300 підсилює доклінічний ацидоз та утримування сечовини (urea retention) у людей з нирковою недостатністю. Розчини, приготовлені для внутрішньовенної (IV) інфузії, не слід тримати в холодильнику через можливе утворення осаду. Через можливість утворення помутніння або осаду треба фізично оглядати усі розведені внутрішньовенні розчини перед введенням.

- 45 При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише вирішують вищезгадані проблеми, пов'язані зі стабільністю, але також одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, а також уникають нефротоксичності, асоційованої з композицією відомого рівня техніки. Розчини залишаються прозорими без будь-якого осаду навіть при зберіганні в холодильнику. Розчини можуть бути використані як внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також можуть бути використані для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення, системи для вушної доставки і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

## II.9) Лігнокаїн (антиаритмічний лікарський засіб)

Ін'єкція лігнокаїну належить до двох груп лікарських засобів, відомих як місцеві анестетики та антиаритмічні лікарські засоби. Його вводять ін'єкцією як стоматологічний анестетик або як місцевий анестетик для малої хірургії, і він використовується внутрішньовенно для лікування шлуночкових аритмій.

Лігнокаїн є білим кристалічним порошком, практично нерозчинним у воді та вільно розчинним в ефірі. Лігнокаїн хімічно відомий як 2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід, а молекулярна структура є такою:



(II, 9)

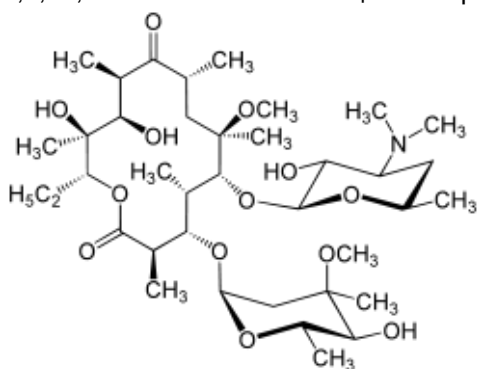
Одна з доступних на ринку ін'єкцій містить лігнокаїну гідрохлорид 1 % або 2 % як активний інгредієнт і хлорид натрію та воду для ін'єкцій як ексципієнти. Він не містить консерванту. Було знайдено, що лідокаїн для інфузій, упакований в ПВХ-контейнер, має менший вміст лідокаїну в результаті pH-залежної сорбції на пластику.

Лідокаїн вводять ін'єкціями у формі HCl-солі (form), а з використанням носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, можна використовувати вільну основу лідокаїну як таку.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

## II.10) Азитроміцин (антибіотик)

Азитроміцин є азалідом, підкласом макролідних антибіотиків. Азитроміцин є одним з антибіотиків з найбільшими обсягами продаж у світі. Він є похідним еритроміцину із заміщенням метилом атомом азоту, включеним в лактонове кільце, що робить лактонове кільце 15-членним. Ця ліпофільна активна речовина має хімічну назву (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11S, 12R, 13S, 14S)-6-(((2S, 3R, 4S, 6R)-4-(диметиламіно)-3-гідрокси-6-метилоксан-2-іл]окси)-14-етил-12,13-дигідрокси-4-(((2R, 4S, 5S, 6S)-5-гідрокси-4-метокси-4,6-диметилоксан-2-іл]окси)-7-метокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-1-оксациклотетрадекан-2,10-діон, і молекулярна структура є такою:



(II.10)

Він є практично нерозчинним у воді, вільно розчинним у метиленхлориді та етанолі. Він є доступним в пероральній (капсули або суспензія), внутрішньовенній, очній лікарських формах. Для парентерального введення, азитроміцин (безводний) є доступним як стерильний легкосипкий (free) висушений порошок (500 мг) для відновлення стерильною водою для ін'єкцій.

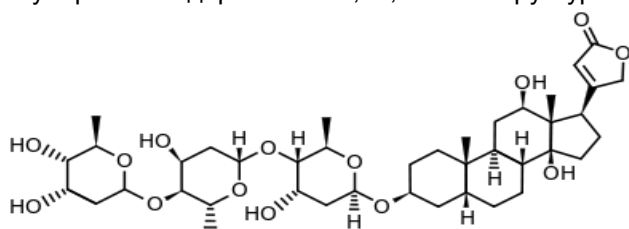
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога

швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### II.11) Серцевий глікозид: Дигоксин (антиаритмічний лікарський засіб)

Дигоксин є очищеним серцевим глікозидом, екстрагований з рослини наперстянки, *Digitalis lanata*. Його відповідним агліконом є дигоксигенін, а його ацетильним похідним є ацетилдигоксин. Дигоксин широко використовується для лікування різних серцевих станів, а саме фібриляції передсердь, тріпотіння передсердь та інколи серцевої недостатності, що не контролюється іншими ліками. Він є доступним у формі таблеток, а також доступним як 0,05

мг/мл розчин для перорального введення та 0,25 мг/мл або 0,5 мг/мл розчин для ін'єкцій. Дигоксин має хімічну назву (3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,12 $\beta$ )-3-[(О-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибогексопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-О-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибогексопіранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-дидезокси- $\beta$ -D-рибогексопіранозил)окси]-12,14-дигідроксикард-20(22)-енолід. Його молекулярною формулою є C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub>, його молекулярна вага дорівнює 780,95, а його структурна формула є такою:



(II.11)

Він є практично нерозчинним у воді, вільно розчинним у рівній кількості метиленхлориду та метанолу, малорозчинним в етанолі.

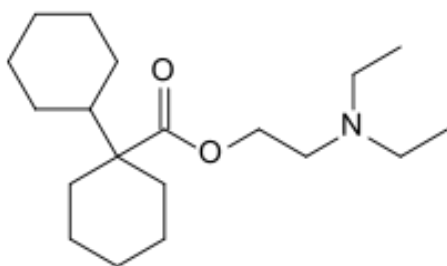
Внутрішньовенна (I.V.) терапія може краще переноситися (з меншою нудотою); дигоксин має дуже довгий період розподілу у серцевій тканині, який може затримати початок його дії на декілька годин. Період напіввиведення становить приблизно 36 годин; дигоксин вводять один раз на день, звичайно дозами по 125 мкг або 250 мкг. Дигоксин звичайно вводять перорально, але у невідкладних ситуаціях він також може бути введений внутрішньовенною ін'єкцією. Він є доступним як стерильний розчин дигоксину для внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції. Носій містить 40 % пропіленгліколю та 10 % спирту. Ін'єкція забуферена до рН від 6,8 до 7,2 за допомогою 0,17 % дигідрофосфату натрію та 0,08 % безводної лимонної кислоти. Кожна ампула на 2 мл містить 500 мкг (mcg) (0,5 мг) дигоксину (250 мкг [0,25 мг] на мл). Розведення не потрібне.

Внутрішньом'язова ін'єкція дигоксину є надзвичайно болючою та не забезпечує жодних переваг, якщо інші шляхи введення не протипоказані. Таким чином, цьому болю можна запобігти шляхом приготування парентерального засобу для внутрішньом'язового/внутрішньовенного шляху з використанням вибраного в даному винаході розчинника, який буде також прискорювати початок дії, оскільки він діятиме також як засіб для прискорення проникнення.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також запобігають болю в місці ін'єкції. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### II.12) Дицикломін (шлунково-кишковий засіб)

Дицикломін використовується для лікування гіпермоторності кишечника та симптомів синдрому подразненого кишечника



(II.12)

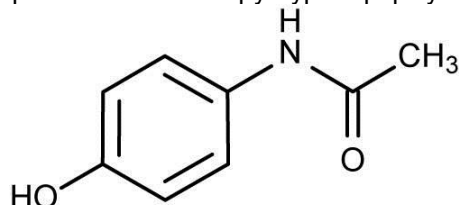
Дицикломін гідрохлорид має вигляд тонкодисперсного, білого, кристалічного, практично без запаху порошку з гірким смаком. Він є розчинним у воді, вільно розчинним в спирті та хлороформі, і дуже малорозчинним в ефірі.

Розчинність дицикломіну в носії за данним винаходом спостерігається в діапазоні від 1 до 20 мг/мл.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також запобігають болю в місці ін'єкції. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH. Він може бути також приготовлений та введений в комбінації з іншими лікарськими засобами. Аналогічно, різні комбінації лікарських засобів, таких як диклофенак з дицикломіном, також можуть бути приготовлені в розчинній формі для терапевтичного застосування в потрібній дозі.

#### II.13) Парацетамол/ацетамінофен (анальгетичний та жарознижувальний засіб)

Парацетамол або ацетамінофен має анальгетичні та жарознижувальні властивості та слабку протизапальну активність і використовується для симптоматичного лікування помірного болю та лихоманки. Він належить до класу 3 BCS (Система біофармацевтичної класифікації) лікарських засобів. Структурна формула парацетамолу є такою:



(II.13)

Він є білим кристалічним порошком. Ацетамінофен є синтетичним неопіатним, центрально діючим анальгетиком, похідним п-амінофенолу. Його повною хімічною назвою є N-ацетил-п-амінофенол. Він є стабільним при pH між 4 та 7 при 25 °C. Він є доступним у вигляді ін'єкції для внутрішньовенного болюсу, внутрішньовенної інфузії, таблеток, сиропу, супозиторію та у вигляді суспензії для перорального введення.

Згідно з патентною заявкою США № 2004/0247627 A1, цей винахід стосується "готових до застосування" високостабільних ін'єкційних розчинів парацетамолу, приготовлених шляхом змішування парацетамолу, води, пропіленгліколю та цитратного буфера (pH від 4,5 до 6,5), та нагрівання зазначеного розчину за попередньо визначених умов. Ця ін'єкція містить приблизно 20 % пропіленгліколю як єдиний співрозчинник, що призводить до високої в'язкості ін'єкції, яка може бути болючою при використанні. При тривалому зберіганні відбувається утворення полімерів парацетамолу або бензохінонімінів, що забарвлюють розчин, який є небезпечним для використання внаслідок декомпозиції.

У заявці США № 20090215903, водний розчин парацетамолу готують для його використання шляхом перфузії з pH між 4,5 та 6,0. В цій композиції, побічні продукти сульфат-, глюконат- або фурфураль (fufural) іонів можуть бути присутніми в розчині навіть в присутності антиоксиданту в цій самій композиції.

Повідомлялося про загибель новонародженого через використання консерванту, такого як бензиловий спирт, використовуваний в ін'єкції парацетамолу.

Таким чином, вказані вище проблеми можуть бути усунуті шляхом використання моноетилового ефіру діетиленгліколю для забезпечення альтернативної стабільної ін'єкції, що запобігає виникненню небажаного забарвлення розчину з часом та перешкоджає утворенню

будь-яких побічних продуктів, зазначених вище.

Можна додавати інші ексципієнти під час змішування в комбінації з іншими носіями, які зараз використовуються з парацетамолом у рідині для інфузії для запобігання різним проблемам, пов'язаним з високою в'язкістю, стабільністю та домішками.

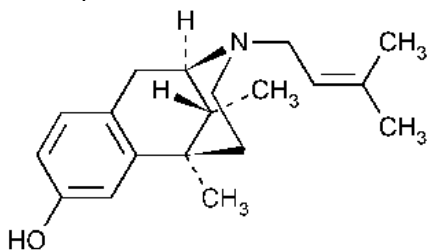
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних та внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також запобігають болю в місці ін'єкції. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення, суспензії для перорального введення, супозиторії, системи для букальної доставки, спреї і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Він може бути також приготовлений та введений в комбінації з іншими лікарськими засобами.

Діапазон значень концентрації та об'ємів наповнення може бути таким:

50 мг/0,5 мл, 100 мг/0,5 мл, 200 мг/мл, 400 мг/2 мл, 600 мг/3 мл, 1000 мг/5 мл в ампулах, аналогічно, флакони на 5 мл, що містять 200 мг/мл, флакон на 10 мл, що містить 100 мг/мл, флакон на 20 мл, що містить 50 мг/мл, флакон на 50 мл, що містить 20 мг/мл, флакон на 100 мл, що містить дозу парацетамолу 10 мг/мл, можуть бути заповнені для зручності використання практикуючим лікарем. Ця форма ампул та флаконів може забезпечувати гнучкість для медичного працівника при використанні, оскільки це може забезпечувати гнучкість дозувань відповідно до потреб пацієнтів. Ці форми можуть бути розведені в оперативному режимі сольовим розчином і можуть бути введені за допомогою крапельниці. Низька доза 50 мг/0,5 мл може бути придатною при використанні для новонароджених для зниження та контролю температури у випадку лихоманки. Таким чином, сольобілізатор за даним винаходом може забезпечити безболісні низьков'язкі ін'єкційні засоби парацетамолу, що не містять масла, наповнені в ампули, флакони, ампули, що заповнюються з продувкою інертним газом (blow fill ampoules), попередньо заповнені шприци для внутрішньовенного та внутрішньом'язового застосування для новонароджених, педіатричних та дорослих пацієнтів.

II.14) Пентазоцин (анальгетичний засіб)

Пентазоцин є синтетично одержуваним прототиповим змішаним агоніст–антагоніст наркотичним (опіоїдний анальгетик) лікарським засобом класу бензоморфану з опіоїдів, використовуваних для лікування від помірного до помірно важкого болю. Пентазоцин є помірно розчинним у воді. Його сольова форма пентазоцин HCl, а також пентазоцин лактат є також помірно розчинними у воді. (While) Лактатну сіль готують у вигляді ін'єкції згідно з USP та BP (Фармакопея Великобританії). Хімічно. назвою пентазоцину лактату є 1,2,3,4,5,6-гексагідро-6,11-диметил-3-(3-метил-2-бутеніл)-2,6-метано-3-бензазоцин-8-олк лактат, біла кристалічна речовина, розчинна в кислотних водних розчинах. Молекулярна структура пентазоцину є такою:



(II.14)

Він є білим порошком, практично нерозчинним у воді; вільно розчинним в метиленхлориді та розчинним в етанолі (майже 96 %).

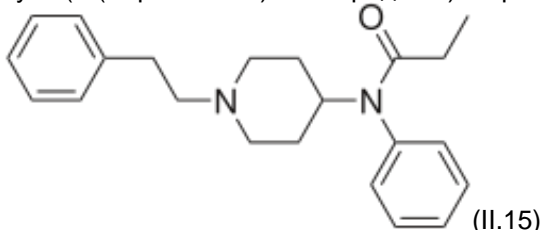
Рекомендована разова парентеральна доза складає 30 мг при внутрішньом'язовому, підшкірному або внутрішньовенному шляху введення. Вона може повторюватися через кожні 3-4 години. Загальна денна доза не повинна перевищувати 360 мг. Найчастіше вводять разову внутрішньом'язову дозу 30 мг. Тяжкий некроз міста ін'єкції та сепсис спостерігалися при багаторазових ін'єкціях пентазоцину лактату.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, пластири, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може

додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

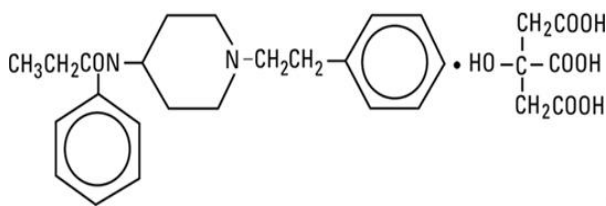
II.15, II.15<sub>A</sub>) Фентаніл та фенатил цитрат (анальгетичні засоби)

Фентаніл є сильнодіючим синтетичним наркотичним анальгетиком з швидким початком та короткою тривалістю дії. Він є сильним агоністом  $\mu$ -опіоїдних рецепторів. Фентаніл є приблизно в 100 разів сильнішим, ніж морфін. Фентаніл широко використовується внутрішньовенно для анестезії та анальгезії, найчастіше в операційних та палатах інтенсивної терапії. Він має хімічну назву N-(1-(2-фенілетил)-4-піперидиніл)-N-фенілпропанамід, і молекулярна структура є такою:



Ін'єкція фентанілу цитрату, USP, є стерильним апірогенним розчином фентанілу цитрату у воді для ін'єкції. Фентаніл цитрат є сильнодіючим наркотичним анальгетиком, який вводять тільки ін'єкцією внутрішньовенним або внутрішньом'язовим шляхами. Кожен мілілітр містить фентаніл (у вигляді цитрату) 50 мкг (0,05 мг). Він може містити гідроксид натрію та/або хлористоводневу кислоту для регулювання рН. рН 4,7 (від 4,0 до 7,5). Він призначений для використання тільки як разова ін'єкція.

Фентаніл цитрат, білий порошок, який є помірно розчинним у воді, має хімічну назву N-(1-фенетил-4-піперидил)пропіонанілід цитрат (1:1). Молекулярною формулою є  $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$ , і молекулярна вага дорівнює 528,60. Фентаніл цитрат має таку структурну формулу:



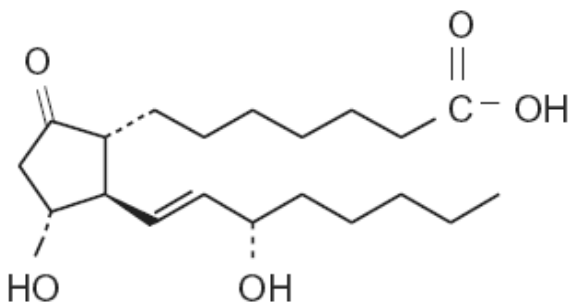
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, пластири, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

II.16) Простагландин E1/алпростадил (стероїди та гормони)

Алпростадил є природною формою простагландину E1 (PGE1) і має хімічну назву (11 $\alpha$ ,13E,15S)-11,15-дигідрокси-9-оксост-13-ен-1-ова кислота. Молекулярна вага дорівнює 354,49.

Алпростадил є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору з точкою плавлення між 115° та 116 °С. Його розчинність при 35 °С становить 8000 мікрограм на 100 мілілітрів бідистильованої води.

Структурна формула алпростадилу представлена нижче:



Він є доступним на ринку у вигляді стерильного ліофілізованого порошку для внутрішньокавернозного застосування в чотирьох розмірах: 5, 10, 20 та 40 мікрограм на флакон - При відновленні, як вказано, 1 мілілітром бактеріостатичної води для ін'єкцій або стерильної води, обидві з бензиловим спиртом як консервантом, дає 1,13 мілілітри відновленого розчину. Кожен мілілітр цієї ін'єкції містить 5,4, 10,5, 20,5 або 41,1 мікрограм алпростадилу в залежності

від концентрації у флаконі, лактозу, цитрат натрію та бензиловий спирт. Кількість алпростадилу, що вводиться, складає 5, 10, 20 або 40 мікрограм на мілілітр, тому що приблизно 0,4 мікрограм для концентрації 5 мікрограм, 0,5 мікрограм для концентрацій 10 та 20 мікрограм, і 1,1 мікрограм для концентрації 40 мікрограм, втрачається через адсорбцію у флаконі та шприці. Якщо треба, рН алпростадилу для ін'єкції регулюють за допомогою хлористоводневої кислоти та/або гідроксиду натрію перед ліофілізацією.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язових, а також внутрішньовенних ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин може бути наповнений в контейнери за технологією FFS (формування-наповнення-укупорка) або в скляні одноразові шприци, а також відсутня втрата лікарського засобу у флаконі та шприці.

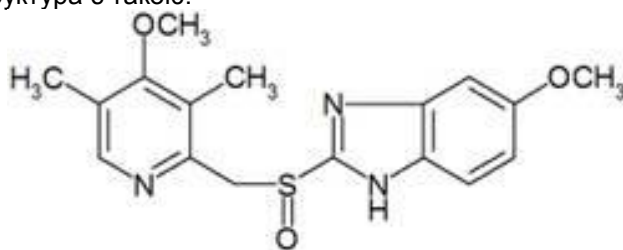
Інгібітори протонної помпи (PPI)

Загалом усі PPI одержують у вигляді солей металів, через утворення придатних кристалічних форм, готових для використання в композиціях у вигляді ліофілізованих солей металів, або шляхом утворення комплексів з придатними стабілізуючими агентами для уникнення їх деградації. Автори даного винаходу знайшли, що якщо в процесі виробництва виділити кислотну форму PPI, то ця кислотна форма може бути солюбілізована в моноетиловому ефірі діетиленгліколю або інших алкільних похідних, з утворенням прозорого та стабільного розчину, який може бути використаний безпосередньо як ін'єкційні засоби або використаний для приготування інших лікарських форм, придатних для перорального введення.

Наведені далі приклади ілюструють вищезгадані результати, і повинні розглядатися як необмежувальні, а також як застосовні до інших лікарських засобів або сполук, що належать до цього самого або до іншого класу, та мають схожі обмеження з погляду стабільності.

II.17) Омепразол (інгібітор протонної помпи)

Омепразол є одним з найчастіше призначуваних лікарських засобів на міжнародному рівні як інгібітор протонної помпи для лікування диспепсії, пептична виразкова хвороба (PUD), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (GORD/GERD), ларингофарингеальний рефлюкс (LPR) та синдром Золлінгера-Еллісона. Хімічною назвою цього лікарського засобу є (RS)-2-([3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-іл]метилсульфініл)-1H-бензо[d]імідазол і молекулярна структура є такою:



(II.17)

Омепразол є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору, який плавиться з розкладанням при приблизно 155 °C. Він є слабкою основою, вільно розчинний в етанолі та метанолі, та малорозчинний в ацетоні та ізопропанолі, і дуже малорозчинний у воді. Стабільність омепразолу є функцією рН; він швидко деградує в кислотному середовищі, але має прийнятну стабільність в лужних умовах.

Він є доступним для використання в ін'єкційній формі (внутрішньовенно) в Європі, але не в США. Упаковка ін'єкції є комбінованою упаковкою, що складається з флакону та окремої ампули відновлювального розчину. Кожен флакон прозорого скла на 10 мл містить ліофілізований порошок від білого до білуватого кольору, який складається з омепразолу натрію 42,6 мг, еквівалентного 40 мг омепразолу.

Згідно з патентом № КР 1019930009791, ін'єкцію омепразол одержують шляхом (а) розчинення омепразолу або непридатної для перорального введення солі омепразол та інших домішок в дистильованій воді; (b) доведення рН до 8,5-9,5 за допомогою N-метилглюкамину або такого буферного розчину, як 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол, або суміші N-метилглюкамину та гідрофосфату калію для забезпечення його стабільності.

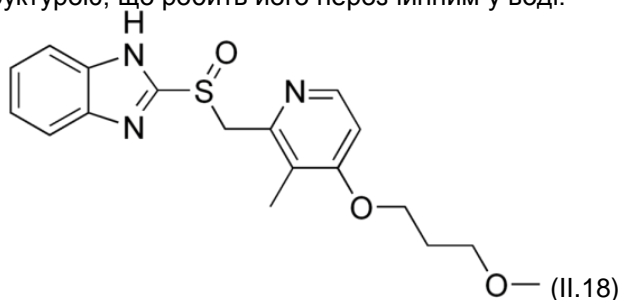
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний розчин, який може бути придатним для використання як внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта.



Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин демонструє гарну стабільність і може бути використаний безпосередньо для парентерального введення, усуваючи потребу в ліофілізації, якщо використовуються солі металів. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули, таблетки і т.д.

#### 5 II.18) Рабепразол (інгібітор протонної помпи)

Рабепразол є противиразковим засобом, використовуваним для короткострокового застосування у лікуванні та симптоматичного полегшення виразок дванадцятипалої кишки та ерозивної або виразкової гастроєзофагеальної рефлюксно хвороби (GERD). Хімічною назвою цієї ліпофільної активної речовини є (RS)-2-([4-(3-метоксипропокси)-3-метилпіридин-2-іл]метилсульфініл)-1H-бензо[d]імідазол, з наведеною нижче складною молекулярною структурою, що робить його нерозчинним у воді:



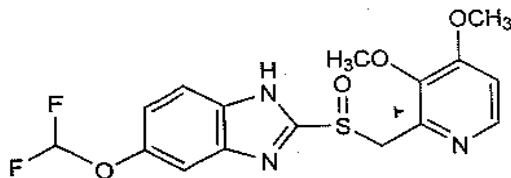
На ринку він переважно доступний у вигляді лікарської форма таблеток з ентросолубільним покриттям в дозах 20 мг та 10 мг. Біодоступність складає лише 51 %, і може бути збільшена шляхом приготування його парентерального препарату у вигляді композиції для внутрішньовенного введення. Доступний внутрішньовенний препарат складається з рабепразолу натрію у вигляді ліофілізованого порошку для відновлення в 5 мл стерильної води. Цей доступний продукт може бути одержаний за допомогою тривалого та дорогого способу. Тому існує можливість простішого виготовлення внутрішньовенного парентерального препарату шляхом розчинення його солі у вибраному нами розчиннику моноетиловому ефірі діетиленгліколю та подібних розчинниках, краще, з консервантами та буферами трис (Tris) для підтримання його рН близьким до лужних значень для забезпечення його стабільності в розчині.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний розчин, який може бути придатним для використання як внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин демонструє гарну стабільність і може бути використаний безпосередньо для парентерального введення, усуваючи потребу в ліофілізації при використанні солей металів. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули - типу м'яких та твердих желатинових, таблетки, готові до застосування краплі, сиропи, системи для булавної доставки, рідини для перорального введення і т.д.

#### II.19) Пантопразол (інгібітор протонної помпи)

Пантопразол є PPI з дією та застосуванням, схожими з омепразолом.

Він вводиться у вигляді натрієвої солі, але дози розраховують в перерахунку на основу. Молекулярною формулою (name) цього лікарського засобу є  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ , а молекулярна структура є такою:



(II.19)

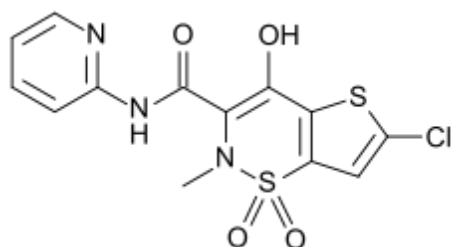
Пантопразол натрію 11,28 мг є еквівалентним приблизно 10 мг пантопразолу. його вводять внутрішньовенно у вигляді натрієвої солі, протягом від 2 до 15 хвилин, або повільною ін'єкцією або короткотермівовою інфузією. При пептичній виразці або гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, рекомендована доза становить 40 мг на добу. Ця форма натрієвої солі є доступною у вигляді ліофілізованого парентерального препарату, який переважно має білуватий колір.

Розчин натрієвої солі для введення "готового до застосування" препарату є нестабільним. Цю проблему вирішують шляхом підкислювання розчину для перетворення на форму вільної

кислоти, а потім солюбілізації її в моноетиловому ефірі діетиленгліколю або інших алкільних похідних для забезпечення прозорого некаламутного розчину, який може бути придатним для використання як внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин демонструє гарну стабільність і може бути використаний безпосередньо для парентерального введення, усуваючи потребу в ліофілізації при використанні солей металів. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули - типу м'яких та твердих желатинових, таблетки, готові до застосування краплі, сиропи, системи для букальної доставки, рідини для перорального введення і т.д.

II.20) Лорноксикам (антиревматичні (Antirhuematic) активні речовини для скелетно-м'язової системи - оксиками)

Він належить до класу нестероїдних протизапальних лікарських засобів (оксикамовий NSAID) з анальгетичними (болезаспокійливими), протизапальними та жарознижувальними (протилихоманковими) властивостями. Він є доступним у вигляді композицій для перорального та парентерального введення. Він має хімічну назву (3E)-6-хлор-3-[гідрокси(піридин-2-іламіно)метил]-2-метил-2,3-дигідро-4Н-тієно[2,3-е][1,2]тіазин-4-он 1,1-діоксид з такою молекулярною структурою



(II, 20)

Він є світло-жовтим кристалічним порошком, важкорозчинним у воді, малорозчинним у хлороформі та метанолі, дуже легкорозчинним в метанолі та ацетонітрилі, розчинним в ДМСО.

Заявка РСТ № WO/1996/041646 розкриває фармацевтичну композицію у формі водного розчину або у формі продукту для відновлення у вигляді водного розчину, для парентерального введення або очного введення, яка містить лорноксикам або його фармацевтично прийнятну сіль та циклодекстрин, вибраний з групи, що складається з гідроксипропілованих або сульфоалкілованих похідних альфа-, бета- або гамма-циклодекстрину.

В патенті Китаю № CN 101327193 А, винахід стосується ліофілізованого порошку лорноксикаму для ін'єкцій та способу його одержання. Ліофілізований порошок для ін'єкцій включає лорноксикам, маніт, трометамін, ЕДТА та регулятор рН.

Флакон композиції, присутньої на ринку, містить 8 мг лорноксикаму, що забезпечує 4 мг лорноксикаму на мл при відновленні згідно з рекомендаціями у воді. Він містить маніт, трометамол, динатрію едетат (edetate). Виробництво порошку для наповнення флаконів є дорогим процесом, а відновлення є трудомісткою операцією та незручним процесом для лікарів.

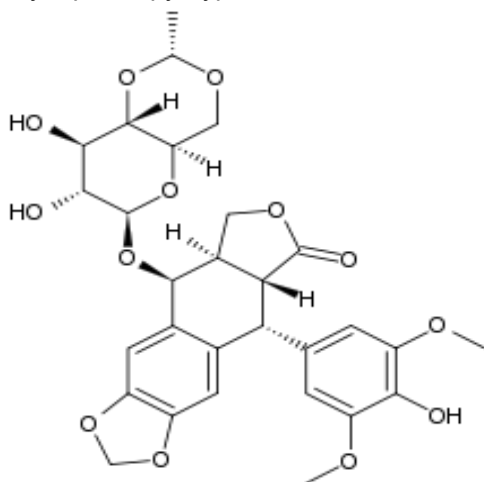
Ліофілізований продукт потребує спеціальної уваги при зберіганні для забезпечення стабільності продукту при відновленні до парентерального розчину. В той же час включення лорноксикаму (Lornoxicam) в циклодекстрин може бути дорогим процесом з погляду технології і може спричинювати нефротоксичність.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише вирішуються усі вищезгадані проблеми, але також одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньом'язової ін'єкції депо для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення, вушна доставка системи і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

II.21) Етопозид (протираковий засіб)

Етопозид є напівсинтетичним похідним подофілотоксину, використовуваним для лікування певних неопластичних хвороб. Він є 4'-деметилеріподофілотоксин 9-[4,6-0-(R)-етиліден-β-D-глюкопіранозидом]. Він є дуже розчинним в метанолі та хлороформі, малорозчинним в етанолі

та помірно розчинним у воді та ефірі. Його роблять краще змішуваним з водою за допомогою органічних розчинників. Він має молекулярну вагу 588,58 та молекулярну формулу  $C_{29}H_{32}O_{13}$ , і молекулярна структура є такою:



(II, 21)

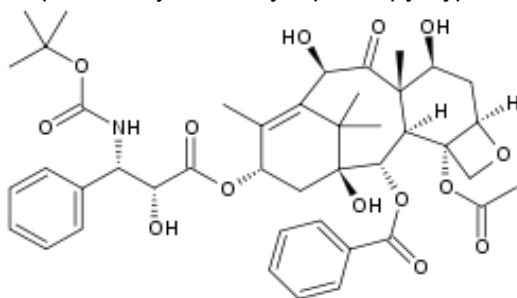
Ін'єкція етопозиду, USP, є доступною для внутрішньовенного введення у вигляді 20 мг/мл розчину в стерильних багатодозових флаконах на 100 мг (5 мл), 500 мг (25 мл) та 1 г (50 мл). Величина рН прозорої, від майже безбарвної до жовтої рідини становить від 3 до 4. Кожен мл містить 20 мг етопозиду USP, 2 мг лимонної кислоти, 30 мг бензильного спирту та 80 мг модифікованого полісорбату 80/твін 80, 650 мг поліетиленгліколю 300, та 30,5 процентів (об./об.) спирту. Ін'єкцію етопозиду, доступною на ринку, розводять перед використанням або 5 % декстрозою для ін'єкцій, або 0,9 % хлоридом натрію для ін'єкцій, для одержання кінцевої концентрації від 0,2 до 0,4 мг/мл. Якщо розчини приготувати з концентрацією вище 0,4 мг/мл, може утворюватися осад. Ін'єкція є в'язкою та спричинює біль в місці ін'єкції. Крім того, він використовує коктейль ексципієнтів, таких як ПЕГ та полісорбат 80, які є токсичними.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, не лише одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також не спричинює біль в місці ін'єкції. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### II.22) Доцетаксел (протираковий засіб)

Він є напівсинтетичним аналогом паклітакселу (таксолу), екстракту кори рідкого дерева коротколистого тиса *Taxus brevifolia*. Доцетаксел є клінічно підтвердженим антимітотичним хімотерапевтичним лікарським засобом. Він використовується переважно для лікування раку молочної залози, яєчника, простати, та недрібноклітинного раку легень.

Доцетаксел має хімічну назву 1,7β,10β-тригідрокси-9-оксо-5β,20-епокситакс-11-ен-2α,4,13α-триїл-4-ацетат-2-бензоат-13-{(2R, 3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-3-фенілпропаноат}, і молекулярна структура є такою:



(II, 22)

Згідно з опублікованою у 2005 р. статтею в журналі *Drugs*, доцетаксел вводять у вигляді одногодинної інфузії раз на три тижні загальним курсом з десяти циклів, і доцетаксел вважається більш ефективним цитотоксичним антимікротубуліновим засобом, ніж доксорубіцин, паклітаксел та фторурацил.

Доцетаксел є порошком від білого до майже білого кольору з емпіричною формулою

$C_{43}H_{53}NO_{14} \cdot 3H_2O$  та молекулярною вагою 861,9. Він є високоліпофільним та практично нерозчинним у воді.

Доцетаксел є білим порошком і доступний як активний інгредієнт таксотеру у флаконах з разовими дозами 20 мг та 80 мг концентрованого безводного доцетакселу в полісорбаті 80. Він є розчином від блідо-жовтого до коричнювато-жовтого кольору з концентрацією 20 мг/мл. Кожен мл містить розчин 20 мг доцетакселу (безводного) в 0,54 грама полісорбату 80 та 0,395 грама абсолютного спирту.

Інші доступна композиція складається з препарату в одному флаконі, в якому вся композиція залишається такою, як зазначено вище, за винятком зменшеної кількості етанолу.

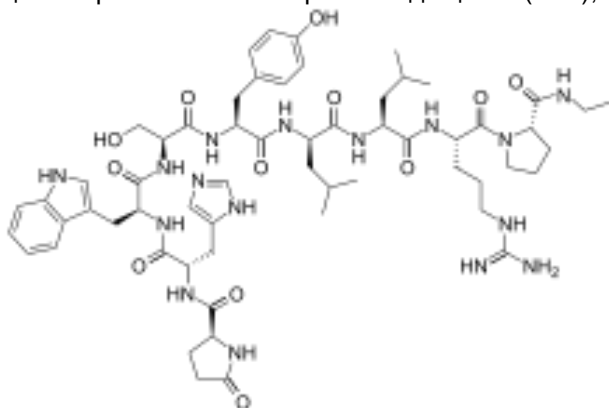
На прикладі вищеописаних доступних на ринку композицій видно, що вони все рівно містять високу концентрацію спирту та полісорбату 80. Для того, щоб уникнути використання вищевказаних токсичних носіїв, готують розчин з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю, який може бути приготовлений з придатною концентрацією і може бути розведений до бажаної концентрації при проведенні інфузійної терапії.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### II.23) Лейпролід (протираковий засіб)

Лейпрорелін або лейпролід ацетат є аналогом GnRH. Лейпролід діє як агоніст гіпофізарних рецепторів GnRH. Лейпролід може бути використаний для лікування гормон-чутливих раків, таких як рак простати або рак молочної залози, естроген-залежних станів, для лікування передчасного статевого дозрівання, та для контролю стимуляції яєчників при *in vitro* заплідненні (IVF).

Хімічною назвою є 5-оксо-L-пролін-L-гістидил-L-триптофил-L-серил-L-тирозил-D-лейцил-L-лейцил-L-аргініл-N-етил-L-пролінамід ацетат (сіль), і молекулярна структура є такою:



(II, 23)

Він є доступним у вигляді імплантата з повільним вивільненням або підшкірної/внутрішньом'язової ін'єкції. Він є доступним в попередньо наповненому двокамерному шприці, що містить стерильні ліофілізовані мікросфери, які, при змішуванні з розріджувачем, утворюють суспензію, призначену для застосування як місячна внутрішньом'язова ін'єкція. Лейпролід ацетат є синтетичним нонапептидним аналогом природного гонадотропін-вивільняючого гормону (GnRH або LH-RH).

Ця суспензія може мати проблеми зі стабільністю та в'язкістю, і може також бути болючою.

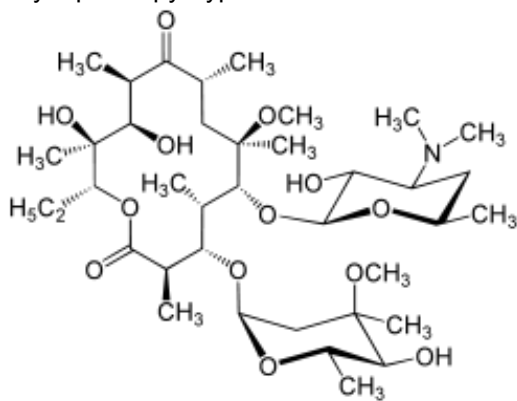
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### II.24) Кларитроміцин (антибіотик)

Він є ефективним проти широкого спектра грам-позитивних та грам-негативних бактерій. Він використовується для лікування інфекцій дихального тракту та інфекцій м'яких тканин. Він використовується для лікування виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з інфекцією

*Helicobacter pylori*, в комбінації з омепразолом. Однією загальною ознакою кларитроміцину є стійкість до кислот. Він абсорбується та легко дифундує в тканини та фагоцити, не потребуючи захисту від кислоти шлункового соку. Він є більш ефективним проти певних грам-негативних бактерій, таких як *Legionella pneumophila*, ніж еритроміцин.

- 5 Ця ліпофільна активна речовина має хімічну назву (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-α-L-рибогексопіранозил)окси]-14-етил-12,13-дигідрокси-7-метокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламіно)-β-D-ксилогексопіранозил]окси]оксациклотетрадекан-2,10-діон(6-О-метилеритроміцин А), і молекулярна структура є такою:



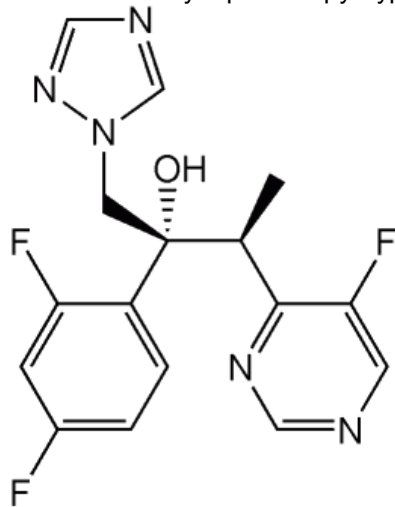
(II, 24)

10 Кларитроміцин є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору; нерозчинним у воді; розчинним в ацетоні, малорозчинним в спирті та ацетонітрилі; вводиться перорально.

15 При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### 20 II.25) Вориконазол (протигрибковий засіб)

25 Вориконазол є триазольним протигрибковим лікарським засобом, який загалом використовується для лікування серйозних інвазивних грибкових інфекцій, і він зробився новим стандартом лікування інвазивного аспергильозу, який може виникати у імунологічно "скомпromетованих" пацієнтів, включаючи аlogenну пересадку кісткового мозку (ВМТ), інші гематологічні раки, та трансплантати солідних органів. Системною назвою цього лікарського засобу є (2R, 3S)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-(5-фторпіримідин-4-іл)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бутан-2-ол, з такою молекулярною структурою:



(II, 25)

30 Він є доступним як ліофілізований порошок для (приготування) розчинів для внутрішньовенної інфузії, таблетки з плівковим покриттям для перорального введення, та як порошок для пероральних суспензій. Він є доступним як внутрішньовенний парентеральний засіб у вигляді білого ліофілізованого порошку, що містить номінально 200 мг вориконазолу та

сульфобутиловий ефір бета-циклодекстрину натрію у флаконі типу I з прозорого скла на 30 мл.

Похідні бета-циклодекстрину є нефротоксичними. Таким чином, ця композиція має обмеження. Композиція потребує використання дорогого способу виробництва для ліофілізації, і потребує відновлення. Практика відновлення є трудомісткою для фахівців в галузі охорони

5 здоров'я. Додатковою проблемою є стабільність розчину.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для

10 пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### II.26) Міорелаксанти

15 Різні нейромускулярні засоби, такі як векуроній, ізомери атракурію, такі як цисатракурій, доксакурій, тубокурарін, піпекуроній, рокуроній, панкуроній і т.д., є доступними на ринку у вигляді ліофілізованих продуктів, а також готових до застосування ін'єкційних засобів.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для

20 пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

#### II.27) Ібупрофен (протизапальний засіб)

Зараз ін'єкції ібупрофену є доступними у вигляді комплексу лікарського засобу з аргініном, . 200 мг/2 мл та 400 мг/4 мл.

Кількість використовуваного аргініну є дуже високою і співвідношення цього лікарського засобу до аргініну становить 1:1, що збільшує його вартість та (потребує) ретельного контролю

30 виробництва та його терапевтичного ефекту. Після його використання в клінічних випробування часто спостерігається м'язовий флебіт.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для

35 пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Ін'єкції можуть бути приготовлені з бажаними концентраціями 200 мг та 400 мг/мл. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

Клас III: Фармацевтично активні речовини лікарських засобів, які є доступними у формі суспензій та дуже важко солюбілізуються в розчинну форму

Як згадувалося раніше, існують певні фармацевтично активні речовини або лікарські засоби, які дуже важко солюбілізуються в розчинну форму та мають додаткові проблеми, пов'язані зі

45 стабільністю, тобто нестабільністю, та часто потребують складних та дорогих технологій для складання композицій таких активних речовин для придатних стабільних лікарських форм, особливо форми суспензії.

Лікарські засоби, що мають форму масляної або водної рідини, мають проблеми з розчинністю, а також різні фізичні та хімічні проблеми, при включенні в композицію. Їх також одержують з використанням складних технологічних процесів. Такі композиції, як було

50 знайдено, утворюють осад (cake) при зберіганні на додаток до розділення фаз, яке є загальною проблемою суспензійних форм. Стабілізація композиції емульсії є постійною проблемою та викликом для фармацевтів-науковців.

Доступні зараз на ринку композиції асоційовані з множиною проблем, які перелічені нижче.

#### 1) Дорога технологія:

Спосіб, використовуваний для їх приготування, передбачає застосування складних технологій для підтримання їх у формі суспензії. Отже, існують складнощі при їх виробництві та підтриманні консистенції композиції.

Суспензії під час виробництва потребують контролю технологічного процесу та перевірок

60 для підтримання однорідності розміру частинок в препаратах та для забезпечення їх

стабільності в передбачуваних формах при кінцевому застосуванні.

2) Виробничі проблеми: Складнощі стабілізації суспензій.

Суспензія повинна залишатися гомогенною при зберіганні. В суспензіях часто відбувається агломерація і, таким чином, вони робляться негомогенними.

5 Емульсії є незручними для лікарів. Фахівці в галузі охорони здоров'я завжди надають перевагу прозорому розчину для парентерального введення.

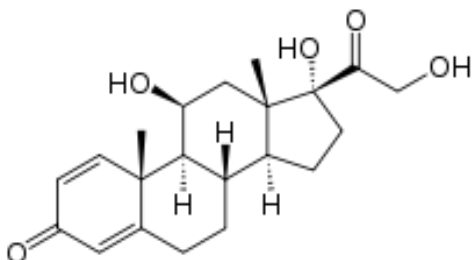
Такі фармацевтично активні речовини або лікарські засоби можуть бути ефективно стабілізовані шляхом використання моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних як основного носія або розчинника, для забезпечення незамутнених прозорих некаламутних розчинів зазначених фармацевтично активних речовин або лікарських засобів в зазначеному носії або розчиннику, які додатково є менш в'язкими та є "готовими для застосування" для парентерального введення шляхом внутрішньовенної, внутрішньом'язової або інших ін'єкцій, або можуть бути використані для складання різних інших лікарських форм фармацевтично активних речовин або лікарських засобів, таких як, наприклад, капсули, 10 таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, аплікації на зуби, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення та інші лікарські форми. Розчини є простими у виробництві, не потребують використання тривалих та трудомістких виробничих процесів і тому є економічними, практичними і, отже, корисними для пацієнтів. Крім того, при введенні парентерально, розчини є легкотекучими, легко набираються 20 в шприц, легко вводяться ін'єкцією та спричинюють менший біль в місці ін'єкції і тому є корисними не лише для пацієнтів, але також для докторів/лікарів/сестер. Крім того, фармацевтичні композиції є безпечними та менш токсичними при введенні.

Нижче перелічено лише декілька з різних фармацевтично активних речовин або лікарських засобів, що належать до цього класу, які також є необмежувальними в тому, що стосується 25 обсягу винаходу.

III.1, III.1A) Преднізолон та преднізолон ацетат (стероїди та гормони)

Преднізолон є синтетичним глюкокортикоїдом, похідним кортизолу. Він використовується для лікування різноманітних запальних та аутоімунних станів. Він є активним метаболітом лікарського засобу преднізону.

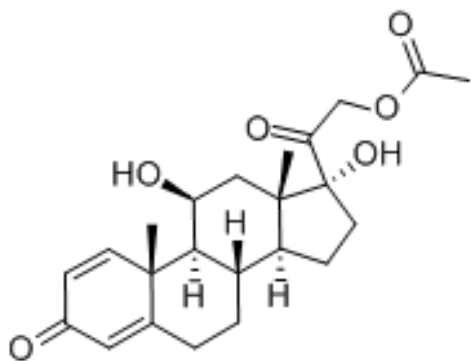
30 Він є білим гігроскопічним кристалічним порошком і демонструє поліморфізм. Він є дуже малорозчинним у воді, розчинним в спирті та помірно розчинним в ацетоні. Назвою цього лікарського засобу за номенклатурою ІЮПАК є (11 $\beta$ )-11,17,21-тригідроксипрегна-1,4-дієн-3,20-діон, і хімічна структура є такою:



(III.1)

35 Він є доступним в різних сольових формах як преднізолон ацетат, преднізолон натрію сукцинат, преднізолон динатрію фосфат, преднізолон тебутат. На ринку, преднізолон ацетат є доступним у вигляді ін'єкційної суспензії.

Преднізолон ацетат є білим кристалічним порошком. Він є практично нерозчинним у воді та малорозчинним в спирті. Хімічною назвою цієї солі є 11 $\beta$ , 17,21-тригідроксипрегна-1,4-дієн-3,20-діон 21-ацетат, і хімічна структура є такою: 40

(III.1<sub>A</sub>)

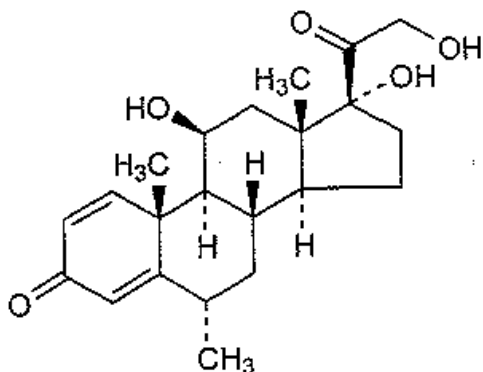
На ринку, преднізолон ацетат є доступним як 25 мг/мл водна суспензія білого кольору для ін'єкції, що містить воду для ін'єкції, хлорид натрію для ін'єкції, бензиловий спирт, натрію карбоксиметилцелюлозу, полісорбат 80, з гідроксидом натрію або хлористоводневою кислотою як регулятором рН.

Ця суспензія потребує гарної мікронізації лікарського засобу (тобто підтримання розміру частинок) і, таким чином, цілком імовірно, утворення осаду при зберіганні, особливо при низьких температурах. Додатково, при тривалому зберіганні може також відбуватися розділення фаз. Вона також готується з використанням дорогих способів.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний розчин, який може бути придатним для використання як внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Розчин демонструє гарну стабільність та може бути використаний безпосередньо для парентерального введення, усуваючи потребу в ліофілізації при використанні солей металів. Розчин також може бути використаний для складання інших лікарських форм, таких як капсули, таблетки, очні краплі, вушні краплі і т.д.

### III.2) Метилпреднізолон (стероїди та гормони)

Метилпреднізолон є синтетичним глюкокортикоїдним або кортикостероїдним лікарським засобом. Він є варіантом преднізолону, метилованим по атому вуглеця 6 в кільці В. Молекулярна структура цієї ліпофільної активної речовини є такою:



(III, 2)

Метилпреднізолон типово використовується через його протизапальні ефекти. Метилпреднізолон має вигляд від білого до практично білого, без запаху, кристалічного порошку. Він є помірно розчинним в спирті, в діоксані та в метанолі, малорозчинним в ацетоні та в хлороформі, і дуже малорозчинним в ефірі. Він є практично нерозчинним у воді.

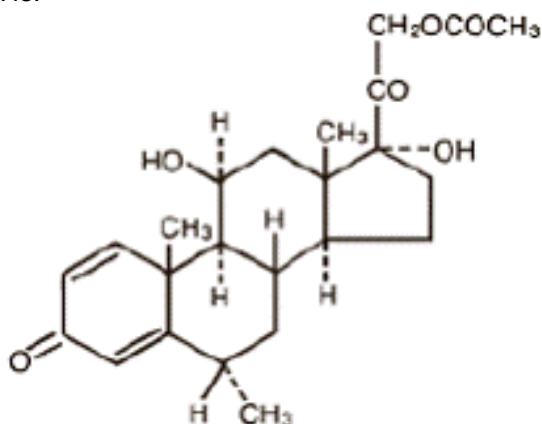
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язової, а також внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.2<sub>A</sub>) Метилпреднізолон ацетат (стероїди та гормони)

Метилпреднізолон ацетат є протизапальним глюкокортикоїдом, доступним у вигляді



внутрішньом'язової, внутрішньосуглобної, в м'які тканини або внутрішньовогнищевої ін'єкції. Він є доступним в трьох концентраціях: 20 мг/мл; 40 мг/мл; 80 мг/мл. Хімічною назвою метилпреднізолону ацетату є прегна-1,4-дієн-3,20-діон, 21(ацетилокси)-11,17-дигідрокси-6-метил-, (6 $\alpha$ ,11 $\beta$ )-, і молекулярна вага дорівнює 416,51. Структурна формула представлена нижче:



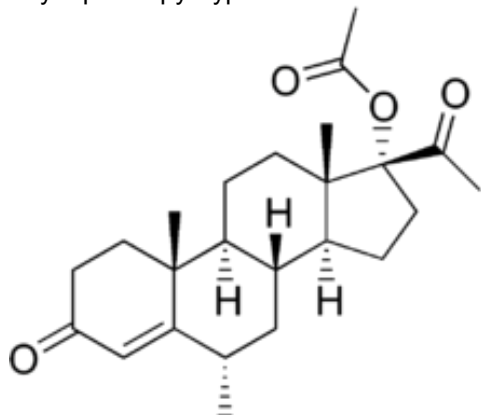
(III, 2A)

Він є доступним у вигляді стерильної водної суспензії, а тому стабільність такого продукту може бути проблемою при тривалому зберіганні. Поліетиленгліколь, використовуваний в продукті, збільшує в'язкість композиції (Gibaldi's Drug Delivery System in Pharmaceutical Care, сторінка 117), яка може бути також причиною болю для пацієнта в місці введення.

Оскільки він є доступним в формі суспензії, стабільність, розмір частинок та зберігання продукту є критичними факторами при транспортуванні та доставці. При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для використання як внутрішньом'язова, а також внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

### III.3) Медроксипрогестерон ацетат (стероїди та гормони)

Медроксипрогестерон ацетат, також відомий як 17 $\alpha$ -гідрокси-6 $\alpha$ -метилпрогестерон ацетат, і звичайно скорочено позначуваний як МРА, є стероїдним прогестинном, синтетичним варіантом людського гормону прогестерону. Він використовується як протизапліднювальний засіб, в гормональній замісній терапії та для лікування ендометріозу, а також при декількох інших показаннях. Він має хімічну назву 17 $\alpha$ -гідрокси-6 $\alpha$ -метилпрегн-4-ен-3,20-діон ацетат і молекулярна структура є такою:



(III, 3)

МРА є більш сильнодіючим похідним його батьківської сполуки медроксипрогестерону. Він є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору, без запаху, стабільним на повітрі, плавиться між 200° та 210 °С. Він є вільно розчинним у хлороформі, розчинним в ацетоні та в діоксані, помірно розчинним в спирті та метанолі, малорозчинним в ефірі та нерозчинним у воді. Він є доступним як водна суспензія активної речовини для парентерального та перорального шляхів введення. Він є доступним у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції, в якій кожен мл містить

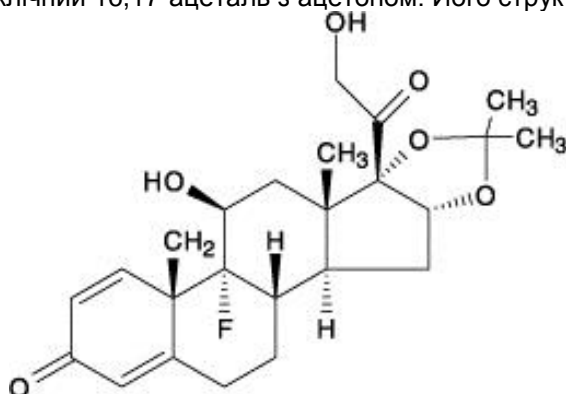
400 мг/мл МРА. Носієм, використовуваним як парентеральний розчинник, є ПЕГ 3350.

В'язкість ПЕГ 3350 становить приблизно від 83 до 130 сП, що є великою в'язкістю, і створює болючі відчуття у пацієнта під час ін'єкції. Оскільки він є доступним в формі суспензії, необхідно контролювати стабільність, розмір частинок, зберігання продукту.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для використання як внутрішньом'язова, а також внутрішньовенна ін'єкція для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### III.4) Триамцинолон ацетонід (стероїди та гормони)

Триамцинолон ацетонід є складноефірною формою триамцинолону, синтетичного глюкокортикоїдного кортикостероїду з вираженою протизапальною дією. Хімічною назвою триамцинолону ацетоніду є 9-фтор-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-тетрагідроксипрегна-1,4-дієн-3,20-діону циклічний 16,17-ацеталь з ацетоном. Його структурна формула є такою:



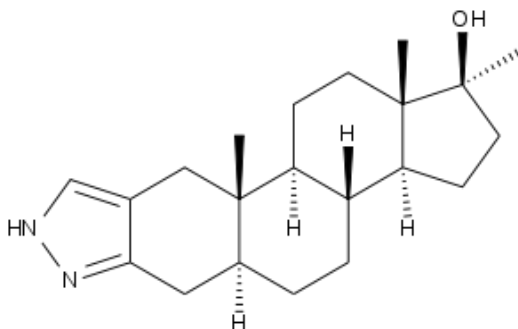
(III.4)

Він є кристалічним порошком від білого до білуватого кольору, практично нерозчинним у воді, але розчинним в спирті та хлороформі. Він є доступним на ринку у формі стерильної водної суспензії в дозі 40 мг для внутрішньом'язового введення. При введенні цього продукту треба вживати багато запобіжних заходів. Перед використанням флакон треба струсити для забезпечення однорідної суспензії. Під час набирання в шприц необхідно пильнувати, щоб суспензії не спостерігалось грудкування або зернистих утворень. Після набирання (в шприц) треба якомога скоріше зробити ін'єкцію до початку осідання у шприці. Лікар завжди зустрічається з усіма цими проблемами.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### III.5) Станозолол (стероїди та гормони)

Станозолол є синтетичним анаболічним стероїдом, похідним від дигідротестостерону. Він був схвалений FDA для застосування на людях. На відміну від більшості ін'єкційних анаболічних стероїдів, 28афта28ол не є етеріфікованим і продається у вигляді водної суспензії, або в формі таблеток для перорального введення. Таким чином, ця водна суспензія може бути приготовлена у вигляді прозорого життєздатного (viable) внутрішньом'язового ін'єкційного препарату з використанням розчинника відомого рівня техніки. Він має хімічну назву 1S, 3As, 3Br, 5As, 10As, 10Bs, 12As)-1,10a, 12a-триметил-1,2,3,3a, 3b, 4,5,5a, 6,7,10,10a, 10b, 11,12,12a-гексадекагідроциклопента[5,6]101афта[1,2-f]індазол-1-ол з такою хімічною структурою:



(III.5)

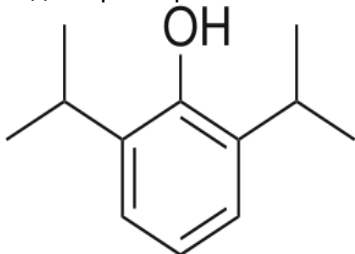
Він є білими кристалами, практично нерозчинними у воді; розчинними (в кількості) 1 (частини) на 41 (частину) спирту, 1 (частини) на 74 (частин) хлороформу і 1 (частини) на 370 (частин) ефіру; розчинним в диметилформаміді; малорозчинним в ацетоні та етилацетаті.

Він є доступним у вигляді суспензії. Він призначається найчастіше у вигляді ін'єкцій 50 мг/мл або таблеток 5 мг. Однак, недавно з'явилися варіанти (з концентрацією) 100 мг/мл. Звичайна доза може складати 10-25 мг/добу перорально та 25-50 мг щодня ін'єкцією. Суспензія може мати проблеми, пов'язані зі стабільністю при тривалому зберіганні; також необхідно підтримувати розмір частинок.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньом'язової, а також внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН. Цей самий розчин може бути використаний для інших лікарських форм, наприклад, таких як форма капсул.

#### III.6) Пропофол (снодійний засіб)

Пропофол є снодійним засобом короткочасної дії, що діє внутрішньовенно. Його застосування включає індукування та підтримання загальної анестезії, седативну дію для дорослих на штучному диханні, та седативну дію при процедурах. Хімічною назвою пропофолу є 2, 6-діізопропілфенол з такою молекулярною структурою:



(III.6)

Він є світло-жовтою рідиною, дуже малорозчинною у воді, змішуваною з гексаною та метанолом.

Пропофол називають "молоком забуття" через схожий на молоко зовнішній вигляд його внутрішньовенного препарату. Доступний зараз препарат складається з 1 % пропофолу, 10 % соєвої олії, та 1,2 % очищеного яєчного фосфоліпиду (такого як LIPOVA-E120) як емульгатор, з 2,25 % гліцерину як агента регулювання тонічності, та гідроксидом натрію для регулювання рН. Він також містить ЕДТА, звичайний хелатуючий агент, який також діє самостійно (бактеріостатично проти деяких бактерій) та синергічно з деякими іншими антимікробними агентами. Новіші композиції непатентованих препаратів містять метабісульфіт натрію або бензиловий спирт як антимікробні агенти. Емульсія пропофолу є сильно непрозорою білою рідиною внаслідок світлорозсіювання на крихітних (близько 150 нм) масляних краплинках, які вона містить. Таким чином, молоко забуття можна звільнити від вищевказаної проблеми шляхом використання розчинника за даним винаходом з кращими консервантами та буферами та ефективним способом без жодної ліофілізації цього лікарського засобу та виготовлення економічно ефективного продукту.

Доктори завжди надають перевагу використанню прозорої рідини для уникнення введення ін'єкцією будь-якого чужорідного матеріалу безпосередньо в вени. Доступна зараз ін'єкція має проблеми з підтриманням розміру частинок, а також не допускає багатократного використання, оскільки композиція має високий вміст азоту, що підтримує ріст мікрофлори.

Вказані проблеми емульсійних композицій можна подолати шляхом складання композицій

цього лікарського засобу з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю в концентрації від 1 мг до 500 мг/мл, які можуть вводитися з придатними ад'ювантами безпосередньою інфузією з пакету для інфузії після придатної модифікації, і може бути розроблена модифікована система доставки лікарського засобу.

5 В'язкість пропофолу є меншою ніж 5 сП.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньом'язової ін'єкції депо для швидкого початку дії, коли потрібно

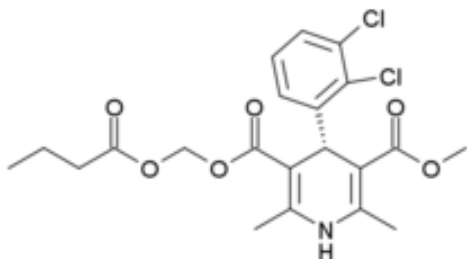
10

забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

III.7) Клевідипін бутират (блокатор кальцієвих каналів)

15

Він є дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів L-типу. Він використовується для досягнення бажаного зниження кров'яного тиску. Він має хімічну назву ОЗ-(бутаноїлоксиметил)-О5-метил(4R)-4-(2,3-дихлорфеніл)-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат, і молекулярна структура є такою:



(III.7)

20

Клевідипін є практично нерозчинним у воді і звичайно композиції складають в емульсії масло-у-воді. Клевідипін бутират швидко розподіляється та метаболізується, що приводить до дуже короткого періоду напіввиведення. Внаслідок цього його готують у формі внутрішньовенної ін'єкції. Але доступний на ринку продукт є стерильною молочнокислою непрозорою емульсією у флаконі, що містить 0,5 мг/мл клевідипіну бутирату для внутрішньовенного застосування шляхом інфузії, центрально або периферично. Максимальна

25

рекомендована доза становить 32 мг/год. Він є парентеральним продуктом для одноразового застосування, що містить фосфоліпіди і може підтримувати ріст мікроорганізмів. Таким чином, існує ймовірність забруднення, а також проблем стабільності таких емульсій при зберіганні протягом тривалого часу. Потрібний постійний контроль якості за показниками розміру частинок, бактеріального навантаження, утворення осаду та розділення фаз.

30

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може

35

III.8) Вітамін К (вітаміни та мінерали)

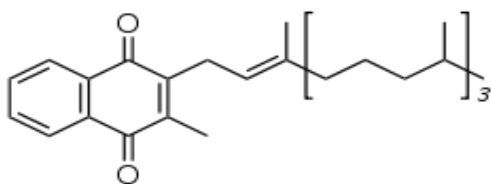
Він належить до групи структурно схожих, жиророзчинних вітамінів, які потрібні організму людини для посттрансляційної модифікації певних білків, потрібних для згортання крові, та в метаболічних шляхах у кістках та інших тканинах. Вони є похідними 2-метил-1,4-нафтохінону (3-). Ця група вітамінів включає два природні вітаміни: вітамін K<sub>1</sub> (фітоменадіон) та вітамін K<sub>2</sub> (менахінон). Вітамін K<sub>1</sub> є доступним на ринку у вигляді емульсії для ін'єкції внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та підшкірним (S.C.) шляхами, а вітамін типу K<sub>2</sub> (МК) є доступним для

45

ссавців перорально з природних джерел харчування. Вітамін K<sub>1</sub>: фітоменадіон є вітаміном, який має вигляд прозорої, від жовтого до бурштинового кольору, в'язкої, без запаху або майже без запаху, рідини. Він є нерозчинним у воді, розчинним у хлороформі та малорозчинним в етанолі. Він має молекулярну вагу 450,70.

Фітоменадіон є 2-метил-3-фітил-1,4-нафтохіноном. Its емпіричн формула is C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> та його структурна формула є такою:

50



(III.8)

Ін'єкція вітаміну К1 (емульсія фітоменадіону для ін'єкцій, USP) є жовтою стерильною апірогенною водною дисперсією, придатною для ін'єкції внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та підшкірним шляхам. Кожен мілілітр містить фітоменадіону 2 або 10 мг, поліоксіетилзоване похідне жирної кислоти, декстрозу, водну, у воді для ін'єкції; бензиловий спирт, доданий як консервант. Вона може містити хлористоводневу кислоту для регулювання рН. рН дорівнює 6,3 (діапазон значень від 5,0 до 7,0).

Це доступна емульсія жовтого кольору, для забезпечення бажаного розміру частинок дисперсії якої можна застосовуватися дорогим способом, отже, можуть існувати проблеми стабільності. Таким чином, чистий прозорий парентеральний розчин може бути приготовлений з використанням розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю, з додаванням придатних консервантів та антиоксиданту, оскільки фітоменадіон є чутливим до кисню.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

Анальгетичні засоби: (нестероїдні протизапальні препарати (NSAID), а також наркотичні анальгетики)

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID) є широко представленими, і вони є доступними як без рецептів, так і за рецептами. Основні групи NSAID, які можуть бути використані для приготування парентерального внутрішньовенного болюсу, а також внутрішньом'язових препаратів з використанням носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, вказані нижче:

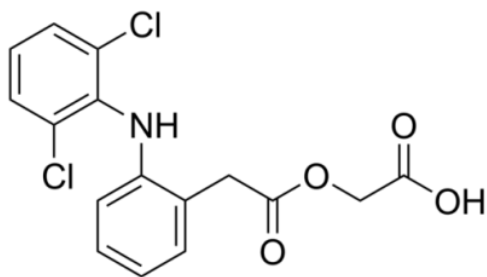
Група саліцилової кислоти: аспірин (ацетилсаліцилова кислота); холін-магній трисаліцилат, дифлунісал та салсалат; група пропіонової кислоти: фенпрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен та оксaprozin; група оцтової (та) кислоти: ацеклофенак, індометацин, суліндак та толметин; група фенамінової кислоти: меклофенамат та мефенамова кислота; група нафтилалкенону: набуметон; група піранкарбонової (pyranocarboxylic) кислоти: етодолак (etodalac); група піролу: кетеролак.

Ін'єкції NSAID можуть бути приготовлені окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами для терапевтичних цілей, тобто, схвалені зараз лікарські засоби можуть бути приготовлені в комбінації з іншими лікарськими засобами, об'єднуваними з одержанням прозорих ін'єкційних засобів, у яких в цілому моноетиловий ефір діетиленгліколю складає до 100 % об., або можуть бути використані в різних концентраціях з іншими співрозчинниками, не викликаючи жодних фізичних змін, таких як зміна кольору, утворенні кристалів і т.д.

Ін'єкційна форма є кращою, ніж пероральна форма сполуки, оскільки концентрація перорального NSAID у сироватці є меншою через метаболізм лікарського засобу у кишечнику. Сухий порошок NSAID для ін'єкцій потребує ліофілізації і потім відновлення перед використанням. Цей процес є дорогим та трудомістким. Таким чином, сучасний рівень техніки (the present art) є корисним для забезпечення прозорих парентеральних засобів, усуваючи описані вище складнощі.

### III.9) Ацеклофенак (NSAID)

Ацеклофенак є нестероїдним протизапальним лікарським засобом (NSAID), використовуваним для полегшення болю та запалення при ревматоїдному артриті, остеоартриті та анкілозивному спондилоартриті. Ацеклофенак є складним ефіром гліколевої кислоти та диклофенаку. Системною назвою цього NSAID є 2-[2-[2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]феніл]ацетил]оксиоцтова кислота, з такою молекулярною структурою



(III.9)

Він є білим кристалічним порошком, практично нерозчинним у воді, вільно розчинним в ацетоні, розчинним в спирті.

Ацеклофенак присутній на ринку у вигляді внутрішньовенного болюсу в дозі 150 мг на мл, в якому використовуються носії для ліофілізованої активної речовини, такі як поліетиленгліколь, розчинник TCLS01, розчин аргініну.

У WO 2006054315 B1, винахід стосується неводної рідкої парентеральної композиції ацеклофенаку, в якій як носій для ін'єкції використовується пропіленгліколь, що є в'язким (58,1 сП) і може бути болючим в місці ін'єкції.

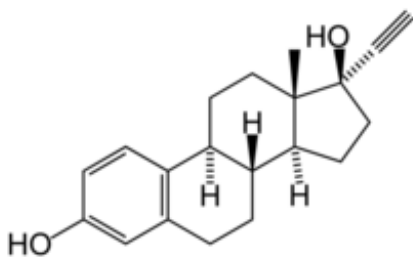
В патентній заявці Індії № 67/BOM/99 було знайдено, що використання диметилісорбиду як парентерального розчинника в ін'єкції ацеклофенаку спричинює подразнення та біль в місці ін'єкції.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.10) Етинілестрадіол (стероїди та гормони)

Етинілестрадіол є похідним 17 $\beta$ -естрадіолу (E2), основного ендогенного естрогену у людей. Він є біоактивним при пероральному введенні естрогеном, використовуваним в багатьох композиціях комбінованих пероральних протизапліднювальних пілюль. Він є одним з найчастіше використовуваних лікарських засобів з цією метою.

Його хімічною назвою є 19-нор-17 $\alpha$ -прегна-1,3,5(10)-триєн-20-ін-3,17-діол з такою молекулярною структурою:



(III.10)

Він є кристалічним порошком від білого до трохи жовтувато-білого кольору; без запаху, практично нерозчинним у воді; вільно розчинним в етанолі (близько 750 г/л) TS; розчинним в ацетоні та діоксані.

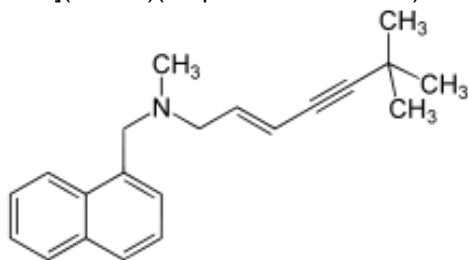
Він є доступним на ринку у вигляді таблеток 0,5 мг та 1 мг етинілестрадіолу для перорального введення. Зараз більшість комбінованих протизапліднювальних пілюль містить від 20 мкг (низькодозові пілюлі) до 30/35 мкг етинілестрадіолу.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.11) Тербінафін (протигрибковий засіб)

Тербінафін гідрохлорид є синтетичним аліамінним протигрибковим засобом. Він є високо ліпофільним за характером. Він перешкоджає перетворенню сквалєну на ланостерол,

(внаслідок чого) не може синтезуватися ергостерол. Вважають, що це змінює проникність клітинних мембран; спричинюючи лізис грибкових клітин. Тербінафіну гідрохлорид є білим тонкодисперсним кристалічним порошком, який є вільно розчинним в метанолі та дихлорметані, розчинним в етанолі, та малорозчинним у воді. Він має хімічну назву [(2E)-6,6-диметилгепт-2-ен-4-ін-1-іл](метил)(нафталін-1-ілметил)амін, з такою молекулярною структурою:



(III.11)

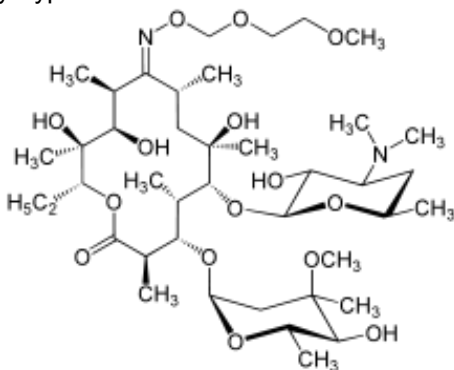
У вигляді 1 % крему або порошку він використовується при поверхневих інфекціях шкіри. Пероральні таблетки 250 мг часто прописують для лікування оніхомікозу нігтів на пальцях ніг чи рук, спричинюваного дерматофітом *Tinea unguium*. Він є також доступним у вигляді гелю. Цей лікарський засіб накопичується в тканинах шкіри та у нігтях після прийому усередину або дермального застосування для створення локалізованого ефекту. Можна скласти його композиції парентерального внутрішньовенного болюсу для швидкого початку дії (способами) відомого рівня техніки.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної болюсної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.12) Рокситроміцин (антибіотик)

Рокситроміцин є напівсинтетичним макролідним антибіотиком. Він використовується для лікування інфекцій дихального тракту, сечостатевої системи та м'яких тканин.

Ця ліпофільна активна речовина має хімічну назву (3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11S, 12R, 13S, 14R)-6-[[[(2S, 3R, 4S, 6R)-4-d-3-гідрокси-6-метилоксан-2-іл]окси-14-етил-7,12,13-тригідрокси-4-[(2R, 4R, 5S, 6S)-5-гідрокси-4-метокси-4,6-диметилоксан-2-іл]окси-10-(2-метоксіетоксиметоксіміно)-3,5,7,9,11,13-гексаметил-1-оксациклотетрадекан-2-он, і молекулярна структура є такою:



(III.12)

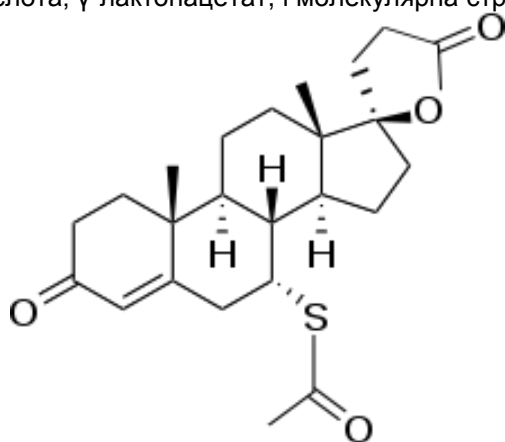
Він є розчинним в етанолі та ацетоні, розчиняється метанолом та етиловим ефіром, майже нерозчинний у воді; 2, розчинність у воді: 0,1 г розчиняється в 30 мл води.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.13) Спіронолактон (антагоніст рецепторів альдостерону)

Спіронолактон є калій-утримуючим діуретиком (сечогінним засобом), який перешкоджає

вашому організму абсорбувати занадто багато солі та утримує ваші рівні калію від надмірного зниження. Він є практично нерозчинним у воді - близько 22 мг/л при 25 °С. Він використовується для діагностики або лікування станів, при яких ви маєте занадто багато альдостерону в організмі. Він має хімічну назву 17-гідрокси-7 $\alpha$ -меркапто-3-оксо-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-21-карбонова кислота,  $\gamma$ -лактонацетат, і молекулярна структура є такою:

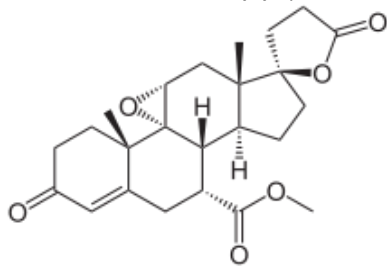


(III.13)

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### III.14) Еплеренон (антагоніст рецепторів альдостерону)

Еплеренон є альдостероновим антагоністом, використовуваним як допоміжний засіб при веденні хронічної серцевої недостатності. Він є схожим з діуретиком спіронолактоном, хоча він є порівняно набагато більш селективним до мінералокортикоїдного рецептора (тобто, не має жодних антиандрогенних, прогестогенних або естрогенних ефектів), і випущений на ринок спеціально для зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів після інфаркту міокарда. Він має хімічну назву прегн-4-ен-7,21-дикарбонової кислоти, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо,  $\gamma$ -лактону, метиловий складний ефір (7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ), і молекулярна структура є такою:



(III.14)

Еплеренон є кристалічним порошком без запаху, від білого до білуватого кольору. Він є дуже малорозчинним у воді, причому його розчинність є по суті рН-незалежною. Коефіцієнт розподілу октанол/вода для еплеренону дорівнює приблизно 7,1 при рН 7,0. ці лікарські засоби переважно доступні на ринку у вигляді пероральних таблеток. Обидві ці (This both) активні речовини можуть бути складені у вигляді парентеральних композицій для неприємного пацієнта.

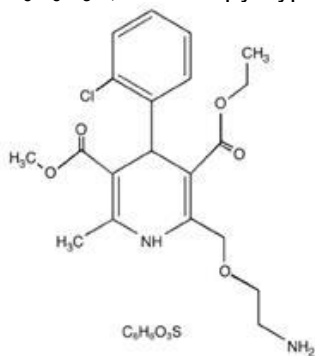
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### III.15) Амлодипін безилат (блокатор кальцієвих каналів)

Він є блокатором кальцієвих каналів тривалої дії. Амлодипін безилат, USP, має хімічну назву 3-етил-5-метил-( $\pm$ )-2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-1,4-дигідро-6-метил-3,5-піридиндикарбоксилату, монобензолсульфонат. Його молекулярною формулою є



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ , і його структурна формула є такою:



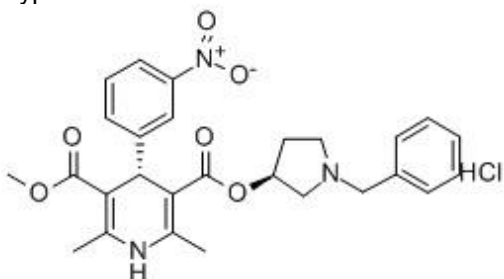
(III.15)

Він є малорозчинним у воді. Він є доступним у вигляді пероральних таблеток в дозах 2,5, 5 та 10 мг, та у вигляді капсул відповідно до USP. Згідно з 14 звітами FDA, було знайдено, що він дає опухання в місці ін'єкції, що може бути викликано використанням в'язких розчинників.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин додатково дозволіє уникнути опухання в місці ін'єкції. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

III.16) Барнідипін гідрохлорид (блокатор кальцієвих каналів)

Було знайдено, що він є більш безпечним антигіпертензивним агентом, використовуваним для забезпечення ефекту гіпотензії у пацієнта. Він має хімічну назву 3-(3R)-1-бензилпіролідін-3-іл-5-метил-2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат, і молекулярна структура є такою:



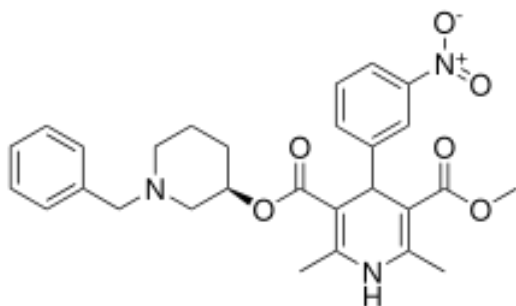
(III.16)

Він є світло-жовтим кристалічним порошком, який є нерозчинним у воді, але розчинним в ДМСО та метанолі. Цей продукт є доступним у формі капсул в дозах 5, 10, 15 мг.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання pH.

III.17) Бенідипін гідрохлорид (блокатор кальцієвих каналів)

Він є новим антигіпертензивним (hypertensive) засобом, а саме, дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів для лікування високого кров'яного тиску, ліцензованим в Японії для перорального введення. Він має хімічну назву O5-метил-O3-[(3R)-1-(фенілметил)піперидин-3-іл]-2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат, і його молекулярна структура є такою:



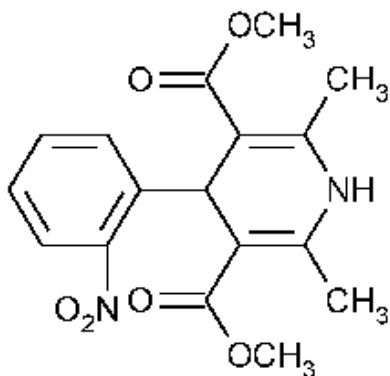
(III.17)

Він має вигляд жовтого кристалічного порошку. Він є дуже розчинним у мурашиній кислоті, розчинним в метанолі, помірно розчинним в етанолі та практично нерозчинним у воді.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### III.18) Ніфедипін (блокатор кальцієвих каналів)

Ніфедипін є дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів. Він переважно застосовується як антиангінальний та гіпотензивний засіб. Він має хімічну назву диметил-2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат, і молекулярна структура є такою:



(III.18)

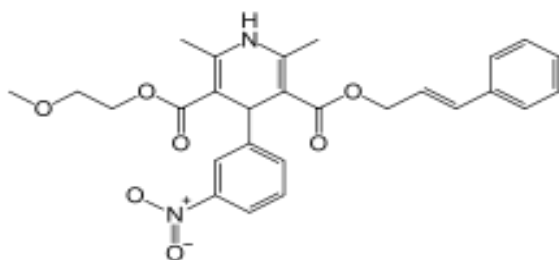
Він має молекулярну вагу 346,3, практично нерозчинний у воді. Він є доступним у вигляді капсул, складених як м'які желатинові капсули для перорального введення, кожна з яких містить 10 мг ніфедипіну, і в яких гліцерин та ПЕГ використовуються як інертні ексципієнти.

Згідно з патентом Китаю № 94110139, цей винахід стосується ін'єкції ніфедипіну, який належить до кальцієвих антагоністів. Її готують з використанням ніфедипіну, полівінілпіролідону, спирту для ін'єкції у рецептурних співвідношеннях, потрібних для одержання продукту.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

#### III.19) Цилнідипін (блокатор кальцієвих каналів)

Цилнідипін є новим кальцієвим антагоністом, що має функцію блокування кальцієвих каналів L-типу та N-типу. Завдяки його здатності блокувати кальцієві канали N-типу, він має переваги у порівнянні зі звичайними блокаторами кальцієвих каналів. Він має нижчу частоту випадків набряку нижніх кінцівок (pedal edema), одного з основних небажаних ефектів інших блокаторів кальцієвих каналів. Цилнідипін має ефективність зниження кров'яного тиску, порівняну з амлодипіном. Хімічною назвою цієї активної речовини є ОЗ-(2-метоксіетил)-О5-[(Е)-3-фенілпроп-2-еніл]-2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат, і молекулярна структура є такою:



(III.19)

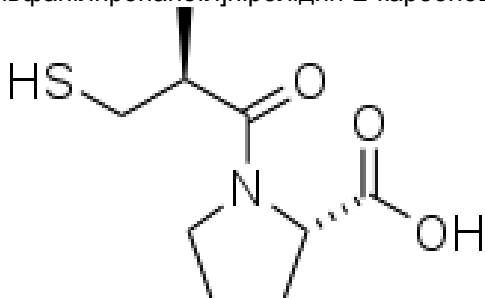
Він є доступним на ринку у вигляді пероральних таблеток з дозами 5 мг, 10 мг та 40 мг. Цей лікарський засіб працює шляхом інгібування дії ангіотензинових рецепторів, тим самим допомагаючи контролювати гіпертензію.

5 При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, 10 таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

Інші блокатори кальцієвих каналів, такі як дародипін, німодипін, нісолдипін, нітрендипін, фелодипін, нікардипін та ісрадипін, також можуть бути використані для складання композицій чистих прозорих розчинів для внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій з 15 використанням носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних.

#### III.20) Каптоприл

Він є інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ACE), використовуваним для лікування гіпертензії та деяких типів застійної серцевої недостатності. Каптоприл був першим 20 розробленим інгібітором ACE. Він має хімічну назву (2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сульфанілпропанойл]піролідин-2-карбонова кислота і молекулярна структура є такою:



(III.20)

Він є легко розчинним у воді, але може перетворюватися на сольову форму, тому форма для внутрішньовенного введення досі не могла бути розроблена. Малі внутрішньовенні болюсні 25 ін'єкції каптоприлу можуть давати швидкий ефект і можуть гарно переноситися при есенціальній гіпертензії від помірної до тяжкої. Короточасне внутрішньовенне введення, очевидно, прогнозує відповідь на хронічну терапію каптоприлом перорально. Таким чином, у відомому рівні техніки, внутрішньовенний болюсний парентеральний препарат може бути приготовлений шляхом спочатку перетворення цієї активної речовини на кислотну форму, яку потім 30 солюбілізують в моноетиловому ефірі діетиленгліколю.

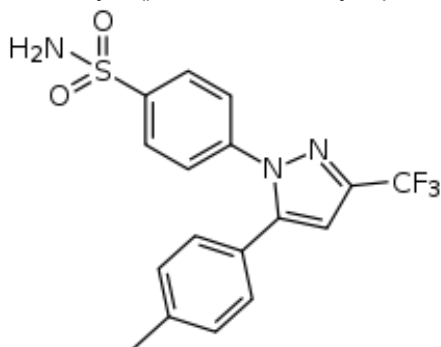
При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної 35 болюсної ін'єкції або внутрішньом'язової ін'єкції депо для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення, вушна доставка системи і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

Інші комерційно доступні Інгібітори ACE, такі як раміприл, фосиноприл, зофеноприл, 40 периндоприл, квінаприл, лізиноприл і т.д., які є ліпофільними за характером, також можуть бути використані для складання композицій з використанням як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, причому одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньом'язової ін'єкції депо для

швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, місцеві, рідкі лікарські форми для перорального введення, вушна доставка системи і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.21) Целекоксиб

Целекоксиб є сульфонамідним NSAID та селективним інгібітором COX-2, використовуваним для лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити, гострого болю. Хімічною назвою целекоксибу є ( ) з такою молекулярною структурою:



(III.21)

Він є розчинним в ДМСО при 200 мг/мл; розчинним в етанолі при 100 мг/мл; дуже малорозчинним у воді; Целекоксиб є доступним за рецептом в формі капсул та на ринку у вигляді внутрішньовенного болюсного парентерального засобу. Полегшення болю, забезпечуване целекоксибом, є порівняним з ефектом парацетамолу.

У відомому рівні техніки вказується, що такі ін'єкції виготовляють та випускають у продаж з використанням диметилізосорбиду, який спричинює біль в місці ін'єкції.

Целекоксиб є розчинним в моноетиловому (monoether) ефірі діетиленгліколю та з іншими співрозчинниками, такими як диметилізосорбід (diethyl isosorbide) в мінімальній кількості.

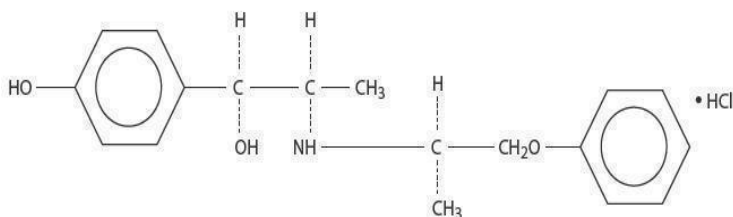
Для подолання проблеми болю та подразнення в місці ін'єкції, внутрішньовенну/внутрішньом'язову ін'єкцію еторикоксибу та целекоксибу готують шляхом приготування 60, 90, 120 мг/мл розчину та 100 мг/мл / 200 мг/мл в моноетиловому ефірі діетиленгліколю з антиоксидантом та консервантом, відповідно.

Він створює перевагу меншого болю, менш в'язкої вільнотекучої рідини, що легко набирається в шприц. Він забезпечує швидкий початок дії.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для внутрішньовенної ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, гелі, пластири, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

### III.22) Ізоксуприн гідрохлорид (антиаритмічний лікарський засіб)

Він є бета-адренергічним агоністом, який спричинює пряму релаксацію матки та судинних гладких м'язів. Його судинорозширювальна дія на артерії, що живлять скелетні м'язи, є більшою, ніж на ті, що живлять шкіру. Він використовується для лікування периферичної судинної хвороби та при передчасних пологах. Хімічною назвою цієї ліпофільної активної речовини є 4-[1-гідрокси-2-(1-феноксипропан-2-іламіно)пропіл]фенолу гідрохлорид. Ізоксуприн гідрохлорид має вигляд кристалічного порошку білого кольору без запаху, з гірким смаком, Він має таку структурну формулу:



(III.22)

Він випускається у формі таблеток з дозою 20 мг та як парентеральна інфузія, а також внутрішньом'язовий парентеральний засіб, з 5 мг/мл. Внутрішньовенну інфузію готують шляхом розведення ін'єкції у відповідній кількості 5 % декстрази для ін'єкцій, 5 % декстрази в 0,45 %

хлориді натрію для ін'єкцій, або 5 % декстрази в 0,23 % хлориді натрію для ін'єкцій. Розведення в 0,9 % хлориді натрію для ін'єкцій не рекомендується через ризик набряку легень. Через ризик гіпотензії та тахікардії, разові внутрішньом'язові дози більше 10 мг не рекомендуються.

При використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних, одержують прозорий некаламутний, а також менш в'язкий розчин, який може бути придатним для ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, а також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, назальні спреї, розчини для полоскання рота, гелі, засоби для місцевого застосування, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

III.23) Лікарські засоби, використовувані для очних суспензій (офтальмічних засобів) та вушних суспензій

Композиції лікарських засобів, які готують для очних, а також вушних суспензій, також можуть бути складені у вигляді чистих прозорих розчинів, які додатково є прозорими, некаламутними та менш в'язкими, з використанням як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних.

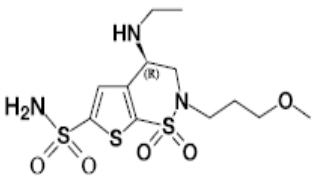
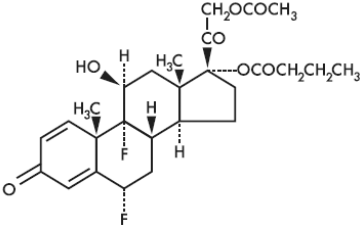
В композиціях відомого рівня техніки частинки у суспензії мають схильність до седиментації та агрегації. При введенні в тканини, вони часто призводять до подразнення та емболізму (наприклад, очні краплі, що мають суспендовані частинки, можуть викликати подразнення слизової очей, спричинюючи біль та дискомфорт для пацієнтів, емболізм, який є спричинюваним частинками, що вводяться з внутрішньовенною інфузією.

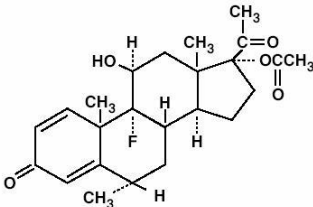
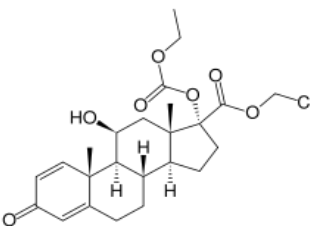
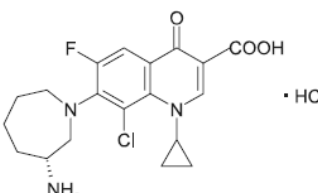
Препарати, що використовують моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші алкільні похідні, є чистими прозорими, не містять дисперсних матеріалів та позбавлені агломерації частинок.

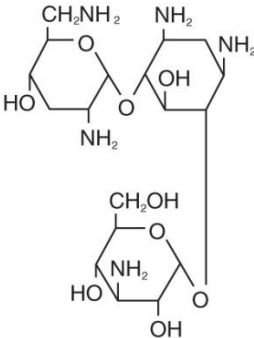
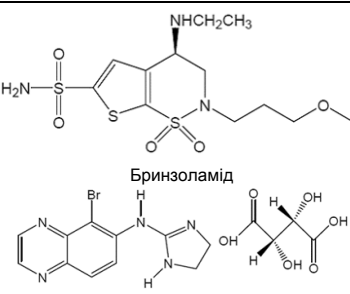
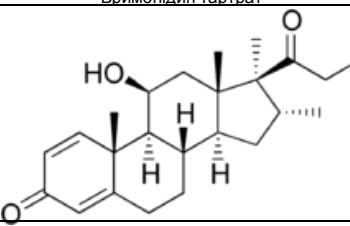
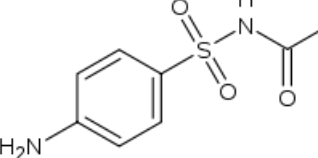
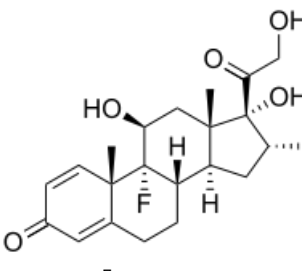
В Таблиці I вказані лікарські засоби, що належать до різних фармакологічних або терапевтичних класів, які також можуть бути використані для складання композицій у вигляді чистих прозорих розчинів, які додатково є прозорими некаламутними та менш в'язкими, шляхом використання як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних.

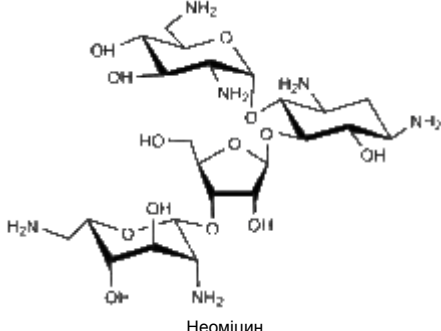
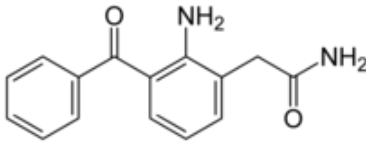
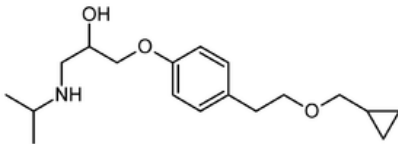
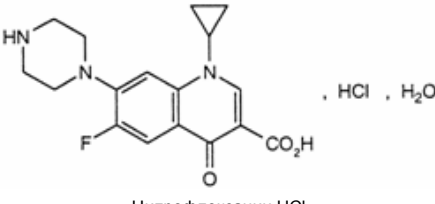
Таблиця I:

Лікарські засоби, доступні у вигляді очних суспензій та вушних суспензій

Очні суспензії				
Код	Категорія лікарських та терапевтичних засобів	Хімічна структура та хімічна назва	Профіль розчинності	Композиції, доступні на ринку, та пов'язані з ними проблеми
III. 23A	Бринзоламід Інгібітор карбоангідрази		Нерозчинний у воді, дуже розчинний в метанолі та розчинний в етанолі. Розчинність в моноетиловому ефірі діетиленгліколю дорівнює 55,55 мг/мл.	Стерильна водна суспензія бринзоламиду була складена так, щоб він легко суспендувався та повільно осідав після струшування. Він має рН приблизно 7,5 та осмоляльність 300 мосмоль/кг. 1 % (10 мг/мл) очна суспензія Проблема осідання суспензії
III. 23B	Дифлупреднат Протизапальний кортикостероїд		Дуже низька розчинність у воді	Стерильна очна емульсія з консервантами для лікування запалення та болю, асоційованого з хірургією очей. 0,05 % є стерильним протизапальним кортикостероїдним місцевим засобом для очного застосування. Дифлупреднат 0,5 мг (0,05 %); НЕАКТИВНИЙ: борна кислота, касторова олія, гліцерин, полісорбат 80, вода для ін'єкції

				натрію ацетат, натрію ЕДТА, гідроксид натрію (для доведення рН до 5,2-5,8). Емульсія є по суті ізотонічною з тонічністю 304-411 мосмоль/кг. КОНСЕРВАНТ: Сорбінова кислота 0,1 %. Проблеми з осіданням та використанням небажаних хімічних речовин, таких як касторова олія
III. 23C	Флурометолон ацетат Протизапальний кортикостероїд		Вільно розчинний у хлороформі та ацетоні, розчинний в етанолі, дуже малорозчинний у воді	Очна суспензія (не для ін'єкцій) Фларекс (Фторметолон ацетат очна суспензія) Стерильна Кожен мл містить: активна речовина: фторметолон ацетат 1 мг (0,1 %). консервант: бензалконію хлорид 0,01 %. Неактивні речовини: хлорид натрію, мононатрійфосфат, едетат динатрію, гідроксіетилцелюлоза, тилоксапол, хлористоводнева кислота та/або гідроксид натрію (для регулювання рН), та очищена вода. рН суспензії приблизно 7,3, з осмоляльністю приблизно 300 мосмоль/кг. Контроль розміру частинок та подразнення, якщо відбувається агрегація.
III. 23D	Лотепреднол Протизапальний кортикостероїд		Розчинний у ДМСО 34 %, в 0,83 % етанолі, 0,2241 % пропіленгліколі, 8 мкг на літр у воді.	Стерильний місцевий протизапальний кортикостероїд, активним інгредієнтом є лотепреднол етабонат. Кожен мл містить 5 мг (0,5 %) лотепреднолу етабонату. • Іншими інгредієнтами є динатрію едетат, гліцерин, повідон, очищена вода та тилоксапол. • Бензалконію хлорид (0,01 %) додають як консервант. • Гідроксид натрію та/або хлористоводневу кислоту додають для регулювання рН. Контроль суспензії та розміру частинок.
III. 23E	Бесифлоксацин Антибактеріальний засіб		Помірно розчинний в метанолі, помірно розчинний у воді (1 мг/мл), ДМСО (<1 мг/мл)	0,6 % Суспензія: Очна суспензія, складена за технологією DuraSite 6,63 мг бесифлоксацину гідрохлориду еквівалентні 6 мг бесифлоксацину основи (6 мг/мл)

				Суспензія та контроль частинок
III. 23F	Лотепаднел етабонат + Тобрамідин Протизапальний кортикостероїд + антибіотик	 <p>Тобрамідин</p>	<p>Розчинність тобрамідину: розчинний у воді; дуже малорозчинний в 100 % етанолі.</p> <p>Розчинність в моноетиловому ефірі діетиленгліколю: 25 мг/мл</p> <p>Розчинність в моноетиловому ефірі діетиленгліколю: 3 мг/мл</p>	<p>Очна стероїдна суспензія</p> <p>Кожен мл містить: активні речовини: лотепаднел етабонат 5 мг (0,5 %) та тобрамідин 3 мг (0,3 %).</p> <p>Неактивні речовини: едетат динатрію, гліцерин, повідон, очищена вода, тилоксипол та бензалконію хлорид 0,01 % (консервант). Сірчана кислота та/або гідроксид натрію можуть бути додані для регулювання рН до 5,7-5,9. Суспензія є по суті ізотонічною з тонічністю 260-320 мосмоль/кг.</p> <p>Контроль розміру частинок є постійною проблемою для обох лікарських засобів</p>
III. 23G	Бримонідин + Бринзоламід Інгібітор карбоангідрази + протиглаукомний засіб	 <p>Бринзоламід</p> <p>Бримонідин тартрат</p>	<p>Бринзоламід: нерозчинний у воді, дуже розчинний в метанолі та розчинний в етанолі.</p> <p>Бримонідин тартрат: розчинний у воді (34 мг/мл) при рН 6,5</p>	<p>Очна суспензія (1 %/0,2 %)</p> <p>10 мг/мл бринзоламиду</p> <p>2 мг/мл бримонідину тартрату</p> <p>Важливий контроль розміру частинок</p>
III. 23H	Римексолон Глюкокортикоїдний стероїд		<p>Дуже малорозчинний у воді; вільно розчинний у хлороформі; розчинний в етилацетаті та в метанолі</p>	<p>1 % Очна суспензія</p> <p>Контроль розміру частинок є важливим</p>
III. 23I	Сульфацетамід + Преднізолон ацетат Антибактеріальний засіб + кортикостероїд	 <p>Сульфацетамід</p>	<p>Сульфацетамід: Розчинність у воді &lt;0,01 г/100 мл при 16 °С.</p>	<p>Очна суспензія</p> <p>10 % сульфацетамиду</p> <p>0,2 % преднізолон ацетат</p> <p>Контроль розміру частинок</p>
III. 23J	Тобрамідин + Дексаметазон Антибіотик + стероїд	 <p>Дексаметазон</p>	<p>3 мг/мл тобрамідину</p> <p>1 мг/мл дексаметазону</p>	<p>Очна суспензія (0,3 %/ 0,1 %)</p> <p>Контроль розміру частинок</p>

III. 23K	Неоміцин сульфат + Поліміксин В сульфат + Дексаметазон Антибіотик + глюкокортикоїд	 Неоміцин	Кожен грам містить: Неоміцин сульфат: 3,5 мг Поліміксин В сульфат: 10000 одиниць Дексаметазон: 0,1 % (1 мг)	Протиінфекційна стероїдна комбінація у вигляді стерильної місцевої рідкої мазі (3,5 г стерильної рідкої мазі в алюмінієвій тубі) Контроль розміру частинок
III. 23L	Непафенак NSAID		Розчинний в ДМСО та метанолі Розчинність в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становить до 2 мг/мл	Кожен мл містить: Активна речовина: непафенак 0,1 % Неактивні речовини: mannitol, carbomer 974P, хлорид натрію, тилоксапол, едетат динатрію, бензалконію хлорид 0,005 % (консервант), гідроксид натрію та/або хлористоводнева кислота для регулювання рН і очищена вода, USP. Контроль розміру частинок
III. 23M	Бетаксолон гідрохлорид Блокатор бета1- рецепторів		Вільно розчинний у воді, етанолі, хлороформі та метанолі.	Очний розчин/краплі Бетаксолон гідрохлорид 0,5 % очний розчин/краплі - Falcon Pharmaceuticals Кожні 5,6 мг бетаксолону гідрохлориду еквівалентні бетаксолону основи 5 мг Контроль розміру частинок
Вушні суспензії				
III. 23N	Ципрофлоксацин та дексаметазон Антибактеріальний засіб + глюкокортикоїд	 Ципрофлоксацин HCl	Ципрофлоксацин: Розчинний у воді; малорозчинний в метанолі R; дуже малорозчинний в етанолі (близько 750 г/л) TS; практично нерозчинний в ацетоні R та дихлорметані R.	Стерильна вушна суспензія (ципрофлоксацин 0,3 % та дексаметазон 0,1 %) Ципрофлоксацин гідрохлорид (еквівалентний 3 мг ципрофлоксацину основи), 1 мг Дексаметазон Контроль розміру частинок

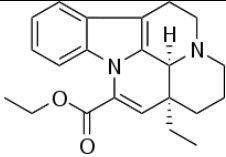
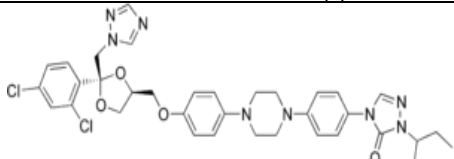
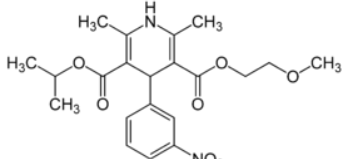
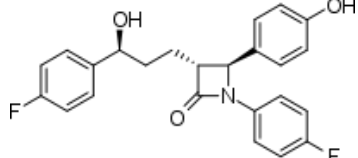
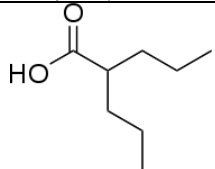
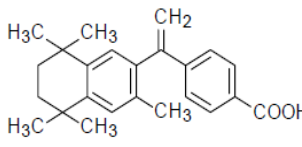
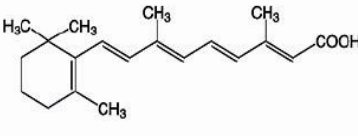
Клас IV: Лікарські засоби, що належать до інших терапевтичних категорій

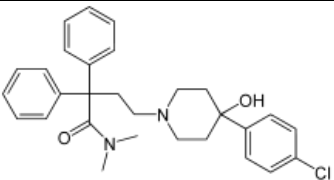
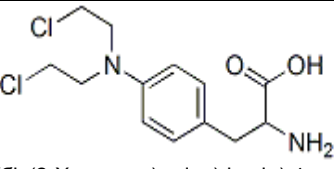
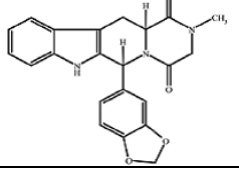
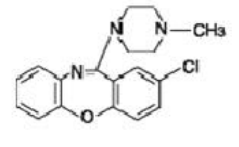
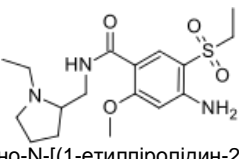
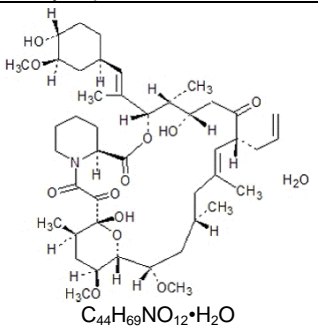
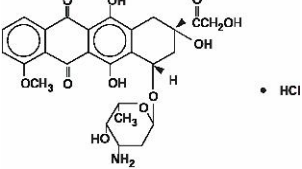
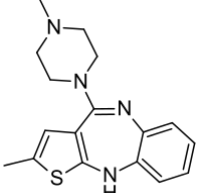
- В Таблиці II наведені лікарські засоби, що належать до різних фармакологічних або терапевтичних класів, композиції яких також можуть бути складені у вигляді чистих прозорих розчинів, які додатково є прозорими некаламутними та менш в'язкими, шляхом використання як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних. Розчини можуть бути придатними для застосування як внутрішньовенні або внутрішньом'язові ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта, але також не мають проблем з безпечністю та токсичністю, асоційованих з кремофором (Cremophor®) EL. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчин може додатково містити консерванти та буфери для підтримання рН.

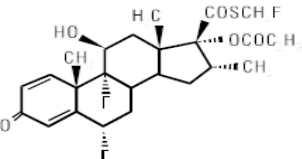


Таблиця II:

Лікарські засоби, що належать до різних фармакологічних або терапевтичних класів

Код	Лікарський засіб та терапевтична категорія	Хімічна структура та хімічна назва	Профіль розчинності	Доступна на ринку форма
IV, 1	Вінпроцетин Інгібітор $\text{Ca}^{2+}$ /CaM-PDE з нейрозахисними властивостями	 (3α, 16α)-Ебурнаменін-14-карбонової кислоти етиловий складний ефір	Розчинний в ДМСО, ДМФ, етанолі, оцтовій кислоті, ацетоні, та хлороформі. Нерозчинний у воді.	Як пероральний, внутрішньовенний засіб Як допоміжний засіб (Supplement)
IV, 2	Ітраконазол Триазоловий протигрибковий засіб	 (2R, 4S)-rel-1-(Бутан-2-іл)-4-{4-[4-{[(2R, 4S)-2-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси}феніл]піперазин-1-іл}феніл}-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-он	Розчинний в органічних розчинниках, таких як ДМСО та диметилформамід. Нерозчинний у воді.	доступний у вигляді капсули або як розчин для перорального введення
IV, 3	Німодипін Сильнодіючий антагоніст $\text{Ca}^{2+}$ -каналів L-типу	 3-(2-Метоксіетил) 5-пропан-2-іл-2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат	Розчинний в метанолі. Нерозчинний у воді та бета- циклодекстрині	У вигляді таблеток з плівковим покриттям, внутрішньовенної ін'єкції
IV, 4	Езетиміб Антигіперліпідемічний засіб	 (3R, 4S)-1-(4-Фторфеніл)-3-[(3S)-3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропіл]-4-(4-гідроксифеніл)азетидин-2-он	Від вільно до дуже розчинного в етанолі, метанолі та ацетоні і практично нерозчинний у воді.	У вигляді таблеток 10 мг.
IV, 5	Вальпроєва кислота Протисудомний засіб та нормотимічний засіб	 2-Пропілпентанова кислота	Безбарвна рідина з характерним запахом. Вона є малорозчинною у воді (1,3 мг/мл) і дуже розчинною в органічних розчинниках.	У вигляді м'яких еластичних капсул 250 мг, капсул з ентросолюбільним покриттям, розчину сиропу, внутрішньовенної ін'єкційної форми.
IV, 6	Бексаротен Антинеопластичний засіб	 4-[1-(5,6,7,8-Тетрагідро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафталеніл)етеніл]бензойна кислота	Нерозчинний у воді та малорозчинний в рослинних оліях та етанолі, USP	У вигляді м'яких желатинових капсул 75 мг, м'якого гелю для місцевого застосування.
IV, 7	Третиноїн Засіб проти вугрів	 Ретиноєва кислота	Нерозчинний у воді	У вигляді крему або гелю 30, 45, 60 мг, рідкого розчину 30 мл; м'яких капсул 10, 20, 30, 40 мг, таблеток

IV, 8	Лоперамід Протидіарейний засіб	 4-[4-(4-Хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-N, N-диметил-2,2-дифенілбутанамід	Жовтий порошок, нерозчинний у воді	Таблетки, капсули та рідина для перорального прийому
IV, 9	Мелфалан Алкілувальний засіб	 3-(п-(біс(2-Хлоретил)аміно)феніл)-1-аланін; 3(п-(біс(2-Хлоретил)аміно)феніл)-1-аланін	<0,1 г/100 мл при 22 °С, 95 % етанолу та 1 краплина 6 N HCl: 0,05 г/мл	Флакон 50 мг для ін'єкцій, таблетка 2 мг.
IV, 10	Тадалафіл Інгібітор PDE5		Нерозчинний у воді і дуже малорозчинний в етанолі	У вигляді таблеток міндалеподібної форми.
IV, 11	Локсапін (Локсапін сукцинат) Антипсихотичний засіб	 2-Хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)дибенз[b, f][1,4]оксазепін	Помірно розчинний в H <sub>2</sub> O, вільно розчинний в диметилсульфоксиді (DMS)	Доступний у вигляді капсул
IV, 12	Амісульприд Антипсихотичний засіб	 (RS)-4-Аміно-N-[(1-етилпіролідин-2-іл)метил]-5-етилсульфоніл-2-метоксибензамід	Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі, розчинний в метанолі та вільно розчинний в дихлорметані	Доступний у вигляді таблеток та у формі розчину 100 мг/мл.
IV, 13	Такролімус Антибіотик	 C <sub>44</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>12</sub> •H <sub>2</sub> O	Нерозчинний у воді, вільно розчинний в етанолі, і дуже розчинний в метанолі та хлороформі.	Доступний у вигляді капсул та ін'єкцій 5 мг/мл.
IV, 14	Доксорубіцин Протираковий засіб	 (8S, 10S)-10-[(3-Аміно-2,3,6-тридезоксi-α-L-ліксо-гексопіранозил)-окси]-8-гліколоїл-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону гідрохлорид	Розчинний в ДМСО при 100 мг/мл; дуже малорозчинний в етанолі; розчинний у воді при 10 мг/мл при легкому нагріванні.	Доступний у вигляді багатодозових флаконів 2 мг/мл та ліофілізованого порошку.
IV, 15	Оланзапін Антипсихотичний засіб		Оланзапін є розчинним в органічних розчинниках, таких як етанол, ДМСО та диметилформамід, які треба продувати інертним газом.	У вигляді жовтого ліофілізованого порошку для ін'єкцій.

		2-Метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тієно[2,3-b][1,5]бензодіазепін	Розчинність оланзапіну в цих розчинниках становить близько 1, 16 та 20 г/мл, відповідно.	
IV, 16	Флутиказон пропіонат Кортикостероїд	 <p>S-(Фторметил)-6α,9-дифтор-11β-17-дигідрокси-16α-метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17β-карботіоат, 17-пропіонат</p>	Він є практично нерозчинним у воді, вільно розчинним в диметилсульфоксиді та диметилформаміді, і малорозчинним в метанолі та 95 % етанолі. Розчинність в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становить 14,7 мг/мл.	Доступний у вигляді назального спрею 50 мкг.

На додаток до вищевказаних, композиції різних інших лікарських засобів для лікування СНІД, рідких хвороб, запущених хвороб, таких як туберкульоз, малярія і т.д., також можуть бути виготовлені у вигляді незамутнених прозорих та некаламутних розчинів при використанні як розчинника носія або розчинника за даним винаходом, (а саме) моноетилового ефіру діетиленгліколю або інших алкільних похідних. Такі розчини можуть бути придатні для використання як ін'єкції для швидкого початку дії, коли потрібно забезпечити якомога швидший результат для пацієнта. Розчин також може бути використаний для складання різних лікарських форм, таких як капсули, таблетки, назальні спреї, гелі, місцеві засоби, рідкі лікарські форми для перорального введення і т.д. Розчини також можуть бути використовувані для приготування нанорозчинів.

#### Приклади

Наведені далі Приклади детально ілюструють винахід, і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

#### Приклад 1: Розчинність

Розчинність різних фармацевтично активних речовин, що належать до трьох класів, згаданих вище, в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, наведені в Таблиці III.

Таблиця III:

Розчинність різних фармацевтично активних речовин в моноетиловому ефірі діетиленгліколю

Код	Фармацевтично активна речовина	Розчинність в моноетиловому ефірі діетиленгліколю
Клас I: Лікарські засоби, які важко солубілізуються		
I.1	Прогестерон	50 мг/мл
I.2 <sub>A</sub>	Нандролон деканоат 100 мг/мл	100 мг/мл
I.2 <sub>B</sub>	Нандролон фенілпропіонат	71,42 мг/мл
I.3 <sub>A</sub>	Тестостерон енантат	55,50 мг/мл
I.3 <sub>B</sub>	Тестостерон ципіонат	45,45 мг/мл
I.6	Фулвестрант	58,80 мг/мл
I.7	Артемизинин	100 мг/мл
I.8	Артемизинин	80 мг/мл
I.9	Галоперидол	8,30 мг/мл
I.10	Вітамін D3	30 мг/мл
I.12	Еторикоксиб	200 мг/мл
I.13	Циклоспорин	50 мг/мл
I.14	Паклітаксел	23,80 мг/мл
I.15	Піроксикам	15 мг/мл
Клас II: Лікарські засоби, які мають проблеми, пов'язані зі стабільністю		
II.3	Артесунат	100 мг/мл
II.9	Лігнокаїн	200 мг/мл
II.10	Азитроміцин	83 мг/мл
II.12	Дицикломін гідрохлорид	20 мг/мл
II.13	Парацетамол	66,66 мг/мл
II.16	Простагландин E <sub>1</sub> (алпростадил)	50 мг/мл
II.19	Пантопразол	80 мг/мл
II.21	Етопозид	30 мг/мл
II.22	Доцетаксел	55 мг/мл
II.25	Вариконазол	83 мг/мл
II.27	Ібупрофен	400 мг/мл
Клас III: Засоби, які є доступними у формі суспензій та дуже важко солубілізуються в розчинній формі		
III.1	Преднізолон	11,11 мг/мл
III.2	Метилпреднізолон	30 мг/мл
III.4	Триамцінолон ацетонід	15 мг/мл
III.9	Ацеклофенак	150 мг/мл
III.11	Тербінафін	16,66 мг/мл
III.21	Целекоксиб	71,42 мг/мл
III.23 <sub>A</sub>	Бринзоламід	55,55 мг/мл
III.23 <sub>D</sub>	Лотепреднол	25 мг/мл
III.23 <sub>L</sub>	Непафенак	2 мг/мл
III.23 <sub>M</sub>	Бетаксолол гідрохлорид	27,77 мг/мл
IV.1	Вінпроцетин	12 мг/мл
IV.11	Локсапін суцинат	31,25 мг/мл
IV.12	Амілсульприд	25 мг/мл
IV.15	Оланазепін	45 мг/мл
IV.16	Флутиказон пропіонат	14,70 мг/мл

Приклад 2:

Прогестерон (I.1)

№	Інгредієнти	Кількість /мл
1	Прогестерон	100 мг
2	Бензиловий спирт	20 %
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	до 1 мл

- 5 Було знайдено, що максимальна розчинність прогестерону в моноетиловому ефірі діетиленгліколю має значення в діапазоні від 0,1 до 50 мг/мл, в той час як його розчинність в бензиловому спирті становить до 100 мг/мл. Прогестерон розчиняють в розчині 20 % бензинового спирту з утворенням прозорого розчину та додають моноетиловий ефір

діетиленгліколю при постійному перемішуванні та доводять об'єм до 100 мл моноетиловим ефіром діетиленгліколю. Прозора безбарвна рідина має в'язкість 3,86 сП. Цим розчином наповнюють прозорий скляний флакон на 3 мл.

Аналогічно, від 2 г до 12 г лікарського засобу розчиняють в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину для використання в терапевтичних концентраціях в формі для парентерального введення. Він може бути використаний для наповнення флаконів або ампул, попередньо наповнених шприців (PFS).

Необов'язково, він може бути змішаний з консервантом, таким як бензиловий спирт, в кількості приблизно від 2 % до 4 %, для заповнення багатодозового контейнера, або одержана рідина може бути використана для приготування песаріїв для вагінальної доставки шляхом успішного утворення матриці з придатними ексципієнтами.

Інший ад'ювант може бути використаний необов'язково з водою в достатній кількості для підтримання розчину в прозорому стані, а також фізично та хімічно стабільним.

Неводним розчином можуть бути наповнені капсули, або водна чи неводна рідина може бути використана для застосування в інших системах пероральної доставки.

Результати досліджень стабільності для ін'єкцій прогестерону 100 мг/мл:

№	Тести	Специфікація	Вихідне значення	40 °C/ 75 %RH/ 1M	40 °C/ 75 %RH/ 2M	25 °C/ 60 %RH/ 3M	30 °C/ 65 %RH/ 3M	40 °C/ 75 %RH/ 3M	25 °C/ 60 %RH/ 6M	30 °C/ 65 %RH/ 6M	40 °C/ 75 %RH/ 6M	25 °C/ 60 %RH/ 9M	30 °C/ 65 %RH/ 9M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин									Жовтуватий прозорий розчин	Прозорий Безбарвний розчин	
2	УФ-аналіз (%)	від 92,5 до 107,5	103,00	103,00	103,50	101,06	99,90	102,10	102,50	99,30	96,20	100,12	99,37

Дослідження стабільності цієї композиції, що містить 100 мг/мл прогестерону, проведені з використанням атестованого способу, дали задовільні результати.

В'язкість препарату порівняння дорівнює 4,9 сП.

Приклад 3: Нандролон деканоат (I, 2<sub>A</sub>)

Профіль розчинності нандролону (Nandrolol) деканоату з моноетиловим ефіром діетиленгліколю становить приблизно від 1 до 100 мг/мл.

№	Назва інгредієнтів	Кількість/мл	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Нандролон деканоат	100 мг	25 мг	25 мг
2	Бензиловий спирт	2 %	2 %	2 %
3	Бутилований гідроксіанізол (ВНА)	1 мг	1 мг	0,3 мг
4	Бутилований гідрокситолуол (ВНТ)	1 мг	1 мг	0,3 мг
5	Вітамін Е ацетат	1 мг	1 мг	1 мг
6	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s	q.s	q.s

q.s = достатня кількість

Зважують точно нандролон деканоат в прохолодному та темному приміщенні та беруть чисту посудину. Додають в неї моноетиловий ефір діетиленгліколю та енергійно перемішують для розчинення нандролону деканоату до одержання прозорого розчину. Додають ВНА, ВНТ та вітамін Е ацетат, енергійно перемішують для розчинення їх в моноетиловому ефірі діетиленгліколю.

доводять об'єм до 100 мл моноетиловим ефіром діетиленгліколю. Розчин фільтрують через фільтр 0,45 мікрон та 0,22 мкм і заповнюють ним прозорі скляні ампули на 1 мл з продуванням азоту та стабільністю (& stability).

Одержаний розчин дає концентрацію нандролону деканоату.

Може бути приготовлений стабільний розчин нандролону деканоату в концентрації 25 мг та 100 мг/мл, який має в'язкість 3,485 сП. у порівнянні з єдиною (доступною) ін'єкцією, яка має в'язкість більш ніж 19 сП. Розчин нової композиції не спричинює болю (painless) при введенні в тканини.

Був одержаний прозорий розчин нандролону деканоату 100 мг/мл для ін'єкцій або 25 мг/мл

для ін'єкцій. В'язкість цього кінцевого розчину становить приблизно 3,485 сП.

Дозування виробничий процес слід проводити в прохолодному та темному приміщенні, тому що нандролон деканоат є гормональним лікарським засобом, чутливим до світла, вологи та температури.

Таким чином, ін'єкція від 1 мг до 100 мг лікарського засобу може бути приготовлена з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю і може бути використана для наповнення ампул або флаконів.

Консервант, такий як бензиловий спирт, додані солюбілізатори та антиоксиданти підтримують прозорість розчину, фізичну та хімічну стабільність.

Результати досліджень стабільності ін'єкцій нандролону деканоату 100 мг/мл:

№	Тести	Специфікація	Початкове значення	40 °C/ 75 % RH/1M	40 °C/ 75 % RH/2M	25 °C /60 % RH/3M	30 °C/ 65 % RH/3M	40 °C/ 75 % RH/3M	25 °C/ 60 % RH/6M	30 °C /65 % RH/6M	40 °C/ 75 % RH/6M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин									Блідо-жовтувата прозора рідина
2	Аналіз (%)	90-110	100,71	102,81	102,83	102,81	101,22	101,00	99,14	99,25	98,29

Результати досліджень стабільності ін'єкцій нандролону деканоат 25 мг/мл:

№	Тести	Специфікація	Початкове значення	40 °C/75 % RH/1M	25 °C/60 %RH/3M	30 °C/65 %RH/3M	40 °C/75 %RH/3M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин					
2	Аналіз (%)	90-110	101,95	101,69	103,21	102,79	101,59

Було знайдено, що результати досліджень стабільності ін'єкцій нандролону деканоату в обох концентраціях 25 мг/мл та 100 мг/мл перебувають в прийнятному діапазоні значень.

Приклад 4: Тестостерон ципіонат (I, 3<sub>B</sub>)

Розчинність тестостерону ципіонату в моноетиловому ефірі діетиленгліколю був визначений рівним 50 мг/мл з в'язкістю менш ніж 7 сП.

Від 2,5 г до 5 г лікарського засобу розчиняють в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину.

Стабільні ін'єкції використовують для наповнення ампул або флаконів або готових до застосування попередньо наповнених шприців (PFS).

Кінцева концентрація може бути повідомлена лікарям після заповнення ампул та флаконів для їх терапевтичного застосування лікарями, шляхом парентерального введення.

Розчин може бути необов'язково використаний для наповнення, в бажаній концентрації, капсул (caps) для пероральної доставки або для приготування композицій для нанесення у вигляді гелю.

Рідина може необов'язково містити консервант, такий як бензиловий спирт в концентрації приблизно від 2 % до 6 %, можуть бути додані антиоксиданти бутилований гідроксіанізол або бутилований гідрокситолуол, які підтримують прозорість розчину, а також фізичну та хімічну стабільність.

Приклад 5: Артемедер (I.7)

Приклад №		1	2	3
№	Назва інгредієнтів	Кількість/мл	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Артемедер	80 мг	80 мг	80 мг
2	Бензиловий спирт	2 % об./об.	2 %	2 %
3	ВНА	-	1 мг	0,2 мг
4	ВНТ	-	1 мг	0,2 мг
5	Вітамін Е ацетат	0,25 мг	1 мг	1 мг
6	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	Q.s	Q.s	Q.s
7	Молекулярні сита для осушення	-	-	25 мг

В'язкість кінцевого розчину артемтеру ін'єкції 80 мг/мл була знайдена рівною приблизно 3,322 сП.

Від 4 г до 10 г лікарського засобу розчиняють в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину.

5 Додають необхідні антиоксиданти та консерванти, такі як бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, токоферол ацетат та бензиловий спирт. Визначено, що розчин є стабільним і може бути легко введений внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхами з бажаною терапевтичною метою.

10 Розчин одержаної концентрації може бути використаний для наповнення ампул, попередньо наповнених шприців (PFS) або флаконів для використання лікарями.

Придатні консерванти, такі як бензиловий спирт, та антиоксиданти, такі як тіогліцерин та аскорбілпальмітат, можуть бути необов'язково додані для підтримання прозорості розчину і фізичної та хімічної стабільності.

15 Кінцевим прозорим розчином наповнюють прозорий скляний флакон об'ємом 5 мл, а також можна наповнювати ампули або попередньо наповнені шприци.

Результати досліджень стабільності ін'єкції артемтеру 80 мг/мл:

№	Тест	Вихідне значення	1М / 40 °C	2М / 40 °C
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин		
2	Аналіз, в межах від 90 до 110 %	104,84	100,35	98

Ін'єкції можуть бути введені внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхом.

20 Результати визначення стабільності для ін'єкцій артемтеру, виготовлених з використанням розчинник моноетилового ефіру діетиленгліколю, потрапляють до прийнятного діапазону значень.

Приклад 6: Артеетер (I, 8)

Було визначено, що розчинність  $\alpha,\beta$ -артеетеру в моноетиловому ефірі діетиленгліколю має значення в діапазоні приблизно від 1 до 76,74 мг/мл.

25

№	Назва інгредієнта	Кількість/мл
1	$\alpha,\beta$ -Артеетер	75 мг
2	Бензиловий спирт	4 %
3	Вітамін Е ацетат	1 мг
4	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

30 Розчиняють в колбі 7,5 г лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю, додають терапевтично придатний консервант та антиоксиданти з одержанням прозорого розчину, готового для застосування як композиція після асептичного фільтрування в ампулі або флаконі для використання для ін'єкції, яка може бути введена внутрішньом'язово та внутрішньовенно. Визначена в'язкість рідини становить 2,85 сП у порівнянні з масляною ін'єкцією, яка мала в'язкість більш ніж 39 сП.

35 Необов'язково, можуть бути додані консерванти, такі як бензиловий спирт в концентрації від 1 % до 10 %, з додаванням антиоксидантів, таких як вітамін Е ацетат, ВНА, ВНТ та інші доступні антиоксиданти в прийнятній кількості.

Додатково, можуть бути додані ад'юванти в фармацевтично прийнятній концентрації для стабілізації рідини для її використання безпосередньо або в матриці з придатних ексцепієнів для одержання придатної композиції для пероральної доставки.

40 Кінцевий розчин  $\alpha,\beta$ -артеетеру 75 мг/мл для ін'єкцій має в'язкість приблизно 2,85 сП. Він може бути упакований у флакони або ампули на 2 мл або попередньо наповнені шприци в терапевтичних концентраціях та в бажаних об'ємах.

Оскільки в'язкість є більш низькою, такі композиції можуть бути введені безпечно без жодного болю на відміну від доступної зараз масляної ін'єкції, яка має в'язкість більш ніж 35 сП

Результати досліджень стабільності  $\alpha,\beta$ -артеетеру 75 мг/мл ін'єкцій:

№	Тести	Специфікація	Вихідне значення	40 °C/ 75 % RH/1M	40 °C/ 75 %RH/ 2M	25 °C/ 60 %RH/ 3M	30 °C/ 65 %RH/ 3M	40 °C/ 75 %RH/ 3M	25 °C/ 60 % RH/6M	30 °C/ 65 % RH/6M	40 °C/ 75 % RH/6M	25 °C/ 60 % RH/9M	30 °C/ 65 % RH/9M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин											
2	Аналіз (%)	90-110	101,10	100,84	100,24	101,62	100,91	98,42	98,75	101,13	101,50	99,63	99,86

Дослідження стабільності  $\alpha,\beta$ -артеетеру 75 мг/мл для ін'єкцій, приготовленого в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, проводили згідно з рекомендаціями ICH (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог для реєстрації фармацевтичних засобів для людей), і всі результати тестів задовольняли прийнятним критеріям.

5 Приклад 7: Еторикоксиб (I.12)

Було знайдено, що еторикоксиб є розчинним в моноетиловому ефірі діетиленгліколю в діапазоні від 1 до 200 мг/мл.

№	Назва інгредієнта	Кількість/мл
1	Еторикоксиб	90 мг
2	Бензиловий спирт	4 %
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

10 Це новий спосіб доставки, який досі не був доступним на ринку у вигляді ін'єкцій.

Розчиняють від 1 г до 20 г лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину. Може бути доданий консервант, такий як бензиловий спирт в різних концентраціях.

15 В цьому випадку, терапевтичну концентрацію лікарського засобу виготовляють з концентрацією 90 мг/мл в моноетиловому ефірі діетиленгліколю. Він має в'язкість 3,70 сП. Ін'єкція, що є менш в'язкою, легко набирається в шприц та може бути легко введена в тканини внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхом.

20 Розчин одержаної концентрації може бути придатним для застосування у вигляді ін'єкцій, якими наповнюють ампули, попередньо наповнені шприци (PFS) та або тверді/м'які гелі (gel) капсули, або придатно використаний для складання композиції для нанесення роликовим апплікатором (Roll On), або для дермальної доставки, з одержанням стабільної композиції. Інші домішки можуть бути додані для включення цієї композиції в таблетки або в рідину для перорального введення шляхом об'єднання у водній рідині з буферними агентами та буферами для регулювання pH, такими як буфер Tris, кислоти або луги.

25

Результати досліджень стабільності еторикоксибу, ін'єкція 90 мг/мл:

№	Тести	Специфікація	Вихідне значення	40 °C/75 °C/75 %RH/ 1M	40 °C/75 °C/75 %RH/ 2M	25 °C/60 °C/60 %RH/ 3M	30 °C/65 °C/65 %RH/ 3M	40 °C/75 °C/75 %RH/ 3M	25 °C/60 °C/60 %RH/ 6M	30 °C/65 °C/65 %RH/ 6M	40 °C/75 °C/75 %RH/ 6M	25 °C/60 °C/60 %RH/ 9M	30 °C/65 °C/65 %RH/ 9M	25 °C/60 °C/60 %RH/ 12M	30 °C/65 °C/65 %RH/ 12M
1	Опис	Прозорий розчин жовтого кольору													
2	Аналіз (%)	90-110 %	100,23	99,0	100,60	101,94	102,20	102,80	100,54	99,52	100,23	100,24	100,63	100,63	100,55
3	Домішки (%)	Окрема: 0,5 Загалом: 2,0	Не визначено									Окрема: 0,29 Загалом: 0,69	Окрема: 0,298 Загалом: 0,7	Окрема: 0,299 Загалом: 0,681	Окрема: 0,326 Загалом: 0,724

30 Були проведені дослідження стабільності для еторикоксибу, ін'єкція 90 мг/мл, та одержані задовільні результати з прийнятними діапазонами значень результатів аналізу, і домішки не були виявлені. Таким чином, випробування нової комбінації еторикоксибу, ін'єкція 90 мг/мл в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, підтверджує стабільність розчину та його готовність для застосування в терапії.

В'язкість рідини, приготовленої в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, була визначена рівною 3,70 сП.

35 Еторикоксиб у вигляді гелю виготовляють з наведеною нижче композицією для нанесення на шкіру.

Композиція еторикоксибу, гель 10 мг

№	Інгредієнти	Кількість/мл
1	Еторикоксиб ІН (?Гомеопатична фармакопея Індії)	10 мг
2	Пропіленгліколь ІР (Фармакопея Індії)	250 мг
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	100 мг
4	Етанол ІР	200 мг
5	Токоферилфосфат гідролізат (TPM) ІН	10 мг
6	Sepineo P600 ІН	50 мг
7	Очищена вода ІР	до 1,0 г



Результати досліджень стабільності еторикоксибу, гель 10 мг:

№	Тест	Вихідне значення	Через 1 місяць (1М) при 40 °С	Через 3 місяці при 40 °С
1	Опис	Від білого до білуватого кольору, напівтверда речовина, гомогенний в'язкий гель.	Від білого до білуватого кольору, напівтверда речовина, гомогенний в'язкий гель.	Від білого до білуватого кольору, напівтверда речовина, гомогенний в'язкий гель.
2	pH	4,09	Не вимірювали	Не вимірювали
3	В'язкість	48614 сП	Не вимірювали	Не вимірювали
4	Аналіз, в межах діапазону 90-110 %	99,83	101,06	97,33
5	Домішки, не більш ніж (NMT) 2 %	Не знайдено	Окрема: 0,38 % Загалом: 0,38 %	Не знайдено

Приклад 8: Піроксикам (I.15)

Розчинність піроксикаму в моноетиловому ефірі діетиленгліколю була визначена рівною приблизно від 0,1 до 35 мг/мл.

5

A)

№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Піроксикам	20 мг
2	Диметиліzosорбід	15 % об./об.
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s
	pH розчину	4,23

B)

№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Піроксикам	20 мг
2	Буфер Tris	2,5 мг
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s
	pH розчину	5,71

Розчиняють від 1 г до 5 г лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину, для одержання концентрації піроксикаму від 10 мг/мл до 50 мг на мл, з в'язкістю 3,365 сП.

10

Додатково, pH розчину може бути зсунутий в бік лужних значень за допомогою підлугувача.

Продукт може бути використаний як ін'єкція після псептичного фільтрування з використанням фільтра 0,22 мкм та розлитий по ампулам або флаконам відповідно до терапевтичних потреб.

15

Тверді наповнені або м'які желатинові капсули можуть бути використані для наповнення придатною концентрацією для пероральної доставки, або використані для складання придатних композицій для доставки у шкіру в формі гелів або для використання як спреї.

Результати досліджень стабільності піроксикам Ін'єкція 20 мг/мл:

№	Тест	Вихідне значення	40 °C/ 75 % RH/ 1М A	40 °C/ 75 %RH/ 1М B
1	Опис	Рідина зеленувато-жовтого кольору		
2	Аналіз, в межах від 90 % до 110 %	98,78	97,52	96,28
3	Споріднені речовини, Межа: не більш ніж (NMT) 2 %	Не знайдено	Не знайдено	Окрема: 0,53 % Загалом: 0,72 %

20

Було проведено дослідження стабільності нового ін'єкційного розчину піроксикаму з концентрацією дози 20 мг/мл. Було знайдено, що результати визначення перебувають в прийнятному діапазоні значень і композиція була стабільною в досліджуваних умовах

прискороного старіння.

Приклад 9: Вітамін D<sub>3</sub> (I.10)

Розчинність вітаміну D<sub>3</sub> була визначена рівною від 0,1 до 33,33 мг/мл в моноетиловому ефірі діетиленгліколю.

5

№	Інгредієнт	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Вітамін D <sub>3</sub>	15 мг	15 мг
2	BHA	1 мг	1 мг
3	Вітамін Е ацетат	1 мг	1 мг
4	BHT	1 мг	-
5	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	Q.s	Q.s

Зважують точно 15 мг вітаміну D<sub>3</sub> та поміщають в чисту скляну посудину на 100 мл. Розчиняють цей лікарський засіб в діетиленгліколі, необов'язково, з додаванням вітаміну Е ацетату, BHA та BHT.

10

Перемішують розчин до розчинення лікарського засобу для одержання кінцевого розчину. Його асептично фільтрують (filled) через фільтр 0,22 мкм та асептично наповнюють (filled) шприц, попередньо наповнений шприц (PFS) або флакони для терапевтичного застосування внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхом.

15

Приготовлений у такий спосіб розчин може бути виготовлений у вигляді ін'єкційних засобів, а також може бути використаний для приготування інших лікарських форм, наприклад, шляхом наповнення капсул в матриці з інших ексципієнтів та ад'ювантів.

Результати досліджень стабільності вітаміну D<sub>3</sub>, ін'єкція 15 мг/мл:

№	Тест	Вихідне значення	1M 25 °C	1M 40 °C	2M 25 °C	2M 40 °C	3M 25 °C	3M 40 °C
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин						
2	Аналіз, в межах від 90 % до 110 %	120,62	108,48	110,33	105,46	101,26	105,90	105,90

20

Вітамін D<sub>3</sub>, ін'єкція 15 мг/мл, приготовлений в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, залишали для дослідження стабільності. В'язкість композиції в моноетиловому ефірі діетиленгліколю дорівнює 3,13 сП. Одержані результати були задовільними.

Приклад 10: Паклітаксел (I.14)

№	Інгредієнти	Випробування 1	Випробування 2	Випробування 3
		Кількість (мл)	Кількість (мл)	Кількість (мл)
1	Паклітаксел	6 мг	6 мг	6 мг
2	Полісорбат 80	0,15 мл	0,1 мл	0,1 мл
3	ПЕГ 400	0,15 мл	0,3 мл	0,2 мл
4	Етанол	0,4 мл	0,3 мл	0,3 мл
5	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	0,3 мл	0,1 мл	0,2 мл
	pH кінцевого розчину регулюють оцтовою кислотою	6,85	6,17	6,26

25

Розчиняють від 300 мг до 1200 мг паклітакселу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину.

Розчин є стабільним та може бути введений безпосередньо за його терапевтичним призначенням як ін'єкційної форми, шляхом заповнення ампул або флаконів.

30

Він також може бути приготовлений в концентрації 6 мг/мл, що є терапевтично рекомендованою концентрацією при використанні описаних вище композицій. Розчин є чистим та прозорим. Його додатково обробляють в атмосфері азоту для асептичної фільтрації через мембрану 0,22 мкм та наповнюють придатно в ампули або флакони, попередньо заповнені шприци (PFS) для багатодозового застосування для використання при інфузії.

Він може бути введений також як болюс або повільна інфузія.

35

Випробування паклітакселу для ін'єкцій, приготовленого в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, залишали для дослідження стабільності, і композиція була визнана стабільною. В'язкість в моноетиловому ефірі діетиленгліколю була визначена рівною 2,967 сП.

Приклад 11: Артесунат (II.3)

Розчинність артесунату в моноетиловому ефірі діетиленгліколю була визначена рівною від 1

до 100 мг/мл.

№	Назва інгредієнта	Кількість/мл
1	Артесунат	60 мг
2	Бензиловий спирт	2 %
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

5 Розчиняють від 5 г до 8 г кислотної форми лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину з терапевтично прийнятною концентрацією. Консервант, такий як бензиловий спирт, може бути доданий разом з антиоксидантами, такими як похідні вітаміну Е, тіогліцерин або аскорбілпальмітат, що можуть бути необов'язково додані, які підтримують прозорість розчину, фізичну та хімічну стабільність. Продукт фільтрують асептично (aspectically) в атмосфері азоту через фільтр 0,22 мкм та наповнюють ампули, 10 попередньо наповнювані шприци (PFS) або флакони відповідно до терапевтичних потреб та подальшого застосування.

Ін'єкція може бути введена як повільна інфузія або як болюс для безпечного внутрішньовенного застосування для забезпечення терапевтичного ефекту.

15 Розчин артесунату в терапевтичній дозі 60 мг/мл готують з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю шляхом змішування з 2 % бензинового спирту. Цей приготовлений розчин з концентрацією 60 мг/мл має в'язкість приблизно 3,466 сП.

Результати досліджень стабільності артесунату, ін'єкція 60 мг/мл:

№	Тест	Вихідне значення	1M/ 40 °C/75 %RH	2M/ 40 °C/75 %RH	3M/ 40 °C/75 %
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин			
2	Аналіз, в межах від 90 до 110 %	100,23	98,02	99,65	99,58

20 Порівнювали дані щодо стабільності присутньої на ринку ін'єкції та артесунату, ін'єкції 60 мг/мл, і було знайдено, що нова композиція, приготовлена в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, була стабільною.

Приклад 12: Парацетамол (II.13)

25 Розчинність парацетамолу була визначена рівною приблизно від 1 до 66,6 мг на мл розчинника моноетилового ефіру діетиленгліколю, і при змішуванні зі співрозчинником вона зростала до 200 мг/мл при приготуванні терапевтичної дози парацетамолу для ін'єкції, для ін'єкцій парацетамолу 1 мг та 225 мг/мл.

№	Упаковка продукту	Інгредієнти	Кількість/мл
1	Парацетамол 10 мг/мл (5 мл прозорий скляний флакон) Для інфузії 100 мл	Парацетамол	10 мг
		Хлорид натрію	9 мг
		Моноетиловий ефір діетиленгліколю	5,0 % об./об.
		Вода для ін'єкцій	q.s
2	Парацетамол 20 мг/мл (10 мл прозорий скляний флакон) Для інфузії 50 мл	Парацетамол	20 мг
		Хлорид натрію	9 мг
		Моноетиловий ефір діетиленгліколю	7,5 % об./об.
		Вода для ін'єкцій	q.s
3	Парацетамол 200 мг/мл	Парацетамол	200 мг
		ПЕГ 400	15 %
		Буфер Tris	2,5 мг
		Моноетилового ефіру діетиленгліколю	q.s
4	Парацетамол 150 мг/мл	Парацетамол	150 мг
		Бензиловий спирт	2 %
		Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s
5	Парацетамол 100 мг/мл	Парацетамол	100 мг
		Бензиловий спирт	2 %
		Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

Для № 1 та 2:

30 В придатній посудині, парацетамол в потрібній кількості розчиняють в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, одночасно перемішуючи. В іншому хімічному стакані, хлорид натрію додають у

воду для ін'єкцій. Потім обидва розчини змішують та кінцевий об'єм доводять до мітки водою для ін'єкцій з одержанням кінцевого розчину 10 мг/мл та 20 мг/мл, відповідно. Величина pH кінцевого розчину що містить концентрацію дози 10 мг/мл, становить 5,78, а концентрацію 20 мг/мл - 5,67, відповідно.

Оскільки в'язкість є набагато меншою, розчин може бути використаний для повільної інфузії. Розчиняють від 1 г до 20 г парацетамолу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину з додаванням придатних консервантів, таких як бензиловий спирт, та регулюванням pH за допомогою придатного буферного агента, такого як буфер Tris.

Для № 3:

Моноетиловий ефір діетиленгліколю нагрівають до 80 °C в придатній посудині та додають буфер Tris при перемішуванні до одержання прозорого розчину. Потім додають в розчин ПЕГ 400 під час розчинення лікарського засобу парацетамолу. Підтримують температуру 80-85 °C, одержують прозорий розчин. Потім розчин охолоджують та кінцевий об'єм доводять до мітки моноетиловим ефіром діетиленгліколю в достатній кількості з одержанням кінцевого розчину лікарського засобу, 200 мг/мл. Фільтрують розчин через фільтр 0,22 мкм та наповнюють прозорі ампули на 2 мл, прозорі ампули на 5 мл, прозорий флакон на 5 мл, а також він може бути використаний для наповнення попередньо наповнюваних шприців або багатодозових флаконів.

Аналогічно, кінцеві розчини 100 мг/мл та 150 мг/мл також можуть бути приготовлені, як описано вище.

Кінцевий розчин парацетамолу, що містить 150 мг/мл має в'язкість приблизно 7,34 сП. Цей розчин може бути використаний для наповнення прозорої ампули на 2 мл, попередньо наповнюваного шприца (PFS) або багатодозових флаконів.

Розчин може бути використаний для парентерального застосування як внутрішньовенний болюс або інфузія, або для перорального введення після заповнення ампул, флаконів, або в формі капсул.

Результати досліджень стабільності парацетамолу, ін'єкція 150 мг/мл:

№	Тест	Специфікація	Вихідне значення	40 °C/ 75 % RH/1M	40 °C/ 75 % RH/2M	25 °C/ 60 % RH/3M	30 °C/ 65 % RH/3M	40 °C/ 75 % RH/3M	25 °C/ 60 % RH/6M	30 °C/ 65 % RH/6M	40 °C/ 75 % RH/6M	25 °C/ 60 % RH/9M	30 °C/ 65 % RH/9M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин											
2	Аналіз (%)	90-110	103,24	105,09	100,76	100,87	100,37	99,16	101,94	99,30	98,99	101,18	99,75
3	Домішки	4 Аміно-фенол - NMT 0,5 % Загальні домішки - NMT 2,0 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - ND	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - ND	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - ND	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - 0,28 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - 0,34 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - 0,128 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - 0,023 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - 0,023 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - 0,057 %	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - ND	4 Аміно-фенол - ND Загальні домішки - ND

NMT = не більш ніж

ND = не визначено

Були проведені дослідження стабільності парацетамолу ін'єкції 150 мг/мл і було знайдено, що результати перебувають в прийнятному діапазоні значень та є задовільними у порівнянні з доступним на ринку продуктом з такою самою концентрацією дози.

Приклад 13: Дицикломін гідрохлорид (II.12) + Диклофенак натрію, ін'єкція

Розчинність дицикломіну в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становила приблизно від 0,1 до 20 мг/мл, а диклофенаку - до значень від 0,1 до 133 мг/мл.

Наведений далі приклад описує дослідження комбінації 20 мг дицикломіну HCl з 50 мг диклофенаку натрію з використанням способу за винаходом, який забезпечує одержання стабільних ін'єкцій. Вони легко набираються в шприц та вводяться в тканини, не спричинюючи болю. В'язкість розчину в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становить 5,022 сП.

Приклад №		1	2	3
№	Інгредієнти	Кількість/мл	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Дицикломіну гідрохлорид	20 мг	20 мг	20 мг
2	Диклофенак натрію	50 мг	50 мг	50 мг
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	Q.s	60 %	60 %
4	0,1M NaOH	Q.s	Q.s	-
5	Метабісульфіт натрію	-	1 мг	1 мг
6	Вода для ін'єкцій (WFI)	-	Q.s	Q.s
7	Бензиловий спирт	-	2 %	2 %

Результати досліджень стабільності, наведені нижче для ін'єкції диклофенаку (50 мг) + дицикломіну HCl (20 мг), стосуються оптимізованих прикладів №№ 2 та 3.

5

№	Тести	Вихідне значення	40 °C/75 % RH/1M	40 °C/75 % RH/2M	40 °C/75 % RH/3M
1	Опис	Чиста прозора рідина	Чиста прозора рідина	Чиста прозора рідина	Чиста прозора рідина
2	Аналіз диклофенаку, в межах від 90 до 110 %	99,4	99,1	98,7	100,6
3	Аналіз дицикломіну гідрохлориду, в межах від 90 до 110 % Межа вмісту HCl	101,2	100,7	99,9	98,6
4	Домішки, не більш ніж (NMT) 2 %	Не знайдено	0,01	0,01	0,01

Комбінацію диклофенаку (50 мг) та дицикломіну HCl (20 мг) для ін'єкції залишали для досліджень стабільності відповідно до рекомендацій ICH, і вона була визначена стабільною в усіх тестах відповідно до прийнятних критеріїв.

10

Приклад 14: Пантопразол натрію, ін'єкція (II.19)

Пантопразол натрію є розчинним в моноетиловому ефірі діетиленгліколю від 1 до 80 мг/мл.

Приклади		1	2	3
№	Назва інгредієнтів	Кількість/мл	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Пантопразол натрію	40 мг	40 мг	40 мг
2	BHA	1 мг	1 мг	0,3 мг
3	Бензиловий спирт	2 %	2 %	2 %
4	BHT	-	1 мг	0,3 мг
5	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s	q.s	q.s

В даному прикладі готують стабільну ін'єкцію 40 мг/мл пантопразолу натрію шляхом розчинення краще натрію або його солей з кислотами шляхом внесення 4 г лікарського засобу в суміш моноетилового ефіру діетиленгліколю та бензилового спирту в посудині на 100 мл. Додають до цієї суміші BHA, тобто бутилований гідроксіанізол (в Прикладі 1) або комбінацію BHA та BHT, тобто бутилованого гідрокситолуолу (можуть бути додані як антиоксидант/консервант в Прикладах 2 та 3) або тіогліцерин. Зрештою, загальний об'єм доводять до мітки моноетиловим ефіром діетиленгліколю в достатній кількості з одержанням прозорого безбарвного розчину, який фільтрують та наповнюють флакони, попередньо наповнювані шприци (PFS) або ампули.

Краще, барботують рідина азотом та наповнюють в атмосфері азоту. В'язкість пантопразолу натрію, ін'єкції 40 мг/мл, була визначена рівною 3,816 сП.

Аналогічно, розчиняють від 1 г до 10 г лікарського засобу в кислотній формі (пантопразол натрію) в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину та перемішують, як описано вище.

Продуктом з терапевтичною концентрацією придатно наповнюють ампули, попередньо наповнювані шприци (PFS) або флакони для їх подальшого безпосереднього застосування, фільтруючи (filling) асептично через (фільтр) 0,22 мкм та додаючи до рідини придатні антиоксиданти та консерванти.

Альтернативно, можуть бути необов'язково додані вода для ін'єкцій в достатній кількості

(q.s) та консервант, такий як бензиловий спирт від 2 до 4 %, буферні агенти для підтримання рН вище 8, тобто від 9,5 до 11,5, що дозволяє підтримувати прозорість розчину, фізичну та хімічну стабільність.

Результати досліджень стабільності пантопразолу натрію, ін'єкції 40 мг/мл:

№	Тест	Вихідне значення	1М/ 40 °C/ 75 %RH	3М/ 25 °C/ 60 %RH	3М/ 40 °C/ 75 %RH
1	Опис	Розчин світло-жовтого кольору			
2	Аналіз, в межах від 90 до 110 %	101,36 %	95,12 %	98,43 %	95,94 %
3	Домішки, окрема NMT 1 %, загалом NMT 2 %	Окрема: 0,03 % Загалом: 0,05 %	Окрема: 0,42 % Загалом: 0,55 %	Окрема: 0,04 % Загалом: 0,08 %	Окрема: 0,62 % Загалом: 0,81 %

NMT = не більш ніж

5

Дослідження стабільності пантопразолу натрію, ін'єкції 40 мг/мл, дали задовільні результати. В'язкість розчину в моноетиловому ефірі діетиленгліколю дорівнює 3,816 сП.

Приклад 15: Вориконазол (II.25)

Профіль розчинності вориконазолу в моноетиловому ефірі діетиленгліколю був визначений від 0,1 до 83 мг/мл.

10

№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Вориконазол	10 мг
2	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	0,5 мл
3	Вода для ін'єкцій	Q.s

15

Розчиняють від 1 г до 10 г лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням фізично прозорого розчину. В'язкість розчину в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становить 2,977 сП.

Одержана кінцева терапевтична концентрація може бути використана для парентерального застосування у вигляді повільної інфузії або розчину, краще, може бути використана для приготування засобів пероральної доставки придатно складених з ад'ювантами, домішками та консервантами для терапевтичного лікування ссавців.

20

Приклад 16: Ібупрофен (II.27)

Розчинність ібупрофену в моноетиловому ефірі діетиленгліколю була визначена рівною приблизно 500 мг/мл.

Наведена далі композиція може бути приготовлена з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю:

25

№	Інгредієнт	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Ібупрофен	400 мг	200 мг
2	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	до 1 мл	до 1 мл

30

Поміщають у посудину від 10 г до 50 г ібупрофену та розчиняють в моноетиловому ефірі діетиленгліколю з одержанням кінцевого розчину. Були виготовлені терапевтично доступні та присутні на ринку ін'єкційні розчини ібупрофену 400 мг/мл та 200 мг/мл з використанням розчинника за винаходом, які були визначені безбарвними та фізично стабільними за характером, а в'язкість в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становила 6,76 сП та 4,51 сП, відповідно.

Приклад 17: Метилпреднізолон (III.2)

35

Розчинність метилпреднізолону була визначена рівною приблизно від 1 до 30 мг/мл в моноетиловому ефірі діетиленгліколю та приблизно 130 мг/мл в бензиловому спирті. Отже, композиції були приготовлені з використанням співрозчинників.

Приклад 1:			
№	Інгредієнти	Кількість/мл	Кількість/100 мл
1	Метилпреднізолон	40 мг	4 г
2	Бензиловий спирт	10 % об./об.	10 мл
3	Диметиліzosорбід	2 % об./об.	2 мл
4	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s	q.s
Приклад 2:			
№	Інгредієнти	Кількість/мл	Кількість/100 мл
1	Метилпреднізолон	40 мг	4 г
2	Бензиловий спирт	10 % об./об.	10 мл
3	Диметиліzosорбід	2 % об./об.	2 мл
4	Вітамін Е	1 мг	100 мг
5	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s	q.s
Приклад 3:			
№	Інгредієнти	Кількість/мл	Кількість/100 мл
1	Метилпреднізолон	40 мг	4 г
2	Бензиловий спирт	10 % об./об.	10 мл
3	Диметиліzosорбід	2 % об./об.	2 мл
4	ВНА (бутилований гідроксіанізол)	1 мг	100 мг
5	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s	q.s

#### Приклад 1:

- В суміші моноетилового ефіру діетиленгліколю, бензинового спирту та диметиліzosорбід у посудині, розчиняють метилпреднізолон та добре перемішують для одержання прозорого безбарвного розчину. Доводять кінцевий об'єм до мітки моноетиловим ефіром діетиленгліколю.

#### Приклади 2/3:

- Готують у посудині суміш моноетилового ефіру діетиленгліколю, бензинового спирту та диметиліzosорбід. Розчиняють метилпреднізолон та добре перемішують для одержання прозорого безбарвного розчину. Потім додають до розчину Вітамін Е в Прикладі 2 та ВНА (бутилований гідроксіанізол) в Прикладі 3, відповідно, та доводять кінцевий об'єм до мітки з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю.

В'язкість метилпреднізолону ін'єкції 40 мг/мл була визначена рівною приблизно 3,70 сП, що менше, ніж у доступних на ринку продуктів.

- Аналогічно, розчиняють від 2 г до 10 г лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з одержанням прозорого розчину для терапевтичного застосування як ін'єкційний засіб. Можуть бути додані консервант, такий як бензиловий спирт в концентрації від 2 до 10 %, з антиоксидантами, такими як тіогліцерин, аскорбат натрію, токоферолі додають в бажаній концентрації з одержанням чистої прозорої рідини, яка є фізично та хімічно стабільною.

- Після доведення об'єму до бажаної концентрації, рідину фільтрують асептично через фільтр 0,22 мкм та наповнюють ампули, попередньо наповнювані шприци (PFS), флакони, з барботуванням азоту.

- Описані вище розчини були знайдені стабільними та забезпечують зручну можливість набирання в шприц, низьку в'язкість розчину, який може бути легко введений в тканини, не спричиняючи болю.

#### Результати досліджень стабільності метилпреднізолону, ін'єкції 40 мг/мл:

№	Тест	Специфікація	Вихідне значення	1М 40 °C	3М 40 °C	3М 25 °C	6М 25 °C	6М 40 °C
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин						
2	Аналіз ІН (ВЕРХ) (%)	90-110	99,08	101,49	98,40 %	98,39	99,68	98,53
3	RS	Окрема= 1. %0 Загалом= 2,0 %	Окрема= 0,09 % Загалом= 0,09 %	Окрема= 0,33 % Загалом= 0,52 %	Окрема= 0,935 % Загалом= 1,67 %	Окрема= 0,444 % Загалом= 0,78 %	Окрема= 0,38 % Загалом= 0,63 %	Окрема= 0,56 % Загалом= 0,85 %

Були проведені дослідження стабільності метилпреднізолону, ін'єкції 40 мг/мл, і одержані результати перебувають в прийнятному діапазоні значень.

#### Приклад 18: Триамцинолон ацетонід (III.4)

Було знайдено, що розчинність триамцинолону ацетоніду в моноетиловому ефірі діетиленгліколю становить до від 1 до 15 мг/мл.

№	Інгредієнти	Кількість/мл	Кількість/мл
1	Триамцинолон ацетонід	10 мг	20 мг
2	Бензиловий спирт	0,8 %	0,8 %
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s	q.s

- 5 Під час приготування ін'єкції, моноетиловий ефір діетиленгліколю та бензиловий спирт добре змішують в придатній посудині. Триамцинолон ацетонід додають в потрібній кількості (тобто, від 1 г до 5 г) та перемішують до одержання прозорого розчину. Кінцевий об'єм цього розчину доводять до мітки моноетиловим ефіром діетиленгліколю. Розчин фільтрують асептично через фільтр 0,22 мкм та наповнюють ампули, попередньо наповнювані шприци (PFS) та флакони. Необов'язково, може бути доданий бензиловий спирт, який підтримує
- 10 прозорість розчину, а також фізичну та хімічну стабільність.

Виміряна в'язкість триамцинолону ін'єкції 20 мг/мл становить приблизно 3,036 сП.

Результати досліджень стабільності триамцинолону ацетоніду, ін'єкції 20 мг/мл:

№	Тести	Вихідне значення	40 °C/ 75 %RH/ 1M	25 °C/ 60 %RH/ 3M	30 °C/ 65 %RH/ 3M	40 °C/ 75 %RH/ 3M	25 °C/ 60 %RH/ 6M	30 °C/ 65 %RH/ 6M	40 °C/ 75 %RH/ 6M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє
2	Аналіз (90 %-110 %)	103,97 %	98,52 %	99,93 %	99,79 %	99,83 %	99,96 %	98,45 %	98,87 %
3	Домішки; окрема NMT 1 % Загальні домішки NMT 2 %	Окрема = 0,12 % Загалом = 0,12 %	Окрема = 0,29 % Загалом = 0,52 %	Окрема = 0,62 % Загалом = 0,84 %	Окрема = 0,52 % Загалом = 0,80 %	Окрема = 0,42 % Загалом = 0,71 %	Окрема = 0,32 % Загалом = 0,64 %	Окрема = 0,28 % Загалом = 0,63 %	Окрема = 0,19 % Загалом = 0,54 %

NMT = не більш ніж

Результати досліджень стабільності триамцинолону ацетоніду, ін'єкції 10 мг/мл:

№	Тести	Вихідне значення	40 °C/ 75 % RH/ 1M	40 °C/ 75 % RH/ 2M	25 °C/ 60 % RH/ 3M	40 °C/ 75 % RH/ 3M	25 °C/ 60 % RH/ 6M	40 °C/ 75 % RH/ 6M	25 °C/ 60 % RH/ 9M
1	Опис	Прозорий безбарвний розчин	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє
2	Аналіз (90 %-110 %)	101,30 %	101,88 %	101,58 %	101,40 %	98,53 %	98,34 %	96,77 %	97,97 %
3	Домішки; окрема NMT 1 % Загальні домішки NMT 2 %	ND	Окрема = 0,291 % Загалом = 0,592 %	Окрема = 0,07 % Загалом = 0,21 %	Окрема = 0,24 % Загалом = 0,37 %	Окрема = 0,40 % Загалом = 0,56 %	Окрема = 0,12 % Загалом = 0,22 %	Окрема = 0,33 % Загалом = 0,76 %	Окрема = 0,16 % Загалом = 0,40 %

15

Дослідження стабільності обох концентрацій доз 10 мг/мл та 20 мг/мл триамцинолону ацетоніду ін'єкції відповідно до рекомендацій ICH дали задовільні результати.

Приклад 19: Ацеклофенак (III.9)

- 20 Профіль розчинності ацеклофенаку в моноетиловому ефірі діетиленгліколю мав значення від 1 до 160 мг/мл.



Приклад 1:		
№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Ацеклофенак	150 мг
2	Тринатрію цитрат, водний розчин 30 % (pH=4,57)	q.s
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

Приклад 2:		
№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Ацеклофенак	150 мг
2	Бензиловий спирт	2 %
3	Буфер Tris, 30 % водний розчин	0,026 мл
4	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

Приклад 3:		
№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Ацеклофенак	150 мг
2	Бензиловий спирт	2 %
3	Буфер Tris	8 мг
4	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

Приклад 4:		
№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Ацеклофенак	150 мг
2	Диметилізосорбід	5 %
3	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	q.s

5 Розчиняють від 5 г до 16 г лікарського засобу в 100 мл моноетилового ефіру діетиленгліколю з іншими ексципієнтами, як вказано вище, з одержанням терапевтично прийнятного стабільного прозорого рідкого розчину.

Він може бути використаний терапевтично після асептичної фільтрації та заповнення ампул, попередньо наповнюваних шприців (PFS) або флаконів з використанням придатних консервантів та антиоксидантів, таких як бензиловий спирт, інші спирти, та бутилований гідроксіанізол, метабісульфіт натрію, тіоацетамід.

Альтернативно, до водної ін'єкції можуть бути додані консервант, такий як бензиловий спирт в кількості від 2 до 4 %, буферні агенти та агенти для регулювання pH, такі як NaOH або HCl, що підтримують прозорість розчину, фізичну та хімічну стабільність.

15 В'язкість кінцевого розчину що містить ацеклофенаку 150 мг/мл, була знайдена рівною приблизно 5,11 сП.

Результати досліджень стабільності of Ацеклофенак 150 мг/мл ін'єкція:

№	Параметр	Специфікація	Вихідне значення	1M/ 40 °C/ 75 % RH	3M/ 25 °C/ 60 % RH	3M/ 40°/ 75 % RH	6M/ 40°/ 75 % RH	6M/ 25 °C/ 60 % RH	9M/ 25 °C/ 60 % RH	12M/ 25 °C/ 60 % RH
1	Опис	Прозора рідина світло-жовтого кольору, наповнюють скляні ампули бурштинового скла на 1 мл.	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє	Задовольняє
2	Аніліз ацеклофенаку (УФ-методом)	(90 %-110 %)	103,25 %	102,15 %	102,90 %	102 %	101,8. %	102,8 %	102,41 %	98,25 %
3	Споріднені речовини	Диклофенак домішки NMT 5,0 %	ND	0,26 %	0,23 %	0,57 %	1,25 %	0,57 %	0,70 %	0,70 %
		Окрема невідома домішка NMT 1,0 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		Загалом невідомих домішок NMT 2,0 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Дослідження стабільності ацеклофенаку ін'єкції 150 мг/мл показали відповідність прийнятним критеріям. Ін'єкційна композиція ацеклофенаку в дозі 150 мг/мл була визнана стабільною. Оскільки в'язкість рідини є меншою, вона легко набирається в шприц та вводиться в тканини, не спричинюючи болю.

5 Приклад 20: Непафенак, очні краплі 0,1 % (III.23<sub>L</sub>)

Розчинність непафенаку в моноетиловому ефірі діетиленгліколю була визначена рівною до 2 мг/мл.

№	Інгредієнт	Кількість/мл
1	Непафенак	0,1 %
2	Хлорид натрію	0,8 %
3	Бензалконію хлорид	0,05 %
4	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	50 %
5	Вода для ін'єкцій	Q.s
6	Гідроксид натрію (1N)	для регулювання pH 7,37

10 В'язкість непафенаку, очних крапель, приготовлених з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю, була визначена рівною 4,137 сП. Розчин залишили для дослідження стабільності при 40 °C.

Результати досліджень стабільності непафенаку, очних крапель 0,1 %:

№	Тести	Специфікація	Вихідне значення	40 °C/ 75 %RH/1M	25 °C/ 60 %RH/3M	30 °C/ 65 %RH/3M	40 °C/ 75 %RH/3M
1	Опис	Прозорий розчин жовтого кольору					
2	Аналіз (скляний флакон)	90-110 %	102,18 %	103,29 %	103,58 %	102,21 %	98,64 %
3	Домішки (скляний флакон)	Окрема: NMT 1,0 % Загальні домішки: NMT 2,0 %	Окрема: 0,11 % Загалом: 0,17 %	Окрема:0,39 % Загалом: 0,39 %	Окрема:0,39 % Загалом: 0,39 %	Окрема:0,39 % Загалом: 0,39 %	Окрема:0,39 % Загалом: 0,39 %

15 Приклади композицій, описані в даному документі, що містять як розчинник моноетиловий ефір діетиленгліколю, можуть бути використані також для приготування інших систем доставки лікарських засобів, таких як системи пероральної доставки, в шкіру, системи доставки гелів або кремів з нанесенням роликівим аплікатором, та вушних систем доставки, таких як краплі, або для наповнення капсул для ректальної доставки, або інших систем доставки, вказаних в описі.

20 Пероральна доставка, така як наповнення рідиною безпосередньо твердих капсул зі стрічковим ущільненням (band sealing). Наприклад, від 30 мг до 120 мг еторикоксибу в HFC (фторований вуглеводень).

Він також може бути змішаний з ПЕГ та маслами або їх похідними для наповнення м'яких желатинових капсул.

25 Парацетамол рідина, диклофенак рідина, ацеклофенак рідина, приготовлені в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, можуть бути використані для заповнення м'яких желатинових капсул для ректальної доставки.

Рідкі гелі протигрибкових засобів, таких як азольні похідні, флуконазол (flucanazole), тіконазол, можуть бути приготовлені для вагінальної доставки.

30 Лікарські засоби, такі як лігнокаїн, прилокаїн, можуть бути приготовлені в моноетиловому ефірі діетиленгліколю і можуть бути включені в розбризкувані системи доставки для лікування еректильної дисфункції.

35 Лікарські засоби, такі як амлодипін, ніфедипін, можуть бути солюбілізовані в моноетиловому ефірі діетиленгліколю та розпилятися під час грануляції матриці таблеток, що містять крохмаль, лактозу, стеарати, та пресуватися в таблетки.

Засоби дермальної доставки гелів, таких як еторикоксиб, готують з іншими гелевими матрицями для приготування гелів для нанесення на шкіру для швидкого початку фармакологічної дії.

40 Розчини лікарських засобів, такі як розчин ацеклофенаку, приготовлений в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, також можуть бути виготовлені для одержання засобів дермальної доставки з нанесенням роликівим аплікатором.

Розчини додатково можуть бути використані для приготування марлевих сіток (Tulles)

шляхом придатного змішування цього розчину лікарського засобу з різними ПЕГ, набризкування на воски, такі як ланолін, ПЕГ 4000, 6000 і т.д., для нанесення на шкіру при лікуванні болю (наприклад, ацеклофенак, NSAID, інгібітори Cox 2 і т.д.)

Тіоконазол гель 6,5 %

№	Інгредієнти	Специфікація	Тип компонента	Кількість мг/г (Gm/mg)
1	Тіоконазол	BP	Активна речовина	65,0
2	Carbomer-940 (Acrypol-940)	USP	Гелеутворювач	11
3	Пропіленгліколь	IP	Основа гелю	804
4	Моноетиловий ефір діетиленгліколю	BP	Солубілізатор	120

5

Спрей:

Лігнокаїн	8,82 %
Прилокаїн	2,94 %
Пропелент HFA (гідрофторалкан)	58,83 %
Моноетиловий ефір діетиленгліколю	29,41 %

ТЕСТ НА ГОСТРЕ ПОДРАЗНЕННЯ ОЧЕЙ/КОРОЗІЮ МОНОЕТИЛОВОГО ЕФІРУ ДІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ (ТРАНСКУТОЛ НР) У КРОЛІВ

Досліджуваний продукт: Транскутол НР

Розведений: Вода для ін'єкцій

Тестова система: Кролі (новозеландські білі)

Загальне число тварин: 6 тварин для визначення вихідних показників тесту

12 тварин для випробувань на відповідність

Кількість груп: 06

Схема досліджень:

№	Група	Об'єм (мл/тварину)	Шлях введення	Концентрація (%)	Загальне число тварин	
					Для визначення вихідних показників тесту	Для випробувань на відповідність
1	1	0,1	Внутрішньоочний	2 %	1	2
2	2	0,1	Внутрішньоочний	20 %	1	2
3	3	0,1	Внутрішньоочний	40 %	1	2
4	4	0,1	Внутрішньоочний	60 %	1	2
5	5	0,1	Внутрішньоочний	80 %	1	2
6	6	0,1	Внутрішньоочний	100 %	1	2

Стислий опис:

Визначення вихідних значень показників:

Тест для визначення вихідних показників проводять з використанням однієї тварини на групу. Після введення дози тварин обстежують на подразнення в моменти часу 1, 24, 48, та 72 годин.

Протягом першої години не спостерігали пов'язаних з досліджуваним продуктом ефектів у всіх тварин перших трьох груп. Слабке подразнення спостерігали в групах тварин 4 та 5. Група 6 тварин демонструвала помірне подразнення, більш тяжке у порівнянні з тваринами групи 4 та групи 5.

Промивання проводили через 24 години після обробки і тварин знов обстежували на симптоми токсичності.

Протягом 24-годинного спостереження, усі тварини виглядали нормальними, за винятком тварин групи 6, які демонстрували слабке подразнення, включаючи хемоз та сльозотечу. Також спостерігали слабкий кон'юнктивіт.

На підставі спостережень, зроблених під час тесту на визначення вихідних показників, та відсутності спостережуваного ефекту корозії, ми вирішили перейти до тесту на відповідність.

Тест на відповідність:

Тест на відповідність проводили з використанням двох тварин на групу. Після введення доз

тварин обстежували в моменти часу 1, 24, 48, та 72 годин на токсичність.

Методика введення доз та процедура промивання були такими самими, як вказано в тесті на визначення вихідних показників, і були одержані такі спостереження:

Протягом 1 год. спостереження, не спостерігалось пов'язаних з досліджуваним продуктом ефектів для усіх тварин перших трьох груп.

Слабке подразнення спостерігали у тварин групи 4 та групи 5.

Одна тварина з групи 6 демонструвала тяжке подразнення при огляді через 1 год. після введення дози, а інші тварина також демонструвала подразнення, але меншої тяжкості у порівнянні з попередньою твариною.

Протягом 24-годинного спостереження, тварини з груп 1-3 виглядали нормальними і подразнення не спостерігали у всіх тварин.

Тварини з групи 4 та групи 5 демонстрували слабке подразнення, включаючи хемоз, сльозотечу та слабке звуження зіниць.

Тварини групи 6 потерпали від тяжкого подразнення та симптомів, що включають хемоз, сльозотечу, кон'юнктивіт, звуження зіниць. Рогівковий рефлекс та райдужка були нормальними у всіх тварин.

Вищевказані спостереження тривали протягом 48 год.

Резюме:

Таким чином, за результатами усіх вищевказаних спостережень, досліджуваний продукт транскутол не демонструє жодної очної токсичності при концентрації до 80 %. Але досліджуваний продукт транскутол може бути подразливим, але не роз'їдаючим, в концентрації 100 % при введенні внутрішньоочно.

Крім того, при проведенні внутрішньом'язових, внутрішньовенних та внутрішньоочних досліджень, моноетиловий ефір діетиленгліколю був визнаний безпечним та нетоксичним.

Протокол:

Дослідження на моделі оцінки болю:

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ (ПОРОГОВОЇ) В МІСЦІ ІН'ЕКЦІЇ ВНУТРІШНЬОВЕННИМ ШЛЯХОМ ТА ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИМ ШЛЯХОМ У ЩУРИВ WISTAR

Дослідження на моделі оцінки болю проводили для двох типових лікарських засобів з кожного класу, приготовлених відповідно до даної заявки. Ці дослідження проводили для підтвердження того, що ін'єкційні засоби, приготовлені з цим розчинником, є безболісними та менш в'язкими у порівнянні з відповідними присутніми на ринку продуктами, узятими для порівняння.

Виконували таку процедуру для перевірки оцінки болю від нової комбінації проти присутніх на ринку продуктів:

Мета:

Оцінка чутливості до болю (порогової) в місці ін'єкції способом вимірювання прикладеного тиску та порівняння з контролем.

Досліджувані ін'єкції: Різні ін'єкційні композиції (2 лікарських засоби з кожної групи класів I, II та III)

Контрольні ін'єкції: Присутні на ринку композиції з кожної групи класів I, II. та III.

Вид тварин, використовуваних для дослідження: щури Wistar

Число тварин, використовуваних для різних шляхів - внутрішньом'язового та внутрішньовенного, індивідуально:

Загальну кількість 18 тварин ділили на 3 групи, що містять по 6 тварин (3 самця + 3 самки (3M+3F)) на групу.

Схема досліджень:

У таблиці нижче наведена схема досліджень з оцінки болю для внутрішньовенного, а також внутрішньом'язового шляхів введення

Таблиця А:

№	Група	Доза (в мг/кг)	Доза (in мл/кг)	Схема введення доз		Число тварин
				Шлях	Тривалість лікування	
1	Негативний контроль (вода для ін'єкцій)	N1 <sub>IV</sub>	N2 <sub>IV</sub>	IV	Разова доза	6 (3M+3F)
2	Контрольна ін'єкція	R1 <sub>IV</sub>	R2 <sub>IV</sub>	IV	Разова доза	6 (3M+3F)
3	Досліджувана ін'єкція	T1 <sub>IV</sub>	T2 <sub>IV</sub>	IV	Разова доза	6 (3M+3F)

Таблиця В:

№	Група	Доза (в мг/кг)	Доза (in мл/кг)	Схема введення доз		Число тварин
				Шлях	Тривалість лікування	
1	Негативний контроль (вода для ін'єкцій)	N1 <sub>IM</sub>	N2 <sub>IM</sub>	IM	Разова доза	6 (3M+3F)
2	Контрольна ін'єкція	R1 <sub>IM</sub>	R2 <sub>IM</sub>	IM	Разова доза	6 (3M+3F)
3	Досліджувана ін'єкція	T1 <sub>IM</sub>	T2 <sub>IM</sub>	IM	Разова доза	6 (3M+3F)

Обґрунтування досліджень:

5 Пристрій для вимірювання прикладеного тиску (РАМ) є новим простим у використанні інструментом для вимірювання порогу механічного болю в експериментальних моделях гіперчутливості до болю у гризунів.

РАМ прикладає кількісно визначену силу для прямої стимуляції місця ін'єкції та автоматично вимірює реакцію тварини.

10 Оператор просто надіває на великий палець спеціальний датчик сили та вимірює силу, що викликає у тварин відповідь (нормально, відсмикування кінцівки), як зображено на фігурі.

Експериментальна процедура:

15 Після введення негативного контролю, контрольного продукту та досліджуваного продукту внутрішньовенним шляхом/внутрішньом'язовим шляхом, роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю кожного разу вимірювали в одному й тому самому місці за допомогою перетворювача/аплікатора.

Перетворювач підносять до місця ін'єкції та поступово збільшують тиск до пікового значення сили, що викликає реакцію тварини, і перетворювач/аплікатор вимірює силу, що викликає реакцію тварини (нормально, відсмикування кінцівки).

20 Датчик сили передає сигнали про прикладену силу, силу, що викликає відсмикування, та тривалість максимальної сили, прикладеної до місця ін'єкції, які реєструються компактным контролером РАМ.

Чутливість до болю вимірюють в контрольній, порівняльній та досліджуваній групах негайно (протягом однієї хвилини після ін'єкції), 5 хв., 10 хв., 20 хв., 1 год., 2 год., 4 год., 8 год., 12 год. та 24 годин після ін'єкції.

25 Чутливість до болю, виміряну в контрольній, порівняльній та досліджуваній групах порівнюють та обчислюють різницю за допомогою системи SAS System 8.2.

Результати: Вимірюють такі параметри для визначення значень оцінки болю для досліджуваних продуктів порівняно з контрольним продуктом:

30 - вага тіла;  
- характер, тяжкість та тривалість чутливості до болю (будь то оборотна чи ні);  
- потенціали чутливості до болю контрольного, порівняльного та досліджуваного продуктів, статистична обробка результатів, якщо потрібно, як вказано нижче  
- альтернативно інші моделі також використовують для оцінки болю на придатній тваринній моделі.

35 - Результати показують, що, незважаючи на не дуже значне зниження болю у тварин, ін'єкції, приготовлені з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю, демонструють порівняно менший біль проти контрольних ін'єкцій.

40 - Можна зробити логічний науково обґрунтований висновок про те, що при великій поверхні тіла людини у порівнянні з тваринами, відчуття болю буде набагато меншим при введенні аналогічних ін'єкцій в тканини людини і, таким чином, ін'єкції, приготовлені з використанням моноетилового ефіру діетиленгліколю, будуть створювати корисний ефект при парентеральному введенні.

Резюме:

45 З досліджень в'язкості різних композицій, приготовлених в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, впливає, що композиції легко набираються в шприц та можуть бути легко введені в тканини в потрібному об'ємі, не спричиняючи болю в місці ін'єкції.

Були проведені випробування таких ін'єкцій порівняно з присутньою на ринку композицією:

50 1. Ін'єкція парацетамолу, приготовлена в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, порівняно з фабринілом

2. Ін'єкція триамцинолону ацетоніду в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, порівняно з кенакортм.

3. Ін'єкція метилпреднізолону ацетату в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, порівняно з депо медролу.

4. Ін'єкція нандролону деканоату в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, порівняно з дека-дураболіном.

5. Ін'єкції прогестерону в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, порівняно з суспензією 100.

6. Ін'єкція пантопразолу натрію в моноетиловому ефірі діетиленгліколю, порівняно з пентодеком (Pentodes).

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ (ПОРОГОВОЇ) В МІСЦІ ІН'ЄКЦІЇ ТРИАМЦИНОЛОНУ АЦЕТОНІДУ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИМ ШЛЯХОМ У ЩУРІВ WISTAR

Метою дослідження є оцінка чутливості до болю в місці ін'єкції триамцинолону ацетоніду та порівняння з референсним продуктом

Відомості про систему тестування:	
Вид	Щури (Wistar)
Вік тварин	6-8 тижнів
Число тварин	Загальне число 8 тварин ділять на 2 групи, що включають по 4 тварини (2M+2F) на групу.

Схема досліджень:

№	Група	Доза (в г/кг)	Доза (в л/кг)	Шлях	Тривалість лікування	Число тварин
1	Контрольний продукт (кенакорт)	7,2	0,1	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)
2	Досліджуваний продукт (ін'єкція триамцинолону ацетоніду)	7,2	0,1	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)

Експериментальна процедура: Після введення досліджуваного та контрольного продукту внутрішньом'язовим шляхом, роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю кожного разу вимірювали в одному й тому самому місці.

Результати: В місці ін'єкції триамцинолону ацетоніду не спостерігали значної чутливості до болю порівняно з кенакортом в моменти часу 15, 30 хв., 1, 2, 4 год. У тварин, яким робили ін'єкції кенакорту, спостерігали трохи сильніший біль порівняно з ін'єкцією триамцинолону ацетоніду.

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ (ПОРОГОВОЇ) В МІСЦІ ІН'ЄКЦІЇ ПРОГЕСТЕРОНУ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИМ ШЛЯХОМ У ЩУРІВ WISTAR

Метою дослідження є оцінка чутливості до болю в місці ін'єкції прогестерону та порівняння з референсним продуктом.

Відомості про систему тестування:	
Вид	Щури (Wistar)
Вік тварин	6-8 тижнів
Число тварин	Загальне число 8 тварин ділять на 2 групи, що включають по 4 тварини (2M+2F) на групу.

Схема досліджень:

№	Група	Доза (в г/кг)	Доза (в л/кг)	Шлях	Тривалість лікування	Число тварин
1	Контрольний продукт (СУСТЕН100)	0,9	0,009	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)
2	Досліджуваний продукт (ін'єкції прогестерону)	0,9	0,009	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)

Експериментальна процедура: Після введення досліджуваного та контрольного продукту внутрішньом'язовим шляхом, роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю кожного разу вимірювали в одному й тому самому місці.

Результати: В місці ін'єкції прогестерону не спостерігали значної чутливості до болю порівняно із СУСТЕН100 в моменти часу 15, 30 хв., 1, 2, 4 год. У тварин, яким робили ін'єкції СУСТЕН100, спостерігали трохи сильніший біль порівняно з Ін'єкціями прогестерону.

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ (ПОРОГОВОЇ) В МІСЦІ ІН'ЄКЦІЇ НАНДРОЛОНУ ДЕКАНОАТУ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИМ ШЛЯХОМ У ЩУРІВ WISTAR

Метою дослідження є оцінка чутливості до болю в місці ін'єкції нандролону деканоату та

порівняння з референсним продуктом.

Відомості про систему тестування:	
Вид	Щури (Wistar)
Вік тварин	6-8 тижнів
Число тварин	Загальне число 8 тварин ділять на 2 групи, що включають по 4 тварини (2M+2F) на групу.

Схема досліджень:

№	Група	Доза (в мг/кг)	Доза (в мл/кг)	Шлях	Тривалість лікування	Число тварин
1	Контрольний продукт (ДЕКА-ДУРАБОЛІН)	18	0,18	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)
2	Досліджуваний продукт (ін'єкція нандролону деканоату)	18	0,18	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)

5 Експериментальна процедура: Після введення досліджуваного та контрольного продукту внутрішньом'язовим шляхом, роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю кожного разу вимірювали в одному й тому самому місці.

Результати: Не спостерігали значної чутливості до болю в місці ін'єкції нандролону деканоату порівняно з ДЕКА-ДУРАБОЛІНОМ в моменти часу 15, 30 хв., 1, 2, 4 год. У тварин, яким робили ін'єкції ДЕКА-ДУРАБОЛІНУ, спостерігали трохи сильніший біль порівняно з ін'єкціями прогестерону.

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ (ПОРОГОВОЇ) В МІСЦІ ІН'ЄКЦІЇ МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИМ ШЛЯХОМ У ЩУРІВ WISTAR

15 Метою дослідження є оцінка чутливості до болю в місці ін'єкції метилпреднізолону та порівняння з референсним продуктом.

Відомості про систему тестування:	
Вид	Щури (Wistar)
Вік тварин	6-8 тижнів
Число тварин	Загальне число 8 тварин ділять на 2 групи, що включають по 4 тварини (2M+2F) на групу.

Схема досліджень:

№	Група	Доза (в мг/кг)	Доза (в мл/кг)	Шлях	Тривалість лікування	Число тварин
1	Контрольний продукт (ДЕПО-МЕДРОЛ)	7,2	0,17	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)
2	Досліджуваний продукт (ін'єкція метилпреднізолону)	7,2	0,17	ІМ	Разова доза	4 (2M+2F)

20 Експериментальна процедура: Після введення досліджуваного та контрольного продукту внутрішньом'язовим шляхом, роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю кожного разу вимірювали в одному й тому самому місці.

Результати: Не спостерігали значної чутливості до болю в місці ін'єкції метилпреднізолону порівняно з ДЕПО-МЕДРОЛОМ в моменти часу 15, 30 хв., 1, 2, 4 год. У тварин, яким робили ін'єкції ДЕПО-МЕДРОЛУ, спостерігали трохи сильніший біль порівняно з ін'єкцією метилпреднізолону.

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ В МІСЦІ ІН'ЄКЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИМ ШЛЯХОМ У ЩУРІВ WISTAR

30 Метою дослідження є оцінка чутливості до болю в місці ін'єкції парацетамолу та порівняння з референсним продуктом.

Схема досліджень:

Відомості про систему тестування						
Вид			Щури (Wistar)			
Вік тварин			6-8 тижнів			
Число тварин			Загальне число 8 тварин ділять на 2 групи, що включають по 4 тварини (2М+2F) на групу			

№	Група	Доза (в мг/кг)	Доза (в мл/кг)	Шлях	Тривалість лікування	Число тварин
1	Контрольний продукт (фебриніл (febtinil))	27	0,18	ІМ	Разова доза	4 (2М+2F)
2	Досліджуваний продукт (ін'єкція парацетамолу, 150 г/мл)	27	0,18	ІМ	Разова доза	4 (2М+2F)

Експериментальна процедура: Після введення досліджуваного та контрольного продукту внутрішньом'язовим шляхом, роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю кожного разу вимірювали в одному й тому самому місці

Результати: В місці ін'єкції парацетамолу 150 мг/мл не спостерігали значної чутливості до болю порівняно з фебринілом в моменти часу 15, 30 хв., 1, 2, 4 год. У тварин, яким робили ін'єкції фебринілу, спостерігали трохи сильніший біль порівняно з ін'єкцією парацетамолу 150 мг/мл.

ВИМІРЮВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО БОЛЮ (ПОРОГОВОЇ) В МІСЦІ ІН'ЄКЦІЇ ПАНТОПРАЗОЛУ ВНУТРІШНЬОВЕННИМ ШЛЯХОМ У ЩУРІВ WISTAR

Відомості про систему тестування						
Вид			Щури (Wistar)			
Вік тварин			6-8 тижнів			
Число тварин			Загальне число 8 тварин ділять на 2 групи, що включають по 4 тварини (2М+2F) на групу			

Схема досліджень:

№	Група	Доза (в мг/кг)	Доза (в мл/кг)	Шлях	Тривалість лікування	Число тварин
1	Контрольний продукт (пантодак (Pantodac), внутрішньовенно)	3,6	0,9	ІV	Разова доза	4 (2М+2F)
2	Досліджуваний продукт (ін'єкція пантопразолу)	3,6	0,9	ІV	Разова доза	4 (2М+2F)

Експериментальна процедура: Після введення досліджуваного та контрольного продукту внутрішньовенним шляхом роблять мітку в місці ін'єкції, щоб чутливість до болю вимірювали кожного разу в одному й тому самому місці

Результати: Не спостерігали значної чутливості до болю в місці ін'єкції пантопразолу порівняно з пантодаком (Pantodac) внутрішньовенно в моменти часу 15, 30 хв., 1, 2, 4 год. У тварин, яким робили ін'єкції пантодаку внутрішньовенно, спостерігали трохи сильніший біль порівняно з ін'єкцією пантопразолу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабільна прозора рідка фармацевтична композиція, що включає фармацевтично активну речовину та моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично активну речовину вибирають із групи, яка складається з прогестерону, нандролону, нандролону деканоату, нандролону фенілпропіонату, тестостерону, тестостерону енантату, тестерестону ципіонату, норетистерону енантату, 17β-естрадіолу, фулвестранту, артемтеру, артеетеру, галоперидолу, вітаміну D<sub>3</sub>, алілестренолу, еторикоксибу, фірококсибу, мавакоксибу, робернакоксибу, цимікоксибу, тілмакоксибу, целекоксибу, болденону ундециланату, дростанолону пропіонату, тренболону ацетату, тренболону енантату, метенолону енантату, метилтестостерону, циклоспорину, паклітакселу, піроксикаму, клоназепаму, діазенаму, гідрокортизону, гідрокортизону ацетату, карбопросту, артесунату,



- натрію артезунату, ерготаміну малеату, лансопрозолу, декслансопрозолу, флуконазолу, еналаїрилу, метокарбамолу, лігнокаїну, азитроміцину, дигоксину, дицикломіну, комбінації дицикломіну та диклофенаку, парацетамолу, пентазоцину, фентанілу, фентанілу цитрату, простагландину E<sub>1</sub>, омепрозолу та його солей металів, рабепразолу та його солей металів, пантопрозолу та його солей металів, лорноксикаму, етопозиду, доцетакселу, лейпроліду, кларитроміцину, вориконазолу, векуронію, атракурію, цисатракурію, доксакурію, тубокураріну, піпекуронію, рокуронію, панкуронію, атракурію безилату, ціатракурію безилату, ібупрофену, преднізолону, метилпреднізолону, метилпреднізолону ацетату, медроксипрогестерону ацетату, триамцинолону ацетоніду, станозололу, пропופолу, клевідіпіну бутирату, вітаміну K, вітаміну K<sub>1</sub>, вітаміну K<sub>2</sub>, аспірину, холін-магнію трисаліцилату, дифлунісалу та салсалату, фенопрофену, флурбіпрофену, кетопрофену, напроксену, оксапрозину, ацеклофенаку, індометацину, суліндаку, толметину, меклофенамату, мефенамової кислоти, набуметону, етодолаку, кеторолаку, етинілестрадіолу, тербінафіну, рокситроміцину, спіронолактону, еплеренону, амлодипіну безилату, барнідипіну гідрохлориду, бенідипіну гідрохлориду, ніфедипіну, клінідипіну, дародипіну, німодипіну, нісолдипіну, нітрендипіну, фелодипіну, нікардипіну, ісрадіпіну, каптоприлу, раміприлу, фосиноприлу, зофеноприлу, периндоприлу, квінаприлу, лізиноприлу, ізоксуприну гідрохлориду, бринзоламід, дифупреднату, флурометолону ацетату, лотепреднолу, бесифлоксацину, комбінації лотепрсднолу та тобраміцину, комбінації бримонідину та бринзоламід, римексолону, сульфацетамід, комбінації сульфацетамід та преднізолону ацетату, комбінації тобраміцину та дексаметазону, комбінації неоміцину сульфату та дексаметазону, непафенаку, бетаксолу гідрохлориду, ципрофлоксацину, комбінації ципрофлоксацину та дексаметазону, тадалафілу, вінпроцетину, ітраконазолу, німодипіну, езетимібу, вальпроєвої кислоти, бексаротену, третинію, лоперамід, мелфалану, локсапіну, амілсульприду, такролімусу, доксорубіцину, олашапіну, флутиказону пропіонату, прилокаїну та тіконазолу, яка **відрізняється** тим, що алкільне похідне моноетилового ефіру діетиленгліколю є метиловим, н-пропіловим, ізопропіловим, н-бутиловим, ізобутиловим або гексиловим ефіром, і відрізняється тим, що рецептуру фармацевтичної композиції розроблено для парентерального введення, вибраного з внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення або очного введення.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично активну речовину не розмелюють та не мікронізують перед використанням.
3. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що моноетиловий ефір діетиленгліколю або інші його алкільні похідні присутні у кількості від 1 до 100 % від об'єму фармацевтично активної речовини.
4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить буферний агент, яка **відрізняється** тим, що буферний агент вибирають з групи, що складається з 0,1 N гідроксиду натрію, оцтової кислоти, цитрату натрію, хлориду калію, хлориду натрію, лимонної кислоти, бікарбонату натрію, L-аргініну, трис-буферів, холевої кислоти та амінокислот.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить консервант, яка **відрізняється** тим, що консервант є бензиловим спиртом, метилпарабеном, пропілпарабеном, тіомерсалом, сіллю фенілртуті (ацетатом, боратом, нітратом), хлорбутанолом або мета-крезолом.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що консервант присутній в кількості від 0,001 до 2 % від ваги композиції.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка додатково містить антиоксидант, яка **відрізняється** тим, що антиоксидант вибирають з групи, що складається з аскорбінової кислоти, аскорбілпальмітату, тіогліцерину та його похідних, бісульфату натрію, метабісульфіту натрію, натрію формальдегідсульфоксидату, тіосечовини, складного ефіру аскорбінової кислоти, бутилизованого гідрокситолуолу або токоферолів.
8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що антиоксидант присутній в кількості від 0,004 до 2 % від ваги композиції.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, яка додатково містить хелатуючий агент, яка **відрізняється** тим, що хелатуючий агент є етилендіамінтетраоцтовою кислотою, в кількості від 0,01 до 0,075 % від ваги композиції.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, яка додатково включає стабілізатор, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор є малеїновою кислотою або малатними солями.



Фігура: Спосіб прикладання датчика в місці ін'єкції

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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