

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045403

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.23

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(21) Номер заявки
202192646

(22) Дата подачи заявки
2020.03.27

(54) ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СОЕДИНЕНИЕ
БЕНЗОАЗЕПИНА

(31) 2019-064347

(56) WO-A1-2007074915
WO-A1-2015056805

(32) 2019.03.28

(33) JP

(43) 2021.12.09

(86) PCT/JP2020/013924

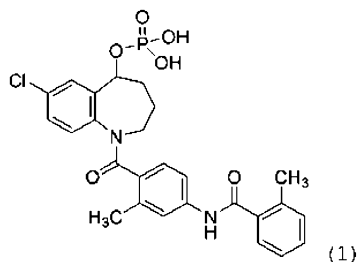
(87) WO 2020/196814 2020.10.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Мацуда Такакуни, Сако Нобутомо (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Обеспечивается состав, стабильно содержащий пролекарство толваптана. В частности, предусматривается лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая соединение, соответствующее формуле (1):



или его соль металла и дисахарид, где дисахарид представляет собой дисахарид, в котором по меньшей мере один из двух сахаридов, составляющих дисахарид, представляет собой глюкозу и где дисахарид присутствует в количестве от 0,5 до 70 мас.ч. в расчете на мас.ч. соединения, представленного формулой (1), или его соли металла.

B1

045403

045403

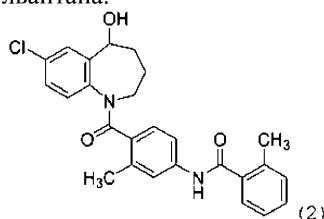
B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к лиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей соединение бензоазепина. Все из документов, описанных в настоящем описании, включая следующие документы уровня техники (патентный документ (PTL) и непатентный документ (NPL)), включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Уровень техники

Толваптан, который представляет собой соединение бензоазепина, обладает активностью антагониста рецептора вазопрессина V2 и используется в качестве диуретика и т.д. Следующая формула (2) демонстрирует структурную формулу толваптана.



Однако толваптан слабо растворим в воде, и существует множество ограничений с точки зрения дозированной формы, пути введения и т.п. Толваптан может вводиться пациентам, для которых пероральное введение затруднено (пациенты с затрудненным глотанием или пациенты без сознания), и ожидается, что эффект этого лекарственного средства будет проявляться быстрее, чем у таблеток; таким образом, существовала потребность в инъекционном составе толваптана для трансвазкулярного введения. Однако разработка толваптана, который имеет низкую растворимость в воде, была затруднена. Таким образом, были проведены исследование и разработка пролекарства толваптана, которое является растворимым в воде. Например, в PTL 1 предлагается пролекарство толваптана, обладающее превосходной растворимостью в воде.

Список литературы.

Патентные документы.

PTL 1: WO 2007/074915

Сущность изобретения

Техническая проблема.

Однако пролекарство толваптана имеет низкую стабильность и легко конвертируется обратно в толваптан. Таким образом, авторы настоящего изобретения предприняли попытку разработать состав, который стабильно содержит пролекарство толваптана.

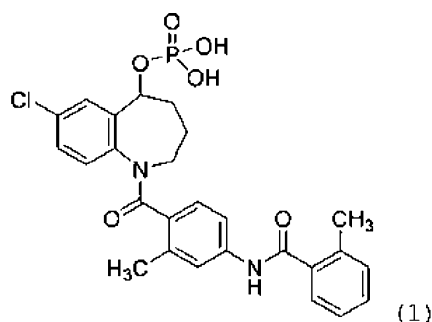
Решение проблемы.

Авторы настоящего изобретения проанализировали стабильность пролекарства толваптана. Они отметили, что в процессе получения состава водного раствора, такого как инъекция, пролекарство, когда оно было растворено в воде и стерилизовано посредством пара высокого давления, деградировало с образованием слабо растворимого в воде толваптана, что приводило к замутнению или образованию нерастворимого материала в форме частиц. Кроме того, длительное хранение состава водного раствора вызывало деградацию пролекарства с образованием толваптана, что приводило к преципитации нерастворимых посторонних веществ или образованию нерастворимого материала в форме частиц.

Ввиду вышеуказанного, авторы настоящего изобретения провели дополнительное исследование стабильности пролекарства толваптана и обнаружили, что композиция, содержащая определенное пролекарство толваптана и дисахарид, возможно, может стабильно содержать пролекарство. Затем авторы изобретения осуществили дальнейшее усовершенствование.

Например, настоящее изобретение охватывает объект, представленный в следующих пунктах.

Пункт 1. Лيوфилизированная фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (1):



или его соль и дисахарид, где дисахарид представляет собой дисахарид, в котором по меньшей мере один из двух сахаридов, составляющих дисахарид, представляет собой глюкозу, и где дисахарид присутствует в количестве от 0,5 до 70 мас.ч. в расчете на мас.ч. соединения, представленного формулой (1),

или его соли металла.

Пункт 2. Лиофилизированная композиция согласно положению 1, где соль металла представляет собой динатриевую соль.

Пункт 3. Лиофилизированная композиция согласно положению 1 или 2, где дисахарид является по меньшей мере одним представителем, выбранным из группы, состоящей из сахарозы, мальтозы, лактозы и трегалозы.

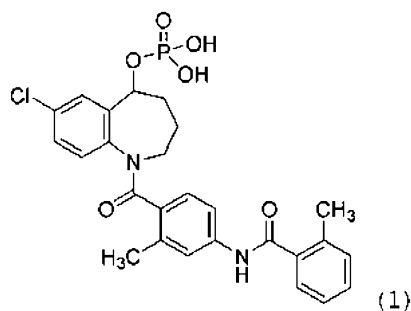
Пункт 4. Лиофилизированная композиция согласно любому из положений 1-3, где общее количество соединения, соответствующего формуле (1), или его соли металла и дисахаридов составляет 65% по массе или более от всей композиции.

Пункт 5. Лиофилизированная композиция согласно любому из положений 1-4, дополнительно содержащая буферное вещество.

Пункт 6. Лиофилизированная композиция согласно положению 5, где буферное вещество представляет собой фосфатное буферное вещество.

Пункт 7. Лиофилизированная композиция согласно любому из положений 1-6, которая предназначена для применения посредством трансваскулярного введения после растворения в воде, так чтобы получить композицию водного раствора, имеющую pH от 7 до 9.

Пункт 8. Фармацевтическая композиция водного раствора, содержащая соединение, представленное формулой (1):



или его соль и дисахарид, и имеющая pH от 7 до 9, где дисахарид представляет собой дисахарид, в котором по меньшей мере один из двух сахаридов, составляющих дисахарид, представляет собой глюкозу, и где дисахарид присутствует в количестве от 0,5 до 70 мас.ч. в расчете на мас.ч. соединения, представленного формулой (1), или его соли металла.

Пункт 9. Композиция водного раствора по п.8, где соль металла представляет собой динатриевую соль.

Пункт 10. Композиция водного раствора по п.8 или 9, где дисахарид является по меньшей мере одним представителем, выбранным из группы, состоящей из сахарозы, мальтозы, лактозы и трегалозы.

Пункт 11. Композиция водного раствора по любому из пп.8-10, где дисахарид присутствует в концентрации от 1 до 8% мас./об.

Пункт 12. Композиция водного раствора по любому из пп.8-11, дополнительно содержащая буферное вещество.

Пункт 13. Композиция водного раствора по п.12, где буферное вещество представляет собой фосфатное буферное вещество.

Пункт 14. Композиция водного раствора по любому из пп.8-13, где композиция предназначена для трансваскулярного введения.

Пункт 15. Композиция по любому из пп.1-14, которая является стерилизованной.

Пункт 16. Применение композиции водного раствора по любому из пп.8-14 для получения лиофилизированной композиции по любому из пп.1-7.

Пункт 17. Применение лиофилизированной композиции по любому из пп.1-7 для получения композиции водного раствора по любому из пп.8-14.

Пункт 18. Применение по п.16 или 17, где композиция является стерилизованной.

Преимущественные эффекты изобретения.

Предусматривается состав (предпочтительно водный инъекционный состав), который стабильно содержит определенное пролекарство толваптана. Поскольку водные инъекции используются для трансваскулярного введения, образование нерастворимых посторонних веществ или нерастворимого материала в форме частиц в растворе, превышающее количество, указанное в фармакопее каждой страны, недопустимо. Состав, стабильно содержащий пролекарство толваптана, является особенно пригодным в качестве водного инъекционного состава, поскольку состав нелегко образует нерастворимые посторонние вещества или нерастворимый материал в форме частиц в количестве, равном или превышающем количество, которое указано в фармакопее, даже после длительного хранения.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1.

На фиг. 1 представлены графики, демонстрирующие результаты оценки стабильности водных рас-

творов, полученных так, чтобы они содержали соединение (1) в концентрации 0,1% мас./об., и подвергнутых стерилизации паром высокого давления (121°C, 20 мин).

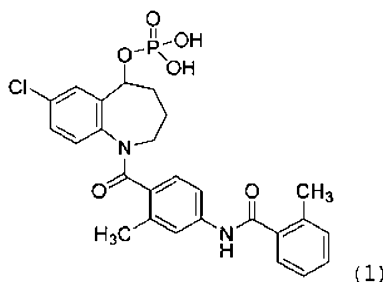
Фиг. 2.

На фиг. 2 представлен график, демонстрирующий результаты оценки стабильности лиофилизированных композиций соединения (1), полученных с использованием водных растворов с различными значениями pH.

Описание вариантов осуществления

Настоящее изобретение предпочтительно охватывает, например, лиофилизированную композицию или композицию водного раствора, содержащую определенное пролекарство толваптана; однако изобретение не ограничивается ими и охватывает все объекты, описанные в настоящем описании и известные специалистом в данной области.

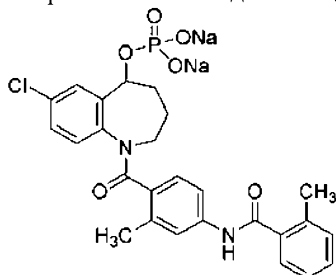
Каждая из лиофилизированной фармацевтической композиции и фармацевтической композиции водного раствора, охватываемой настоящим изобретением, содержит соединение, представленное следующей формулой (1):



или его соль металла и дисахарид, и предпочтительно содержит соль металла соединения, представленного формулой (1), и дисахарид. Соединение, представленное формулой (1), иногда называется "соединением (1)". Кроме того, каждая из лиофилизированной композиции и композиции водного раствора, содержащей соединение (1) или его соль и дисахарид, иногда называется "лиофилизированной композицией по настоящему изобретению" и "композицией водного раствора по настоящему изобретению", соответственно. Иногда их совместно называют "композициями по настоящему изобретению". Предпочтительно, чтобы лиофилизированная композиция согласно настоящему изобретению была получена посредством лиофилизации композиции водного раствора согласно настоящему изобретению. Кроме того, предпочтительно, чтобы композиция водного раствора согласно настоящему изобретению была получена путем восстановления водой лиофилизированной композиции по настоящему изобретению. Лиофилизированная композиция по настоящему изобретению предпочтительно представляет собой порошок на лепешку композицию.

Соединение (1) или его соль металла служит в качестве определенного пролекарства толваптана, которое содержится в лиофилизированной композиции или композиции водного раствора по настоящему изобретению. В частности, определенное пролекарство толваптана предпочтительно представляет собой соль металла соединения (1).

Соль металла соединения (1) предпочтительно представляет собой соль щелочного металла, соль щелочноземельного металла или соль цинка. Более конкретно, предпочтительными являются, например, соль натрия (соль мононатрия или динатрия), соль калия (соль монокалия или дикалия), соль кальция, соль магния, соль цинка и т.п. Среди них, особенно предпочтительной является динатриевая соль я. Ниже приведена структурная формула динатриевой соли соединения (1).



Соединение (1) или его соль металла могут быть получены известным способом, или способом, который может быть без труда установлен из известного способа. Например, их можно получать способом, описанным в PTL 1 (WO 2007/074915) (в частности, способ, описанный в примерах).

Дисахарид предпочтительно представляет собой дисахарид, в котором по меньшей мере один из двух сахаридов, составляющих дисахарид, представляет собой глюкозу. Конкретные примеры включают сахарозу, мальтозу, трегалозу, лактозу, целлобиозу и т.п., причем предпочтительными являются сахароза, мальтоза, трегалоза и лактоза, более предпочтительными являются сахароза и трегалоза, и особенно предпочтительной является сахароза. Эти дисахариды могут использоваться отдельно или в комбинации из двух или более.

Дисахарид предпочтительно присутствует в количестве приблизительно от 0,5 до 70 частей по массе на часть по массе количества соединения (1) или его соли металла. Верхний или нижний предел диапазона может составлять, например, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 или 69 частей по массе. Например, количество дисахарида может составлять от 0,8 до 60 частей по массе на часть по массе количества соединения (1) или его соли металла. Учитывая пенообразование при восстановлении лиофилизированной композиции по настоящему изобретению водой, количество предпочтительно составляет приблизительно от 1 до 15 частей по массе, поскольку менее вероятно, что пенообразование произойдет.

В частности, когда композиция представляет собой лиофилизированную композицию, общее количество соединения (1) или его соли металла и дисахарид предпочтительно составляет 65% по массе или более, и более предпочтительно 66, 67, 68, 69 или 70% по массе или более от всей композиции.

В частности, когда композиция представляет собой композицию водного раствора, дисахарид предпочтительно присутствует в концентрации от 1 до 8% мас./об. Верхняя или нижняя граница диапазона может представлять собой, например, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 или 7,5% мас./об. Например, учитывая пенообразование при восстановлении водой лиофилизированной композиции по настоящему изобретению, концентрация предпочтительно составляет от 1 до 3% мас./об., поскольку менее вероятно, что пенообразование произойдет.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно дополнительно содержат буферное вещество. Буферное вещество предпочтительно представляет собой фосфатное буферное вещество или карбонатное буферное вещество и особенно предпочтительно фосфатное буферное вещество. Более конкретно, например, предпочтительными являются гидрофосфат натрия (гидрофосфат натрия) и/или дигидрофосфат натрия. Концентрация фосфатного буферного вещества в композиции водного раствора конкретно не ограничена при условии, что она проявляет буферную емкость. Концентрация предпочтительно составляет, например, приблизительно от 5 до 100 мМ. Верхняя или нижняя граница диапазона может представлять собой, например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 мМ. Например, более предпочтительно, концентрация составляет приблизительно от 10 до 80 мМ, еще более предпочтительно приблизительно от 15 до 50 мМ, и еще более предпочтительно приблизительно от 20 до 40 мМ.

Кроме того, композиция по настоящему изобретению может необязательно содержать средство для коррекции pH. С точки зрения средств для коррекции pH, конкретные примеры кислотных средств для коррекции pH включают хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.; и конкретные примеры основных средств для коррекции pH включают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат кальция, оксид магния, гидроксид магния и т.п. Поскольку композиция водного раствора по настоящему изобретению имеет pH от 6,5 до 9, особенно предпочтительно использовать основное средство для коррекции pH. Среди них, особенно предпочтительным является гидроксид натрия. Верхняя или нижняя граница диапазона pH композиции водного раствора по настоящему изобретению может составлять, например, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8 или 8,9. Например, композиция водного раствора по настоящему изобретению предпочтительно имеет pH приблизительно от 8 до 9, и наиболее предпочтительно приблизительно 8,5.

В дополнение к вышеуказанному, композиция по настоящему изобретению, кроме того, необязательно может содержать фармацевтически приемлемый носитель, в частности, компонент, известный в области лиофилизированных фармацевтических составов.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно могут использоваться, например, в качестве фармацевтической композиции. В частности, композиции предпочтительно могут использоваться в качестве антагониста рецептора вазопрессина (в частности, рецептора V2). Более конкретно, например, фармацевтическая композиция предпочтительно может использоваться для лечения застойной сердечной недостаточности, цирроза печени или гипонатриемии вследствие синдрома ненадлежащей секреции антидиуретического гормона (SIADH); или ингибировать увеличение объема почки или снижение функции почки при аутосомно-доминантном поликистозе почек.

Путь введения композиций по настоящему изобретению предпочтительно, но конкретно не ограничиваясь этим, представляет собой трансвакулярное введение и более предпочтительно внутривенное введение. Композиция водного раствора может прямо использоваться для трансвакулярного введения. Лيوфилизированная композиция может использоваться для трансвакулярного введения после растворения в воде (т.е. восстановления). Вода для растворения лиофилизированной композиции может содержать другие компоненты, известные в этой области техники. Например, более предпочтительно вместо воды используется физиологический солевой раствор или инъекционный раствор глюкозы.

Примеры дозированной формы композиций по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь конкретно ими, инъекционные формы, формы для капельного вливания и т.п.

Как описано выше, композиция водного раствора по настоящему изобретению может использоваться для трансвакулярного введения как есть. Кроме того, посредством лиофилизации композиции

водного раствора по настоящему изобретению можно предпочтительно получать лиофилизированную композицию по настоящему изобретению. Таким образом, композиция водного раствора по настоящему изобретению также является пригодной для получения лиофилизированной композиции по настоящему изобретению.

Композиция водного раствора по настоящему изобретению предпочтительно может быть получена путем растворения лиофилизированной композиции по настоящему изобретению в воде (т.е. восстановления). Более конкретно, лиофилизированная композиция по настоящему изобретению может быть получена из композиции водного раствора по настоящему изобретению и также является пригодной для (повторного) получения композиции водного раствора по настоящему изобретению.

Для применения в качестве инъекционной формы, композиции по настоящему изобретению предпочтительно являются стерилизованными или асептическими. Способ стерилизации конкретно не ограничен. Предпочтительные примеры включают способ проведения асептической фильтрации после получения водного раствора.

Композиции по настоящему изобретению могут быть получены на основе известного способа, например, способа получения лиофилизированного фармацевтического состава. Более конкретно, например, композиция водного раствора может быть получена путем смешения соединения (1) или его соли металла и дисахарида; и необязательно буферного вещества, средства для коррекции pH и т.п., вместе с водой для растворения. Кроме того, как описано выше, лиофилизированная композиция может быть получена посредством лиофилизации композиции водного раствора.

Термины "содержащий" и "вмещающий" включают "по существу состоящий из" и "состоящий из".

Различные характеристики (например, свойства, структуры и функции), описанные в каждом из описанных выше вариантов осуществления, можно комбинировать таким образом, чтобы получить объект, охватываемый настоящим изобретением.

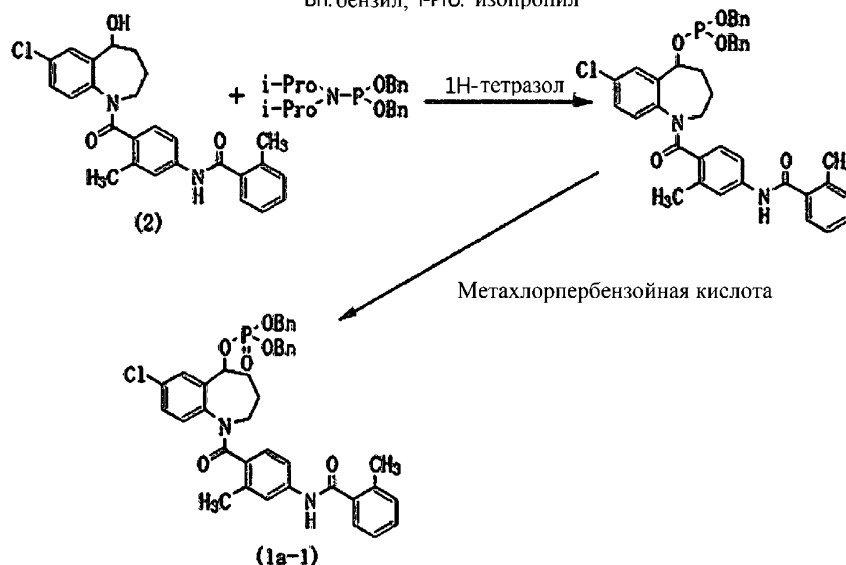
Примеры

Объект, охватываемый настоящим изобретением, более подробно описан ниже. Однако объект не ограничивается приведенными ниже примерами.

Получение солей металлов соединения (1).

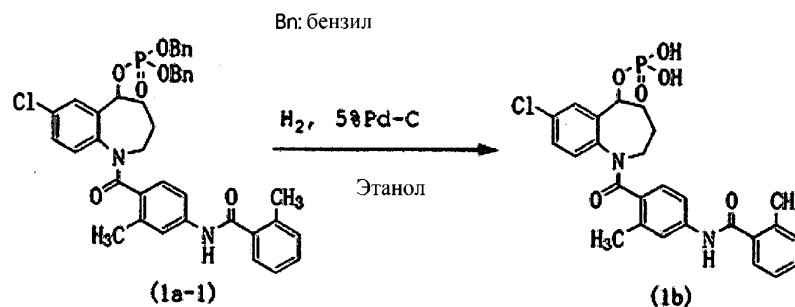
Соединение (1) и его динатриевую соль получали в соответствии со способом, описанным в примерах (в частности, примеры 1, 3 и 9) PTL 1 (WO 2007/074915). Соль динатрия использовали в качестве соединения А в следующем анализе. В частности, получение проводили следующим образом. В описании приведенного ниже конкретного способа получения, соединение (1b) соответствует соединению (1), и динатриевая соль соединения (1b) соответствует соединению А.

Вн: бензил, i-Pro: изопропил



1,0 г толваптана и 460 мг 1H-тетразола растворяли в 30 мл метиленхлорида; и к этому раствору капельно добавляли 1,2 г дибензилдиизопропилфосфорамидита при перемешивании при комнатной температуре с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 2 ч.

Полученную реакционную смесь охлаждали до -40°C и к ней капельно добавляли 920 мг метахлорпербензойной кислоты в метиленхлориде (6 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и при 0°C в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь промывали водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем сушили над безводным сульфатом натрия. Объединенную реакционную смесь фильтровали и концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: н-гексан:этилацетат=1:1) с получением 1,5 г соединения (1a-1) в аморфной форме (выход: 97,2%).



5,3 г соединения (1a-1) растворяли в 100 мл этанола. С использованием 2 г 5% палладия на угле в качестве катализатора, раствор подвергали каталитическому восстановлению при обычной температуре при обычном давлении в течение 10 мин. Катализатор удаляли из раствора фильтрацией и полученный фильтрат концентрировали (4,2 г). Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси метанол-вода. Кристаллы собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении (пентоксид дифосфора) с получением 3,5 г соединения (1b) в виде белого порошка (выход: 88,5%).

Кроме того, 1,0 мл 1N водного раствора гидроксида натрия добавляли при охлаждении льдом в раствор 276 мг (0,52 ммоль) соединения (1b) в метаноле (2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывали из смеси ацетон-вода с получением 221 мг соли динатрия соединения (1b) в виде белого порошка.

Кроме того, в соответствии со способом, описанным в примерах PTL 1, получали соль кальция, соль магния и соль цинка соединения (1). Стабильность этих солей металлов в твердом состоянии анализировали. Динатриевую соль (т.е. соединение А), соль кальция, соль магния и соль цинка имели значительно повышенную стабильность по сравнению с соединением (1). Кроме того, анализировали растворимость в воде. Динатриевую соль (т.е. соединение А) имела превосходную растворимость в воде по сравнению с соединением (1), солью кальция, солью магния и солью цинка, как показано в таблице ниже; динатриевая соль была пригодной в качестве лекарственного вещества для водных инъекционных составов.

Таблица 1
Растворимость в воде соединения (1) и солей металлов соединения (1) (% мас./об.)

	Соединение (1)	Соль динатрия	Соль кальция	Соль магния	Соль цинка
Растворимость	0,14	4 масс./об.%	0,12	0,14	0,003
	масс./об.%	или более	масс./об.%	масс./об.%	масс./об.%

Стабильность фосфатной сложноэфирной связи в соединении (1) при стерилизационной обработке паром высокого давления.

Получали водные растворы, содержавшие соединение (1), в концентрации 0,1% мас./об. и анализировали стабильность водных растворов при стерилизации высокого давления (121°C, 20 мин). Водные растворы получали с использованием 100 мМ натрий-фосфатного буфера или 100 мМ буфера Tris. pH водных растворов, полученных с использованием каждого из буферов, доводили с использованием гидроксида натрия для получения растворов с различными значениями pH. После обработки чистоту соединения (1) и количество продуцированного толваптана определяли посредством способа нормализации площади ВЭЖХ.

На фиг. 1 представлены конкретные результаты. Результаты показали, что фосфатная сложноэфирная связь в соединении (1) гидролизывалась посредством стерилизации паром высокого давления и толваптан образовывался в качестве преципитата. Результаты также показали, что использование фосфатно-натриевого буфера, имеющего pH 7,5 или более, эффективно подавляло гидролиз, и фосфатная сложноэфирная связь в соединении (1) была в высокой степени стабильной.

Анализ 1. Стабильность лиофилизированного состава соединения (1).

Получали водные растворы, содержавшие соединение (1) (0,1% мас./об.), маннит (4% мас./об.) и гидроксид натрия (достаточное количество) (pH 7, 7,5, 8, 8,5 или 9) с использованием 20 мМ буфера на основе гидрофосфата натрия.

Каждый из водных растворов помещали в 2-мл стеклянный флакон и замораживали до температуры -40°C или ниже. После этого давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли в ходе лиофилизации, получая, таким образом, лиофилизированные композиции. Полученные продукты хранили при 40°C в течение 3 месяцев или при 60°C в течение 1 месяца; а затем восстанавливали тем же количеством воды, которое было удалено посредством лиофилизации, возвращая продукты обратно в водные растворы. Количество образовавшихся общих продуктов деградации или толваптана (%) в каждом из полученных водных растворов определяли способом нормализации площади ВЭЖХ.

Результаты представлены на фиг. 2. В лиофилизированных композициях, полученных с использо-

ванием растворов с рН, превышающим 8, соединение (1) было относительно стабильным даже в ходе хранения при 60°C. Однако в лиофилизированных композициях, которые содержали маннит, толваптан образовывался после хранения при 60°C в течение 1 месяца, даже несмотря на то, что эти композиции были получены с использованием растворов с высоким рН; т.е. образовывалось 1,45% толваптана, когда использовали раствор, имеющий рН 8,5, и образовывалось 0,9% толваптана, когда использовался раствор, имеющий рН 9, таким образом, демонстрируя недостаточный эффект стабилизации.

Анализ 2. Стабильность лиофилизированного состава соединения (1).

Леофилизированные композиции получали аналогично тому, как в разделе "Анализ 1. Стабильность лиофилизированного состава соединения (1)" выше с использованием добавок, отличных от маннита, т.е. NaCl, сорбита, сахарозы, мальтозы, трегалозы или лактозы. В данном случае рН водных растворов перед получением лиофилизированных композиций доводили до 8,5. Однако для лактозы рН водного раствора перед получением лиофилизированной композиции доводили до 9,0 посредством 24 мМ натрий-гидрокарбонатного буфера.

После хранения полученных лиофилизированных композиций при 60°C в течение 1 месяца количество продуцированного толваптана определяли посредством способа нормализации площади ВЭЖХ и анализировали стабильность соединения (1) в каждой композиции. Результаты представлены в табл. 2. Результаты подтвердили, что добавление дисахарида (сахароза, мальтоза, трегалоза или лактоза) значительно уменьшало количество образовавшегося толваптана по сравнению с тем, когда добавляли хлорид натрия или маннит. Снижение было особенно выраженным в случае сахарозы, мальтозы и лактозы. Кроме того, после хранения водных растворов при 60°C в течение 1 недели перед получением лиофилизированных композиций анализировали стабильность соединения (1) в каждой композиции. Результаты представлены в табл. 3. Результаты подтвердили, что использование мальтозы или лактозы увеличивало количество образовавшегося толваптана (%).

Описанные выше результаты показали, что использование дисахарида для получения лиофилизированных композиций (т.е. для получения композиций водного раствора для получения лиофилизированных композиций) значительно повышало стабильность пролекарства толваптана (соединение (1)) в лиофилизированных композициях, и, кроме того, что использование сахарозы значительно повышало стабильность пролекарства толваптана (соединение (1)), даже в состоянии композиции водного раствора, который не был лиофилизирован. Таким образом, результаты показали, что добавление сахарозы достигало довольно примечательного эффекта стабилизации в лиофилизированных продуктах и в состоянии водного раствора.

Таблица 2

Количество толваптана (%), образовавшегося после хранения лиофилизированных композиций при 60°C в течение 1 месяца

	Количество образовавшегося толваптана (%)
0,9% хлорид натрия	5,91
4% маннит	1,45
4% сахароза	0,13
4% мальтоза	0,13
4% трегалоза	0,19
7,5% лактоза (рН 9,0)	Ниже предела обнаружения

Таблица 3

Количество толваптана (%), образовавшегося после хранения водных растворов перед получением лиофилизированных композиций при 60°C в течение 1 месяца

	Количество образовавшегося толваптана (%)
4% сахароза	0,24
4% мальтоза	2,03
4% трегалоза	0,33
7,5% лактоза (рН 9,0)	1,12

Анализ 1. Стабильность лиофилизированного состава соединения А.

Водные растворы с рН 7,5, 8, 8,5 или 9 получали аналогично тому, как в разделе "Анализ 2. Стабильность лиофилизированного состава соединения (1)" выше, за исключением того, что использовали соединение А в концентрации 0,541% мас./об. и сахарозу в концентрации 7,5% мас./об. Полученные вод-

ные растворы лиофилизировали с получением лиофилизированных композиций. Лиофилизированные композиции хранили при 60°C в течение 1 месяца. После этого определяли количество образовавшегося толваптана (%) посредством способа нормализации площади ВЭЖХ. Количество образовавшегося толваптана составляло 0,22%, когда значение рН составляло 7,5, 0,10%, когда значение рН составляло 8, 0,07%, когда значение рН составляло 8,5, и ниже предела обнаружения, когда значение рН составляло 9; все из них продемонстрировали превосходную стабильность.

Анализ 2. Стабильность лиофилизированного состава соединения А.

Водный раствор с рН 8,5 получали аналогично тому, как в разделе "Анализ 1. Стабильность лиофилизированного состава соединения А" выше, с использованием фосфата калия вместо фосфата натрия в качестве буферного вещества. Кроме того, получали лиофилизированную композицию для анализа стабильности соединения А в лиофилизированной композиции (после хранения при 60°C в течение 1 месяца). Количество продуцированного толваптана (%) составляло 0,07%, что было равно количеству, когда использовали фосфат натрия.

Водные растворы с рН 8,0 получали аналогично тому, как в разделе "Анализ 1. Стабильность лиофилизированного состава соединения А" выше, так что концентрация сахарозы составляла 1, 2, 4 или 7,5%. Кроме того, лиофилизированные композиции получали для анализа стабильности соединения А в лиофилизированных композициях (после хранения при 60°C в течение 1 месяца). Количество образовавшегося толваптана (%) составляло 0,25%, когда концентрация сахарозы составляла 1%, 0,12%, когда концентрация сахарозы составляла 2%, 0,08%, когда концентрация сахарозы составляла 4%, и 0,10%, когда концентрация сахарозы составляла 7,5%. Таким образом, стабильность соединения А, проанализированного в данном исследовании, была превосходной во всех случаях; и эти результаты показали, что водные растворы, содержавшие сахарозу концентрации, в частности, превышающей 1%, демонстрировали более превосходную стабильность. Однако, когда лиофилизированные композиции с концентрацией сахарозы 4% или 7,5% восстанавливали водой и возвращали в водные растворы, наблюдалось пенообразование и небольшая мутность; было необходимо позволить составам стоять до завершения дегазирования, и цвет возвращался к прозрачному. Хотя это не вызывает проблемы при введении, считалось предпочтительным, чтобы концентрация сахарозы в водном растворе составляла менее 4%, с точки зрения отсутствия мутности, вызываемой пенообразованием.

В дополнение к водному раствору, содержавшему фосфат натрия в концентрации 20 мМ и имевшему рН 8,5, также получали водные растворы, содержавшие фосфат натрия в концентрации 10 мМ или 50 мМ, аналогично тому, как в разделе "Анализ 1. Стабильность лиофилизированного состава соединения А" выше. Кроме того, лиофилизированные композиции получали для анализа стабильности соединения А в лиофилизированных композициях (после хранения при 60°C в течение 1 месяца или при 40°C в течение 3 месяцев). После этого анализировали рН в момент восстановления водой. Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 4

Фосфат натрия	рН при 60°C	рН при 40°C
	Через 1 месяц	Через 3 месяца
10 мМ	8,24	8,16
20 мМ	8,34	8,24
50 мМ	8,36	8,30

Результаты показали, что не наблюдалось значительного изменения рН по сравнению с изменением до хранения.

Кроме того, анализировали стабильность соединения А в лиофилизированных композициях (после хранения при 60°C в течение 1 месяца). Количество образовавшегося толваптана (%) составляло 0,07%, когда концентрация составляла 10 мМ, 0,07%, когда концентрация составляла 20 мМ, и ниже предела обнаружения, когда концентрация составляла 50 мМ. Стабильность была превосходной во всех случаях.

Пример композиции 1.

В таблицах ниже представлены примеры составов, содержащих соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций; рН доводили до 8,5 посредством гидроксида натрия; и получали водные растворы композиций, представленных в таблице 5. Водные растворы композиций, представленных в табл. 5, подвергали асептической фильтрации и 5,21 мл раствора примера состава 1 и 20,66 мл раствора примера состава 2 помещали в стерилизованные флаконы, соответственно. После замораживания до температуры -40°C или ниже давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли путем установки температуры полки на -10°C. После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры полки на 30°C, таким образом, получая асептические лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 6. После хранения при 40°C/75% RH (относительная влажность) в течение 6 месяцев или при 25°C/60% RH в течение 36 месяцев анализировали стабильность соединения А в лиофилизированной композиции примера состава 1. В соответствии с результатами способа нормализации площади ВЭЖХ, количество обра-

зовавшегося толваптана было ниже предела обнаружения; соединение А было чрезвычайно стабильным даже после длительного хранения. В случае примера состава 1 добавляли воду для инъекций и в случае примера состава 2 добавляли 20 мл воды для инъекций для достижения восстановления. Таким образом, получали пример раствора состава 1 и пример раствора состава 2, представленный в табл. 5, в которых нерастворимые посторонние вещества и нерастворимый материал в форме частиц находились в диапазоне, указанном в фармакопее Японии, даже после длительного хранения.

Таблица 5

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 1 (раствор)	Пример состава 2 (раствор)
Соединение А	5,00	25,52
Сахароза	48,00	20,00
Гидрат гидрофосфата натрия	18,00	18,00
Дигидрофосфат натрия	0,30	0,30
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5	
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл	

Таблица 6

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 1	Пример состава 2
Соединение А	26,05	527,24
Сахароза	250,08	413,20
Гидрат гидрофосфата натрия	93,78	371,88
Дигидрофосфат натрия	1,563	6,20
Гидроксид натрия	Достаточное количество	

Пример композиции 2.

В приведенных ниже таблицах представлены примеры композиций составов, содержащих соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрат гидрофосфата натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций, рН доводили до 8,5 гидроксидом натрия, и получали водные растворы композиций, представленных в табл. 7. После асептической фильтрации от 2,63 мл до 2,64 мл водных растворов композиций, представленных в табл. 7, помещали в стерилизованные флаконы. После замораживания до температуры -40°C или ниже, давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли, устанавливая температуру полки на -20°C . После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры на 30°C , таким образом, получая асептические лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 8. После хранения при $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ в течение 6 месяцев или при $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ в течение 18 месяцев анализировали стабильность соединения А в лиофилизированных композициях примеров составов 3, 4, 5 и 6 табл. 5. Количества образовавшегося толваптана во всех случаях были ниже предела обнаружения; соединение А было чрезвычайно стабильным даже после длительного хранения. К лиофилизированным композициям, представленным в табл. 7, добавляли воду для инъекций (2,5 мл). Затем получали примеры растворов составов 3, 4, 5 и 6, как показано в табл. 7, в которых нерастворимые посторонние вещества и нерастворимый материал в форме частиц находились в диапазоне, указанном в фармакопее Японии, даже после длительного хранения.

Таблица 7

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 3 (раствор)	Пример состава 4 (раствор)	Пример состава 5 (раствор)	Пример состава 6 (раствор)
Соединение А	1,00	2,00	4,00	8,00
Сахароза	70,10	68,40	65,10	58,50
Гидрат гидрофосфата натрия	9,00	9,00	9,00	9,00
Дигидрофосфат натрия	0,15	0,15	0,15	0,15
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5			
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл			

Таблица 8

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 3	Пример состава 4	Пример состава 5	Пример состава 6
Соединение А	2,64	5,28	10,56	21,04
Сахароза	185,06	180,58	171,86	153,86
Гидрат гидрофосфата натрия	23,76	23,76	23,76	23,67
Дигидрофосфат натрия	0,40	0,40	0,40	0,39
Гидроксид натрия	Достаточное количество			

Пример композиции 3.

В таблицах ниже представлены примеры композиций составов, содержавших соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрат гидрофосфата натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций; рН доводили до 8,5 гидроксидом натрия; и получали водные растворы композиций, представленных в табл. 9. Кроме того, после асептической фильтрации, 2 мл водных растворов композиций, представленных в табл. 9, помещали во флаконы. После замораживания до температуры -40°C или ниже давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли, устанавливая температуру полки на -20°C. После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры на 30°C, таким образом получая лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 10. После хранения при 50°C в течение 4 недель анализировали стабильность соединения А в лиофилизированных композициях примеров составов 7, 8 и 9, представленных в табл. 10. Количество образовавшегося толваптана составляло 1,2% в примере состава 7 (сравнительный пример) и было ниже предела обнаружения в примерах составов 8 и 9. Пятьдесят мл солевого раствора добавляли к лиофилизированным композициям, представленным в табл. 10, после хранения при 50°C в течение 4 недель для достижения восстановления. Хотя нерастворимый материал в форме частиц в примере состава 7 (сравнительный пример) превышал количество, указанное в фармакопее Японии, количество в примерах составов 8 и 9 находилось в пределах диапазона, указанного в фармакопее Японии. Таким образом, в данном случае был также подтвержден эффект добавления сахарозы на состав толваптана и нерастворимый материал в форме частиц.

Таблица 9

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 7 (раствор) (Сравнительный пример)	Пример состава 8 (раствор)	Пример состава 9 (раствор)
Соединение А	4,00	4,00	4,00
Сахароза	0	20,00	40,00
Гидрат гидрофосфата натрия	9,00	9,00	9,00
Дигидрофосфат натрия	0,15	0,15	0,15
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5		
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл		

Таблица 10

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 7 (раствор) (Сравнительный пример)	Пример состава 8 (раствор)	Пример состава 9 (раствор)
Соединение А	8,00	8,00	8,00
Сахароза	0	40,00	80,00
Гидрат гидрофосфата натрия	18,00	18,00	18,00
Дигидрофосфат натрия	0,3	0,3	0,3
Гидроксид натрия	Достаточное количество		

Пример композиции 4.

В таблицах ниже представлены примеры композиций составов, содержащих соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрат гидрофосфата натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций; рН доводили до 8,5 гидроксидом натрия и получали водные растворы композиций, представленных в табл. 11. После асептической фильтрации во флаконы помещали 2 мл водных растворов композиций, представленных в табл. 11. После замораживания до температуры -40°C или ниже давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли, устанавливая температуру полки на -20°C . После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры на 30°C , таким образом получая лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 12. После хранения при 50°C в течение 4 недель анализировали стабильность соединения А в лиофилизированных композициях примеров составов 10, 11, 12 и 13, представленных в табл. 12. Количество образовавшегося толваптана было ниже предела обнаружения во всех примерах составов. К лиофилизированным композициям, представленным в табл. 12, добавляли пятьдесят мл солевого раствора после хранения при 50°C в течение 4 недель для обеспечения восстановления, таким образом, получая растворы составов, в которых нерастворимые посторонние вещества и нерастворимый материал в форме частиц были в пределах диапазона, указанного в фармакопее Японии.

Таблица 11

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 10 (раствор)	Пример состава 11 (раствор)	Пример состава 12 (раствор)	Пример состава 13 (раствор)
Соединение А	2,00	2,00	2,00	2,00
Сахароза	10,00	20,00	30,00	40,00
Гидрат гидрофосфата натрия	9,00	9,0	9,0	9,0
Дигидрофосфат натрия	0,15	0,15	0,15	0,15
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5			
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл			

Таблица 12

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 10	Пример состава 11	Пример состава 12	Пример состава 13
Соединение А	4,00	4,00	4,00	4,00
Сахароза	20,00	40,00	60,00	80,00
Гидрат гидрофосфата натрия	18,00	18,00	18,00	18,00
Дигидрофосфат натрия	0,3	0,3	0,3	0,3
Гидроксид натрия	Достаточное количество			

Пример композиции 5.

В таблицах ниже представлены примеры композиций составов, содержащих соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрат гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций; рН доводили до 8,5 гидроксидом натрия; и получали водные растворы композиций, представленных в табл. 13. После асептической фильтрации, 2 мл водных растворов композиций, представленных в табл. 13, помещали во флаконы. После замораживания до температуры -40°C или ниже давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли, устанавливая температуру полки на -20°C. После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры на 30°C, таким образом получая лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 14. После хранения при 50°C в течение 4 недель анализировали стабильность соединения А в лиофилизированных композициях примеров составов 14, 15, 16 и 17, представленных в табл. 14. Количество образовавшегося толваптана было ниже предела обнаружения во всех примерах составов. 50 мл солевого раствора добавляли к лиофилизированным композициям, представленным в табл. 14, после хранения при 50°C в течение 4 для обеспечения восстановления, таким образом, получая растворы составов, в которых нерастворимые чужеродные вещества и нерастворимый материал в форме частиц были в пределах диапазона, указанного в фармакопее Японии.

Таблица 13

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 14 (раствор)	Пример состава 15 (раствор)	Пример состава 16 (раствор)	Пример состава 17 (раствор)
Соединение А	8,00	8,00	8,00	8,00
Сахароза	10,00	20,00	30,00	40,00
Гидрат гидрофосфата натрия	9,00	9,0	9,0	9,0
Дигидрофосфат натрия	0,15	0,15	0,15	0,15
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5			
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл			

Таблица 14

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 14	Пример состава 15	Пример состава 16	Пример состава 17
Соединение А	16,00	16,00	16,00	16,00
Сахароза	20,00	40,00	60,00	80,00
Гидрат гидрофосфата натрия	18,00	18,00	18,00	18,00
Дигидрофосфат натрия	0,3	0,3	0,3	0,3
Гидроксид натрия	Достаточное количество			

Пример композиции 6.

В таблицах ниже представлены примеры композиций составов, содержащих соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрат гидрофосфата натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций; рН доводили до 8,5 гидроксидом натрия и получали водные растворы композиций, представленных в табл. 15. После асептической фильтрации 2,04 мл водных растворов композиций, представленных в табл. 15, помещали во флаконы. После замораживания до температуры -40°C или ниже давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли, устанавливая температуру полки на -20°C. После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры на 30°C, таким образом получая лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 16. Лиофилизированные композиции, приведенные в табл. 16, растворяли в 50 мл физиологического солевого раствора или раствора глюкозы для инъекций, таким образом, получая инъекционные растворы соединения А для инфузии.

Таблица 15

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 8 (раствор)	Пример состава 15 (раствор)
Соединение А	4,00	8,00
Сахароза	20,00	20,00
Гидрат гидрофосфата натрия	9,00	9,00
Дигидрофосфат натрия	0,15	0,15
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5	
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл	

Таблица 16

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 18	Пример состава 19
Соединение А	8,16	16,32
Сахароза	40,80	40,80
Гидрат гидрофосфата натрия	18,36	18,36
Дигидрофосфат натрия	0,306	0,306
Гидроксид натрия	Достаточное количество	

Пример композиции 7.

В таблицах ниже представлены примеры композиций составов, содержащих соединение А. Соединение А, очищенный белый сахар (сахароза), гидрат гидрофосфата натрия и дигидрофосфат натрия растворяли в воде для инъекций; рН доводили до 8,5 гидроксидом натрия или фосфорной кислотой и получали водные растворы композиций, представленных в табл. 17. После асептической фильтрации 2,14 мл водных растворов композиций, представленных в табл. 17, помещали во флаконы. После замораживания до температуры -40°C или ниже давление во флаконах снижали до вакуума и воду удаляли, устанавливая температуру полки на -10°C . После этого остаточную воду удаляли путем установки температуры на 40°C , таким образом, получая лиофилизированные композиции, имеющие состав, представленный в табл. 18. Лиофилизированные композиции, представленные в табл. 18, растворяли в 50 мл физиологического солевого раствора или инъекционного раствора глюкозы, таким образом, получая инъекционные растворы соединения А для инфузии.

Таблица 17

Пример состава композиции водного раствора соединения А (мг/мл)

	Пример состава 8 (раствор)	Пример состава 15 (раствор)
Соединение А	4,00	8,00
Сахароза	20,00	20,00
Гидрат гидрофосфата натрия	9,00	9,00
Дигидрофосфат натрия	0,15	0,15
Гидроксид натрия	Достаточное количество до рН 8,5	
Фосфорная кислота	Достаточное количество до рН 8,5	
Вода для инъекций	Достаточное количество до 1,00 мл	

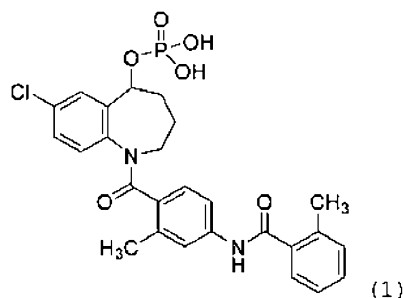
Таблица 18

Пример состава лиофилизированной композиции соединения А (мг/флакон)

	Пример состава 20	Пример состава 21
Соединение А	8,56	17,12
Сахароза	42,80	42,80
Гидрат гидрофосфата натрия	19,26	19,26
Дигидрофосфат натрия	0,321	0,321
Гидроксид натрия	Достаточное количество	
Фосфорная кислота	Достаточное количество	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой (1):



или его соль металла и дисахарид,

где дисахарид представляет собой дисахарид, в котором по меньшей мере один из двух сахаридов, составляющих дисахарид, представляет собой глюкозу, и

где дисахарид присутствует в количестве от 0,5 до 70 мас.ч. в расчете на мас.ч. соединения, представленного формулой (1), или его соли металла.

2. Лиофилизированная композиция по п.1, где соль металла представляет собой динатриевую соль.

3. Лиофилизированная композиция по п.1 или 2, где дисахарид является по меньшей мере одним представителем, выбранным из группы, состоящей из сахарозы, мальтозы, лактозы и трегалозы.

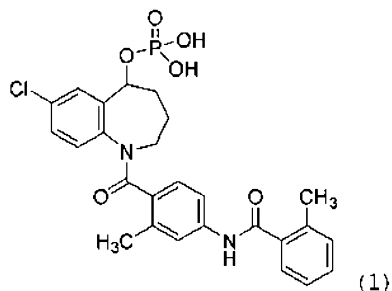
4. Лиофилизированная композиция по любому из пп.1-3, где общее количество соединения, представленного формулой (1), или его соли металла и дисахарида составляет 65% по массе или более от всей композиции.

5. Лиофилизированная композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая буферное вещество.

6. Лиофилизированная композиция по п.5, где буферное вещество представляет собой фосфатное буферное вещество.

7. Лиофилизированная композиция по любому из пп.1-6, где композиция предназначена для транс-васкулярного введения после растворения в воде, так чтобы получить композицию водного раствора, имеющую рН от 7 до 9.

8. Фармацевтическая композиция водного раствора, содержащая соединение, представленное формулой (1):



или его соль и дисахарид и имеющая рН от 7 до 9,

где дисахарид представляет собой дисахарид, в котором по меньшей мере один из двух сахаридов, составляющих дисахарид, представляет собой глюкозу, и

где дисахарид присутствует в количестве от 0,5 до 70 мас.ч. в расчете на мас.ч. соединения, представленного формулой (1), или его соли металла.

9. Композиция водного раствора по п.8, где соль металла представляет собой динатриевую соль.

10. Композиция водного раствора по п.8 или 9, где дисахарид является по меньшей мере одним представителем, выбранным из группы, состоящей из сахарозы, мальтозы, лактозы и трегалозы.

11. Композиция водного раствора по любому из пп.8-10, где дисахарид присутствует в концентрации от 1 до 8% мас./об.

12. Композиция водного раствора по любому из пп.8-11, дополнительно содержащая буферное вещество.

13. Композиция водного раствора по п.12, где буферное вещество представляет собой фосфатное буферное вещество.

14. Композиция водного раствора по любому из пп.8-13, где композиция предназначена для транс-васкулярного введения.

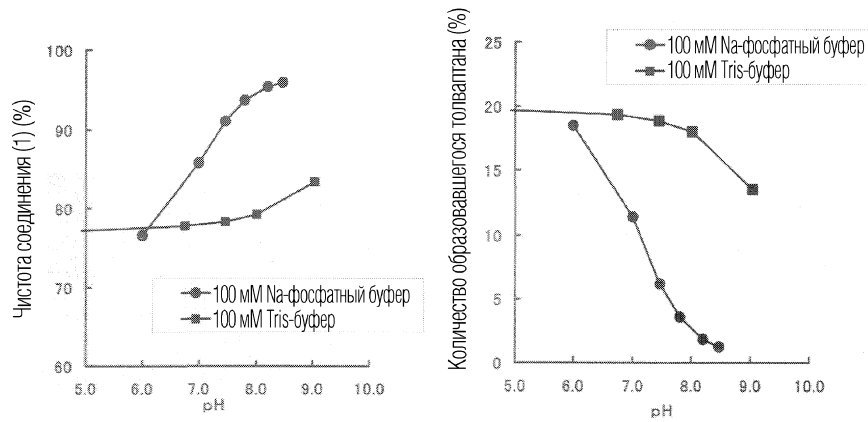
15. Композиция по любому из пп.1-14, которая является стерилизованной.

16. Применение композиции водного раствора по любому из пп.8-14 для получения лиофилизиро-

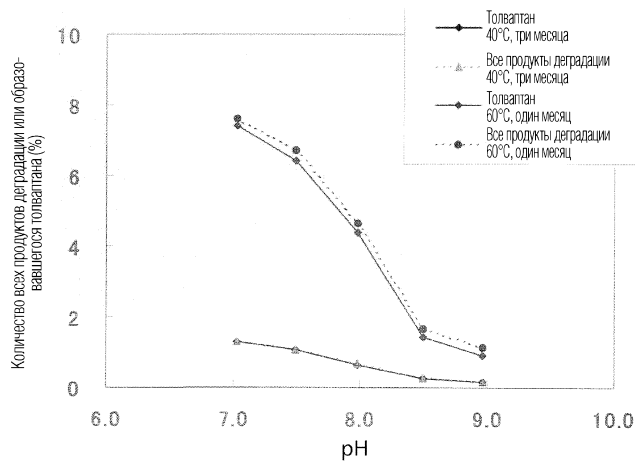
ванной композиции по любому из пп.1-7.

17. Применение лиофилизированной композиции по любому из пп.1-7 для получения композиции водного раствора по любому из пп.8-14.

18. Применение по п.16 или 17, где композиция является стерилизованной.



Фиг. 1



Фиг. 2

