

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490350 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.23

(22) Дата подачи заявки
2022.06.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) СОСТАВ КЛЕМИЗОЛА

(31) 63/227,778

(32) 2021.07.30

(33) US

(86) PCT/US2022/033283

(87) WO 2023/009228 2023.02.02

(71) Заявитель:
ЭПИДЖЕНИКС ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ли Хан-Джун (US)

(74) Представитель:
Сауганбаев А.У. (KZ)

(57) Жидкая фармацевтическая композиция для лечения эпилептического расстройства, содержащая клемизол HCl, растворитель, консервант и глицерин. Консервант и клемизол HCl стабильны при хранении. Консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата. Растворитель представляет собой цитратный буфер, и жидкая фармацевтическая композиция имеет pH от 4 до 5. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции путем растворения клемизола HCl, консерванта и эксципиентов по меньшей мере в одном из растворителя, солюбилизатора, или комбинированного раствора растворителя-солюбилизатора. Способ дополнительно включает добавление глицерина и доведение pH до 4-5. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, включает введение жидкой фармацевтической композиции.

A1

202490350

202490350

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580481EA/032

СОСТАВ КЛЕМИЗОЛА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее описание относится к пероральному составу клемизола HCl, который является растворимым и стабильным в течение времени, и к способам приготовления таких пероральных составов клемизола HCl.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Клемизол HCl представляет собой гидрохлорид клемизола, антагониста гистаминовых рецепторов первого поколения (H1), класса лекарственных средств, обладающих противоаллергической активностью. Но клемизол также действует как противоэпилептический агент, подавляя поведенческую и электрографическую судорожную активность. Считается, что эта противосудорожная активность частично регулируется ролью клемизола в модуляции передачи сигналов рецептора серотонина (5-HT).

[0003] Также было показано, что передача сигналов рецептора серотонина (5-HT) играет роль в противосудорожной активности, включая синдром Драве, который представляет собой тяжелый синдром детской эпилепсии с ранним началом судорог, тяжелыми когнитивными дефектами, задержкой речи и задержкой моторного развития. Ослабления судорожной активности можно добиться с помощью определенных методов лечения, но по-прежнему необходимо широко распространенное и эффективное лечение.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте, изобретение относится к жидкому фармацевтическому составу, содержащему, состоящему по существу или состоящему из клемизола HCl, растворителя, консерванта, глицерина, ароматизатора, подсластителя и солюбилизатора. В одном аспекте, состав клемизола HCl является стабильным и сохраняет свою растворимость в течение, по меньшей мере, определенных предписанных периодов времени. Клемизол HCl имеет растворимость в растворе 1-30 мг/мл. В одном аспекте, изобретение относится к жидкому фармацевтическому составу, имеющему значение pH 4,5, содержащему, состоящему по существу или состоящему из клемизола HCl, цитратного буфера с pH 4,5, глицерина, подсластителя, ароматизатора, солюбилизатора (полиэтиленгликоля (ПЭГ)-400) и консерванта (метилпарагидроксибензоата и этилпарагидроксибензоата). В одном аспекте, клемизол HCl и консервант стабильны до 36 месяцев.

В одном аспекте, изобретение относится к способу получения жидкого фармацевтического состава клемизола HCl, включающему, состоящему по существу из или состоящему из растворения по меньшей мере одного консерванта в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя, солюбилизатора или комбинированного раствора растворитель-солюбилизатор; растворение клемизола HCl в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя, солюбилизатора или

комбинированного раствора растворитель-солюбилизатор; растворение множества эксципиентов в растворе, содержащем по меньшей мере один растворитель, солюбилизатор или комбинированный раствор растворитель-солюбилизатор; добавление глицерина; и регулирование pH таким образом, чтобы конечная концентрация клемизола HCl в жидкой фармацевтической композиции находилась в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл, и состав был растворимым и стабильным в течение времени. В одном аспекте, клемизол HCl и консервант стабильны до 36 месяцев. В одном аспекте, изобретение относится к способу получения жидкого фармацевтического состава клемизола HCl, включающему, состоящему по существу или состоящему из дозирования ПЭГ400 в химический стакан, добавления этилпарагидроксибензоата, добавления метилпарагидроксибензоата (обеспечивая полное растворение первого консерванта перед добавлением второго консерванта), добавление цитратного буфера с pH 4,5 во второй стакан, добавление клемизола HCl во второй стакан, содержащий буфер, и перемешивание до полного растворения, добавление солюбилизатора, содержащего консерванты, во второй стакан, содержащий буфер и клемизол HCl, при перемешивании, добавление подсластителя, добавление ароматизатора после полного растворения подсластителя, добавление глицерина и обеспечение гомогенности смеси, измерение pH и доведение pH до $4,5 \pm 0,5$ и доведение до объема.

[0005] В одном аспекте, изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего эпилептическим нарушением, включающему введение жидкого фармацевтического состава, содержащего клемизол HCl. В одном аспекте, состав имеет диапазон концентраций клемизола HCl от 1 мг/мл до 30 мг/мл. В одном аспекте, жидкий фармацевтический состав клемизола HCl получают способом, включающим, состоящим по существу или состоящим из растворения по меньшей мере одного консерванта в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя, солюбилизатора или комбинированного раствора растворитель-солюбилизатор; растворения клемизола HCl в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя, солюбилизатора или комбинированного раствора растворитель-солюбилизатор; растворения множества эксципиентов в растворе, содержащем по меньшей мере один растворитель, солюбилизатор или комбинированный раствор растворитель-солюбилизатор; добавления глицерина; и регулирования pH. В одном аспекте, эпилептическое нарушение может представлять собой синдром Драве, доброкачественную детскую эпилепсию с центрально-височными пиками, лобную эпилепсию, инфантильные спазмы, ювенильную миоклоническую эпилепсию (JME), ювенильную абсанс-эпилепсию, детскую абсанс-эпилепсию (например, пикнолепсию), фебрильные судороги, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (SMEI), доброкачественные неонатальные семейные трансформации (BNFC), синдром Веста, синдром Отахара, ранние миоклонические энцефалопатии, миграционную фокальную эпилепсию, детские

эпилептические энцефалопатии, комплекс туберозного склероза (TSC), фокальную кортикальную дисплазию, лиссэнцефалию I типа, синдром Миллера-Дикера, синдром Ангельмана, синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсия при расстройствах аутистического спектра, субкортикальную лентовидную гетеротопию, синдром Уокера-Варбурга, болезнь Альцгеймера, посттравматическую эпилепсию, прогрессирующую миоклональную эпилепсию, рефлекторную эпилепсию, синдром Расмуссена, височную эпилепсию, лимбическую эпилепсию, эпилептический статус, абдоминальную эпилепсию, массивную двустороннюю миоклональную катамениальную эпилепсию, судорожное расстройство Джексона, болезнь Унферрихта-Лундборга или светочувствительную эпилепсию.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0006] Вариант осуществления включает жидкую фармацевтическую композицию. Жидкая фармацевтическая композиция может быть предназначена для лечения эпилепсии. В одном варианте осуществления, эпилептическое расстройство может представлять собой педиатрическое эпилептическое расстройство. В одном варианте осуществления, эпилептическое расстройство может представлять собой синдром Драве, доброкачественную детскую эпилепсию с центрально-височными пиками, лобную эпилепсию, инфантильные спазмы, ювенильную миоклоническую эпилепсию (JME), ювенильную абсанс-эпилепсию, детскую абсанс-эпилепсию (например, пикнолепсию), фебрильные судороги, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (SMEI), доброкачественные неонатальные семейные трансформации (BNFC), синдром Веста, синдром Отахара, ранние миоклонические энцефалопатии, миграционную фокальную эпилепсию, детские эпилептические энцефалопатии, комплекс туберозного склероза (TSC), фокальную кортикальную дисплазию, лиссэнцефалию I типа, синдром Миллера-Дикера, синдром Ангельмана, синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсию при расстройствах аутистического спектра, субкортикальную лентовидную гетеротопию, синдром Уокера-Варбурга, болезнь Альцгеймера, посттравматическую эпилепсию, прогрессирующую миоклональную эпилепсию, рефлекторную эпилепсию, синдром Расмуссена, височную эпилепсию, лимбическую эпилепсию, эпилептический статус, абдоминальную эпилепсию, массивную двустороннюю миоклональную катамениальную эпилепсию, судорожное расстройство Джексона, болезнь Унферрихта-Лундборга или светочувствительную эпилепсию. Жидкая фармацевтическая композиция может содержать состоять по существу или состоять из клемизола HCl, растворителя, консерванта и соразтворителя. Жидкая фармацевтическая композиция может иметь pH 4,5. Жидкая фармацевтическая композиция может иметь pH $4,5 \pm 0,5$.

[0007] Клемизол HCl может присутствовать в жидкой фармацевтической композиции в количестве 1 мг/мл, 1,125 мг/мл, 2,5 мг/мл, 5,0 мг/мл, 7,5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл или 30 мг/мл. В одном варианте осуществления, клемизол HCl может присутствовать в концентрации от 1 мг/мл до 2,5 мг/мл, от 2,5 мг/мл до 5,0 мг/мл,

от 5,0 мг/мл до 7,5 мг/мл, от 7,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 10 мг/мл до 15 мг/мл, от 15 мг/мл до 20 мг/мл, от 20 мг/мл до 25 мг/мл, от 25 мг/мл до 30 мг/мл или в любом субдиапазоне между любыми из эти диапазонов концентраций. В одном варианте осуществления, клемизол HCl может присутствовать с шагом 0,5 мг/мл в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл (то есть, концентрация в жидкой фармацевтической композиции может составлять 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/ мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/ мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл, 29,5 мг/мл или 30 мг/мл). В одном варианте осуществления, клемизол HCl может присутствовать в концентрации от 1 мг/мл до 30 мг/мл или в субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл или 29,5 мг/мл, тогда как верхняя конечная точка поддиапазона может быть выбрана из 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл, 29,5 мг/мл или 30,0 мг/мл, где выбранная верхняя конечная точка выше, чем выбранная нижняя конечная точка. В одном варианте осуществления, клемизол HCl может присутствовать в концентрации 5,0 мг/мл, 10 мг/мл или 15 мг/мл. В одном варианте осуществления, клемизол HCl может присутствовать в концентрации 5,0 мг/мл.

[0008] Растворителем может быть кислотный раствор. Растворитель может содержать, состоять по существу или состоять из цитратного буфера, имеющего кислый pH, или 0,1 М раствора HCl. В одном варианте осуществления, растворитель может представлять собой цитратный буфер, имеющий pH 4,5. В одном варианте осуществления, цитратный буфер может иметь pH $4,5 \pm 0,5$. В одном варианте осуществления, растворитель может содержать, состоять по существу из или состоять из соразтворителя.

[0009] Растворимость клемизола HCl в растворителе и/или растворе растворитель-

соразтворитель может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворителе и/или растворе растворитель-соразтворитель может быть выбрана от 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл до 5,0 мг/мл, от 5,0 мг/мл до 7,5 мг/мл, от 7,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 10 мг/мл до 15 мг/мл, от 15 мг/мл до 20 мг/мл, от 20 мг/мл до 25 мг/мл, от 25 мг/мл до 30 мг/мл или любой субдиапазон между любым из этих диапазонов концентраций. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворителе и/или растворе растворитель-соразтворитель может иметь шаг 0,5 мг/мл в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл (то есть растворимость в растворителе и/или соразтворителе могут быть 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл, 29,5 мг/мл или 30 мг/мл). В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворителе и/или растворе растворитель-соразтворитель может находиться в пределах от 1 мг/мл до 30 мг/мл или в субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл или 29,5 мг/мл, тогда как верхняя конечная точка поддиапазона может быть выбрана из 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл, 29,5 мг/мл или 30 мг/мл, где выбранная верхняя конечная точка выше, чем выбранная нижняя конечная точка. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворителе и/или растворе растворитель-соразтворитель может составлять 5 мг/мл, 10 мг/мл или 15 мг/мл. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворителе и/или растворе растворитель-соразтворитель может составлять 5 мг/мл.

[0010] В одном варианте осуществления, соразтворитель может содержать,

состоять по существу или состоять из глицерина, Кремофора ELP, Кремофора RH40, Полисорбата 20, Полисорбата 80, токоферилполиэтиленгликольсукцината (TPGS), Солютола HS15, полиэтиленгликоля (ПЭГ)-400, пропиленгликоля, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, лаурилсульфата натрия (10% масс./масс. в воде) и докузата натрия (10% масс./масс. в воде) или любого другого совместимого соразтворителя, способного образовывать совместный раствор, имеющий растворимость, описанную в вышеупомянутом параграфе. В одном варианте осуществления, соразтворителем может быть глицерин.

[0011] В одном варианте осуществления, растворитель может представлять собой цитратный буфер, имеющий pH 4,5, и соразтворитель может представлять собой глицерин. В одном варианте осуществления, цитратный буфер может иметь pH $4,5 \pm 0,5$. В одном варианте осуществления, соотношение цитратного буфера с pH 4,5 к глицерину может находиться в диапазоне от 99% и 1%, соответственно, до 70% и 30%, соответственно. В одном варианте осуществления, соотношение цитратного буфера с pH 4,5 к глицерину может составлять, с шагом 0,5%, в диапазоне от 70% до 99% для цитратного буфера с pH 4,5 и от 1% до 30% для глицерина, соответственно. В одном варианте осуществления, соотношение цитратного буфера с pH 4,5 к глицерину может составлять 99% и 1%, 98,5% и 1,5%, 98% и 2%, 97,5% и 2,5%, 97% и 3%, 96,5% и 3,5%, 96% и 4%, 95,5% и 4,5%, 95% и 5%, 94,5% и 5,5%, 94% и 6%, 93,5% и 6,5%, 93% и 7%, 92,5% и 7,5%, 92% и 8%, 91,5% и 8,5%, 91% и 9%, 90,5% и 9,5%, 90% и 10%, 89,5% и 10,5%, 89% и 11%, 88,5% и 11,5%, 88% и 12%, 87,5% и 12,5%, 87% и 13%, 86,5% и 13,5%, 86% и 14%, 85,5% и 14,5%, 85% и 15%, 84,5% и 15,5%, 84% и 16%, 83,5% и 16,5%, 83% и 17%, 82,5% и 17,5%, 82% и 18%, 81,5% и 18,5%, 81% и 19%, 80,5% и 19,5%, 80% и 20%, 79,5% и 20,5%, 79% и 21%, 78,5% и 21,5%, 78% и 22%, 77,5% и 22,5%, 77% и 23%, 76,5% и 23,5%, 76% и 24%, 75,5% и 24,5%, 75% и 25%, 74,5% и 25,5%, 74% и 26%, 73,5% и 26,5%, 73% и 27%, 72,5% и 27,5%, 72% и 28%, 71,5% и 28,5%, 71% и 29%, 70,5% и 29,5% и 70% и 30%, соответственно. В одном варианте осуществления, соотношение цитратного буфера с pH 4,5 к глицерину может составлять 90% и 10%, соответственно; 80% и 20%, соответственно; или 70% и 30%, соответственно. В одном варианте осуществления, соотношение цитратного буфера с pH 4,5 к глицерину может составлять 80% и 20%, соответственно.

[0012] В одном варианте осуществления, вязкость раствора растворитель-глицерин такова, что поток раствора через экспериментальные шприцы для перорального дозирования представляет собой поток от умеренного непрерывного до непрерывного. Экспериментальные шприцы для перорального дозирования могут представлять собой Adelphi «Elm Tip», код 706100 и Adelphi Flat Tip, код 90500. В одном варианте осуществления, растворителем является цитратный буфер с pH 4,5.

[0013] В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворе цитратного буфера и глицерина с pH 4,5 может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола HCl в растворе

цитратного буфера и глицерина с рН 4,5 может составлять от 1 мг/мл до 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, от 2/5 мг/мл до 5,0 мг/мл, от 5,0 мг/мл до 7,5 мг/мл, от 7,5 мг/мл до 10 мг/мл, от 10 мг/мл до 15 мг/мл, от 15 мг/мл до 20 мг/мл, от 20 мг/мл до 25 мг/мл, от 25 мг/мл до 30 мг/мл или любой субдиапазон между любым из этих диапазонов концентраций. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола НСІ в растворе цитратного буфера и глицерина с рН 4,5 может составлять, с шагом 0,5 мг/мл, в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл (то есть растворимость в растворителе и/или соразтворителе может составлять 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл, 29,5 мг/мл или 30 мг/мл). В одном варианте осуществления, растворимость клемизола НСІ в растворе цитратного буфера и глицерина с рН 4,5 может составлять от 1 мг/мл до 30 мг/мл или находиться в субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл или 29,5 мг/мл, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1,5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 3 мг/мл, 3,5 мг/мл, 4 мг/мл, 4,5 мг/мл, 5 мг/мл, 5,5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 7,5 мг/мл, 8 мг/мл, 8,5 мг/мл, 9 мг/мл, 9,5 мг/мл, 10 мг/мл, 10,5 мг/мл, 11 мг/мл, 11,5 мг/мл, 12 мг/мл, 12,5 мг/мл, 13 мг/мл, 13,5 мг/мл, 14 мг/мл, 14,5 мг/мл, 15 мг/мл, 15,5 мг/мл, 16 мг/мл, 16,5 мг/мл, 17 мг/мл, 17,5 мг/мл, 18 мг/мл, 18,5 мг/мл, 19 мг/мл, 19,5 мг/мл, 20 мг/мл, 20,5 мг/мл, 21 мг/мл, 21,5 мг/мл, 22 мг/мл, 22,5 мг/мл, 23 мг/мл, 23,5 мг/мл, 24 мг/мл, 24,5 мг/мл, 25 мг/мл, 25,5 мг/мл, 26 мг/мл, 26,5 мг/мл, 27 мг/мл, 27,5 мг/мл, 28 мг/мл, 28,5 мг/мл, 29 мг/мл, 29,5 мг/мл или 30,0 мг/мл, где выбранная верхняя конечная точка выше, чем выбранная нижняя конечная точка. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола НСІ в растворе цитратного буфера и глицерина с рН 4,5 может составлять 5 мг/мл, 10 мг/мл или 15 мг/мл. В одном варианте осуществления, растворимость клемизола НСІ в растворе 80% цитратного буфера с рН 4,5 и 20% глицерина может составлять 5 мг/мл, 10 мг/мл или 15 мг/мл.

[0014] В одном варианте осуществления, никакой отдельный метаболит клемизола НСІ или родственный продукт разложения не должен превышать или может быть равен 0,5%, и общее количество всех метаболитов клемизола НСІ или родственных продуктов

разложения не может быть меньше или равно 3,0%. В одном варианте осуществления, увеличение содержания любого отдельного метаболита клемизола HCl или родственного продукта разложения с течением времени во время хранения было менее или равно 0,1% по сравнению с предыдущим моментом времени. Время и условия хранения описаны в настоящем документе.

[0015] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит консервант. В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит по меньшей мере одного из сорбата калия, метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата. В одном варианте осуществления, консервант представляет собой сорбат калия. В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из метилпарагидроксибензоата натрия или этилпарагидроксибензоата натрия. В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата. В одном варианте осуществления, консервант содержит метилпарагидроксибензоат и этилпарагидроксибензоат.

[0016] В одном варианте осуществления, консервант присутствует в фармацевтическом растворе в количестве 0,01-0,5% (масс./об.). В одном варианте осуществления, консервант может присутствовать в фармацевтическом растворе с шагом 0,01% в диапазоне 0,01-0,5% (масс./об.). В одном варианте осуществления, консервант может быть выбран из 0,01% (масс./об.), 0,02% (масс./об.), 0,03% (масс./об.), 0,04% (масс./об.), 0,05% (масс./об.), 0,06% (масс./об.), 0,07% (масс./об.), 0,08% (масс./об.), 0,09% (масс./об.), 0,1% (масс./об.), 0,11% (масс./об.), 0,12% (масс./об.), 0,13% (масс./об.), 0,14% (масс./об.), 0,15% (масс./об.), 0,16% (масс./об.), 0,17% (масс./об.), 0,18% (масс./об.), 0,19% (масс./об.), 0,2% (масс./об.), 0,21% (масс./об.), 0,22% (масс./об.), 0,23% (масс./об.), 0,24% (масс./об.), 0,25% (масс./об.), 0,26% (масс./об.), 0,27% (масс./об.), 0,28% (масс./об.), 0,29% (масс./об.), 0,30% (масс./об.), 0,31% (масс./об.), 0,32% (масс./об.), 0,33% (масс./об.), 0,34% (масс./об.), 0,35% (масс./об.), 0,36% (масс./об.), 0,37% (масс./об.), 0,38% (масс./об.), 0,39% (масс./об.), 0,4% (масс./об.), 0,41% (масс./об.), 0,42% (масс./об.), 0,43% (масс./об.), 0,44% (масс./об.), 0,45% (масс./об.), 0,46% (масс./об.), 0,47% (масс./об.), 0,48% (масс./об.), 0,49% (масс./об.) или 0,5% (масс./об.). В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата. В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из 0,2% (масс./об.) метилпарагидроксибензоата натрия или 0,02% (масс./об.) этилпарагидроксибензоата натрия. В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из 0,1% (масс./об.) метилпарагидроксибензоата натрия или 0,01% (масс./об.)

этилпарагидроксibenзоата натрия. В одном варианте осуществления, консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из 0,2% (масс./об.) метилпарагидроксibenзоата или 0,02% (масс./об.) этилпарагидроксibenзоата.

[0017] В одном варианте осуществления, консервант содержит сорбат калия. В одном варианте осуществления, сорбат калия присутствует в фармацевтической композиции в диапазоне от 0,1% до 0,3% (масс./об.). В одном варианте осуществления, сорбат калия может содержаться в фармацевтическом растворе, с шагом 0,01%, в диапазоне 0,1-0,3% (масс./об.). В одном варианте осуществления, консервант в фармацевтической композиции может быть выбран из 0,1% (масс./об.), 0,11% (масс./об.), 0,12% (масс./об.), 0,13% (масс./об.), 0,14% (масс./об.), 0,15% (масс./об.), 0,16% (масс./об.), 0,17% (масс./об.), 0,18% (масс./об.), 0,19% (масс./об.), 0,2% (масс./об.), 0,21% (масс./об.), 0,22% (масс./об.), 0,23% (масс./об.), 0,24% (масс./об.), 0,25% (масс./об.), 0,26% (масс./об.), 0,27% (масс./об.), 0,28% (масс./об.), 0,29% (масс./об.) или 0,30% (масс./об.). В одном варианте осуществления, сорбат калия присутствует в фармацевтической композиции в количестве 0,2% (масс./об.).

[0018] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами. В одном варианте осуществления, антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами включает, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из аскорбата натрия, аскорбиновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК) или TPGS. В одном варианте осуществления, антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами представляет собой аскорбиновую кислоту. В одном варианте осуществления, антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами представляет собой аскорбиновую кислоту и ЭДТК. В одном варианте осуществления, антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами представляет собой аскорбат натрия. В одном варианте осуществления, антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами представляет собой аскорбат натрия и ЭДТК. В одном варианте осуществления, антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами представляет собой TPGS.

[0019] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая, состоящая по существу из или состоящая из метилпарагидроксibenзоата натрия и этилпарагидроксibenзоата натрия, содержит солюбилизатор. В одном варианте осуществления, солюбилизатором может быть TPGS, PEG400 или сверхочищенный PEG400. В одном варианте осуществления, солюбилизатором может быть TPGS.

[0020] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая, состоящая по существу из или состоящая из метилпарагидроксibenзоата и этилпарагидроксibenзоата, содержит солюбилизатор. В одном варианте осуществления, солюбилизатором может быть TPGS, PEG400, сверхочищенный PEG400 или пропиленгликоль.

[0021] В одном варианте осуществления, консервант стабилен от 1 дня до 36 месяцев. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение 1 дня, 1

недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев, 36 месяцев или в субдиапазоне между любыми периодами времени, описанными в настоящем параграфе. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев или 35 месяцев, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что более 95% консерванта стабильно. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение по меньшей мере одного из следующих периодов: 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца или 36 месяцев.

[0022] В одном варианте осуществления, консервант стабилен до 36 месяцев. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев, 36 месяцев или в субдиапазоне между любыми периодами времени, описанными в этом параграфе. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31

месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев или 35 месяцев, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. Период стабильности может составлять от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что более 95% консерванта стабильно. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев.

[0023] В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение по меньшей мере 36 месяцев. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение по меньшей мере 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение любого периода времени в диапазоне между любыми выбранными периодами времени, описанными в этом параграфе. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. Период стабильности может составлять от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев,

от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что более 95% консерванта стабильно. В одном варианте осуществления, консервант стабилен в течение по меньшей мере одного из следующих периодов: 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца или 36 месяцев.

[0024] В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что от 90% до 100% стабильны и не подвержены разложению. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что консервант стабилен, с шагом 0,5%, в диапазоне от 90% до 100% (т.е. консервант может быть стабильным и присутствовать в концентрации 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% или 100%). Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, в то время как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% или 100%, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта выше в присутствии антиоксиданта.

[0025] В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что от 90% до 100% стабильны после хранения в течение периода от 0 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 24 месяцев или от 24 до 36 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может составлять от 90% до 95% или от 95% до 100% после хранения в течение 18 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может составлять от 90% до 95% или от 95% до 100% после хранения в течение 24 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может составлять от 90% до 95% или от 95% до 100% после хранения в течение 36 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта выше в присутствии антиоксиданта. В одном варианте осуществления, консервирующее действие не меняется на 5% или более с течением времени при хранении в течение периода от 0 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 24 месяцев или от 24 месяцев до 36 месяцев от консервирующего действия, определенного в начальный момент времени хранения. Время и условия хранения описаны в настоящем документе.

[0026] В одном варианте осуществления, консервант стабилен при низких температурах: 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C или 50°C. В одном варианте осуществления, консервант стабилен при любой температуре в диапазоне между любыми температурами,

описанными в этом параграфе. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из следующих значений: замороженный, 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C или 49°C, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C или 50°C, где выбранная верхняя конечная точка выше, чем выбранная нижняя конечная точка. В одном варианте осуществления, консервант стабилен при 5°C, 25°C и 40°C. В одном варианте осуществления, консервант стабилен при температуре замораживания до 0°C, от 0°C до 5°C, от 5°C до 10°C, от 10°C до 15°C, от 15°C до 20°C, от 20°C до 25°C, от 25°C до 30°C, от 30°C до 35°C, от 35°C до 40°C, от 40°C до 45°C, от 45°C до 50°C или в их субдиапазоне.

[0027] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит солюбилизатор. В одном варианте осуществления, солюбилизатор содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из TPGS, сверхочищенного PEG400 или пропиленгликоля. В одном варианте осуществления, солюбилизатор содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из TPGS или сверхочищенного PEG400. В одном варианте осуществления, солюбилизатор содержит сверхочищенный PEG400. В одном варианте осуществления, солюбилизатор содержит TPGS.

[0028] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит модификатор вкуса и/или подсластитель. В одном варианте осуществления, модификатор вкуса содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из ароматизатора, подсластителя, жидкого вишневого ароматизатора, жидкого апельсинового ароматизатора, жидкого клубничного ароматизатора, жидкого ванильного ароматизатора, порошкового вишневого ароматизатора, порошкового апельсинового ароматизатора, порошкового клубничного ароматизатора, порошкового ванильного ароматизатора. В одном варианте осуществления, модификатор вкуса содержит порошкообразный вишневый ароматизатор. В одном варианте осуществления, подсластитель содержит, состоит по существу из или состоит из сукралозы или сахарина натрия. В одном варианте осуществления, подсластитель содержит сукралозу. В одном варианте осуществления, дегустацию проводит группа дегустаторов, которые оценивают составы, в которые был добавлен битрекс, и составы, в которые битрекс не был добавлен. В одном варианте осуществления, не было заметной разницы между используемыми подсластителями или ароматизатором с точки зрения вкусовых качеств. В одном варианте осуществления, все составы, содержащие подсластитель, ароматизатор и глицерин, имеют приемлемый вкус.

[0029] В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть

такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 90% клемизола HCl остается стабильным после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение любого из выбранных периодов времени, описанных в этом параграфе, или любом субдиапазоне времени между любым из выбранных периодов времени, описанных в этом параграфе. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 95% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение любого из выбранных периодов времени, описанных в этом параграфе, или любого субдиапазона времени между любым из выбранных периодов времени, описанных в этом параграфе. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 90% клемизола HCl стабильны после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев, или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев или 24 месяцев, в то время как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 90% консерванта будет стабильным. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение по меньшей мере одного из 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что стабильно более 95% консерванта. после инкубации раствора клемизола HCl в течение от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев или 24 месяцев, в то время как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недели, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев,

12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки.

[0030] В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен до 36 месяцев. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение любого периода времени в диапазоне между любыми wybranными периодами времени, описанными в этом параграфе. Период стабильности может составлять от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев или 35 месяцев, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 90% консерванта будет стабильным. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что 95% консерванта будет стабильным. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 или 36 месяцев.

[0031] В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение по меньшей мере 36 месяцев. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение по меньшей мере 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев и 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцы, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33

месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение любого периода времени в диапазоне между любыми выбранными периодами времени, описанными в этом параграфе. Период стабильности может составлять от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев или 35 месяцев, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19, месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 90% консерванта будет стабильным. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl может быть такой, что более 95% консерванта будет стабильным. В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен в течение по меньшей мере одного из 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев.

[0032] В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что от 90% до 100% стабильны и не подвергаются разложению. В одном варианте осуществления, клемизол HCl может быть стабильным, с шагом 0,5%, в диапазоне от 90% до 100% (то есть клемизол HCl может быть стабильным и присутствовать в концентрации 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% или 100%). Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% или 99,5%, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5% или 100%, где выбранная верхняя конечная точка выше чем выбранная нижняя конечная точка.

[0033] В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными

после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе при температуре от замораживания до 0°C, от 0°C до 5°C, от 5°C до 10°C, от 10°C до 15°C, от 15°C до 20°C, от 20°C до 25°C, от 25°C до 30°C, от 30°C до 35°C, от 35°C до 40°C, от 40°C до 45°C, от 45°C до 50°C или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из следующих значений: замороженный, 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C или 49°C, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C или 50°C, где выбранная верхняя конечная точка выше, чем выбранная нижняя конечная точка. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 95% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение любого из периодов времени, описанных в настоящем документе, или любой из температур, описанных в этом параграфе.

[0034] В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение до 18 месяцев при температурах выше 4°C, но ниже 40°C. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение до 24 месяцев при температурах выше 4°C, но ниже 40°C. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение до 36 месяцев при температурах выше 4°C, но ниже 40°C. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение до 18 месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение 24 месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение до 36 месяцев при 25°C. В одном варианте осуществления, стабильность клемизола HCl в растворителе может быть такой, что более 90% клемизола HCl остаются стабильными после инкубации раствора клемизола HCl в растворителе в течение до 6 месяцев при 40°C.

[0035] В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая композиция может содержать, состоять по существу из или состоять из клемизола HCl, цитратного

буфера с pH 4,5, консерванта, глицерина, модификатора вкуса и подсластителя.

[0036] В одном варианте осуществления, осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит клемизол HCl, цитратный буфер с pH 4,5, глицерин, модификатор вкуса, подсластитель, сверхочищенный PEG400, и консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат и этилпарагидроксибензоат.

[0037] В одном варианте осуществления, осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит клемизол HCl, цитратный буфер с pH 4,5, глицерин, модификатор вкуса, подсластитель TPGS, а консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат и этилпарагидроксибензоат.

[0038] В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая композиция содержит клемизол HCl, цитратный буфер с pH 4,5, глицерин, модификатор вкуса, подсластитель, TPGS, и консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат натрия и этилпарагидроксибензоат натрия.

[0039] В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая композиция содержит клемизол HCl, цитратный буфер с pH 4,5, глицерин, модификатор вкуса, подсластитель TPGS и консервант представляет собой аскорбат калия.

[0040] В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая композиция содержит клемизол HCl, цитратный буфер с pH 4,5, глицерин, модификатор вкуса, подсластитель, натрий ЭДТК, аскорбиновую кислоту и консервант представляет собой аскорбат калия.

[0041] В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит противосудорожное лекарственное средство.

[0042] В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая композиция может иметь непрерывный поток и легко пропускаться через шприц.

[0043] В одном варианте осуществления, клемизол HCl стабилен при хранении. В одном варианте осуществления, хранение может проводиться в диапазоне от 2°C до 40°C. В одном варианте осуществления, хранение может осуществляться до 6 месяцев. В одном варианте осуществления, может осуществляться до 12 месяцев. В одном варианте осуществления, может осуществляться до 18 месяцев. В одном варианте осуществления, может осуществляться до 24 месяцев. В одном варианте осуществления, может осуществляться до 36 месяцев.

[0044] В одном варианте осуществления, консервант стабилен во время хранения. В одном варианте осуществления, температура хранения может находиться в диапазоне от 2°C до 40°C. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что более 90% или более 95% консерванта стабильны после инкубации в течение от 1 дня до 1 недели, от 1 недели до 2 недель, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 9 месяцев, от 9 месяцев до 12 месяцев, от 12 месяцев до 18 месяцев, от 18 месяцев до 24 месяцев, от 24 месяцев до 36 месяцев или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 дня, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4

месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев или 35 месяцев, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 24 месяцев, 25 месяцев, 26 месяцев, 27 месяцев, 28 месяцев, 29 месяцев, 30 месяцев, 31 месяца, 32 месяцев, 33 месяцев, 34 месяцев, 35 месяцев или 36 месяцев, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что более 90% консерванта стабильно после инкубации в течение по меньшей мере одного из 1 дня, 1 недели, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев и 18 месяцев, 24 месяца или 36 месяцев. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта может быть такой, что более 95% консерванта стабильно после инкубации в течение по меньшей мере одного из 1 дня, 1 недели, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев и 18 месяцев, 24 месяца или 36 месяцев.

[0045] В одном варианте осуществления, стабильность консерванта в растворе может быть такой, что более 90% консерванта стабильно после инкубации раствора при температуре от замораживания до 0°C, от 0°C до 5°C, от 5°C до 10°C, от 10°C до 15°C, от 15°C до 20°C, от 20°C до 25°C, от 25°C до 30°C, от 30°C до 35°C, от 35°C до 40°C, от 40°C до 45°C, от 45°C до 50°C или в их субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из следующих значений: замороженный, 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C или 49°C, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C или 49°C, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, 30°C, 31°C, 32°C, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C,

47°C, 48°C, 49°C или 50°C, где выбранная верхняя конечная точка выше выбранной нижней конечной точки. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта в растворителе может быть такой, что более 95% консерванта остаются стабильными после инкубации раствора в течение любого периода времени или при любой температуре, описанных в этом параграфе. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта в растворителе может быть такой, что более 90% консерванта стабильны после инкубации раствора при температуре от 2 до 8°C, 25°C или 40°C. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта в растворителе может быть такой, что более 95% консерванта остаются стабильными после инкубации раствора при температуре от 2°C до 8°C, 25°C или 40°C. В одном варианте осуществления, стабильность консерванта в растворителе может быть такой, что более 95% консерванта стабильны после инкубации раствора при температуре от 2°C до 8°C, 25°C или 40°C в течение периода до 1 дня, 1 недели, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев или в любом субдиапазоне времени между этими моментами времени.

[0046] В одном варианте осуществления, жидкий фармацевтический состав находится в форме перорального состава. В одном варианте осуществления, пероральный состав может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый носитель может включать любой один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из ионообменников, оксида алюминия, стеарата алюминия, лецитина, сывороточных белков, сывороточного альбумина человека, буферных веществ, фосфатов, глицина, сорбиновой кислоты, сорбата калия, частичных смесей глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей, электролитов, сульфата протамина, гидрофосфата динатрия, гидрофосфата калия, хлорида натрия, солей цинка, коллоидного диоксида кремния, трисиликата магния, поливинилпирролидона, веществ на основе целлюлозы, полиэтиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозы натрия, восков, полиэтиленгликоля, крахмала, лактозы, дикальцийфосфата, микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, талька, карбоната магния, каолина, неионогенных поверхностно-активных веществ, пищевых масел, солевого раствора, бактериостатической воды, полиэтиоксилированного касторового масла, солевого раствора с фосфатным буфером (PBS), комплексообразователей, включая, но не ограничиваясь ими, циклодекстрины или любой другой подходящий фармацевтически приемлемый носитель

[0047] В одном варианте осуществления, жидкий фармацевтический состав содержит дополнительный фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном варианте осуществления, фармацевтически приемлемый эксципиент может включать любое одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из подкисляющего агента, подщелачивающего агента, антиадгезива, агента, препятствующего слеживанию, пеногасителя, противомикробного агента, консерванта, антиоксиданта, связующего агента, покрывающего агента, красителя, разрыхлителя, разбавителя, эмульгатора, агента пролонгированного высвобождения, ароматизатора, глиданта, увлажнителя,

смазывающего агента, мазовой основы, консерванта, солюбилизатора, сорбента, пролонгированного антиадгезионного агента, подсластителя или любого другого подходящего фармацевтически приемлемого эксципиента.

[0048] В одном варианте осуществления, способ изготовления жидкого фармацевтического состава включает, по существу состоит из или состоит из растворения по меньшей мере одного консерванта в растворе, содержащем по меньшей мере одно из растворителя, солюбилизатора или комбинированного раствора растворителя-солюбилизатора; растворения клемизола HCl в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя, солюбилизатора или комбинированного раствора растворитель-солюбилизатор; растворения множества эксципиентов в растворе, содержащем по меньшей мере один растворитель, солюбилизатор или комбинированный раствор растворитель-солюбилизатор; добавления глицерина; и регулирования pH. В одном варианте осуществления, растворитель включает, состоит по существу из или состоит из цитратного буфера, имеющего pH $4,5 \pm 0,1$. В одном варианте осуществления, pH жидкой фармацевтической композиции составляет $4,5 (\pm 0,5)$. В одном варианте осуществления, конечная концентрация клемизола HCl в жидкой фармацевтической композиции находится в диапазоне от 1 мг/мл до 30 мг/мл. В одном варианте осуществления, по меньшей мере один консервант содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного из сорбата калия, метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата.

[0049] В одном варианте осуществления, способ приготовления жидкого фармацевтического состава включает растворение по меньшей мере одного консерванта в солюбилизаторе; добавление растворителя к раствору солюбилизатора-консерванта; растворение клемизола HCl в растворе солюбилизатор-консервант-растворитель, растворение множества эксципиентов в растворе клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель; добавление к полученному раствору глицерина; и доведение pH до $4,5 (\pm 0,5)$ для получения жидкого фармацевтического состава. Консервант представляет собой по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата, растворитель представляет собой цитратный буфер с pH $4,5 \pm 0,1$, и солюбилизатор представляет собой сверхочищенный PEG400. В одном варианте осуществления, TPGS расплавляют и хранят при температуре примерно 50°C . В одном варианте осуществления, множество эксципиентов содержат по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один модификатор вкуса.

[0050] В одном варианте осуществления, способ приготовления жидкого фармацевтического состава включает добавление солюбилизатора к растворителю; растворение клемизола HCl в объединенном растворе растворителя и солюбилизатора; растворение по меньшей мере одного консерванта в растворе клемизол-HCl-растворитель-солюбилизатор; растворение множества эксципиентов в растворе консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор; добавление к полученному раствору глицерина; и

доведение pH до 4,5 ($\pm 0,5$) для получения жидкого фармацевтического состава. Консервант представляет собой по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата натрия или этилпарагидроксибензоата натрия, и растворитель представляет собой цитратный буфер, имеющий pH $4,5 \pm 0,1$. В одном варианте осуществления, солюбилизатор представляет собой сверхочищенный PEG400. В одном варианте осуществления, солюбилизатор представляет собой TPGS, и TPGS плавят перед объединением его с растворителем. В одном варианте осуществления, множество эксципиентов содержат по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один модификатор вкуса.

[0051] В одном варианте осуществления, способ приготовления жидкого фармацевтического состава включает добавление солюбилизатора к растворителю; растворение по меньшей мере одного консерванта в объединенном растворе растворителя и солюбилизатора; растворение множества эксципиентов в растворе консерванта, растворителя и солюбилизатора; добавление глицерина к раствору эксципиента, консерванта, растворителя и солюбилизатора; растворение клемизола HCl в растворе наполнителя, консерванта, растворителя и солюбилизатора; и доведение pH до 4,5 ($\pm 0,5$) для получения жидкого фармацевтического состава. Консервант включает сорбат калия, растворитель представляет собой цитратный буфер с pH $4,5 \pm 0,1$ и солюбилизатор представляет собой TPGS. В одном варианте осуществления, TPGS расплавляют перед объединением его с растворителем. В одном варианте осуществления, множество эксципиентов содержат по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один модификатор вкуса.

[0052] В одном варианте осуществления, способ приготовления жидкого фармацевтического состава включает растворение по меньшей мере одного консерванта в растворителе; растворение антиоксиданта в растворе консерванта-растворителя; растворение множества эксципиентов в растворе антиоксиданта-консерванта; добавление глицерина к раствору эксципиента, антиоксиданта, консерванта и растворителя; растворение клемизола HCl в растворе эксципиента, антиоксиданта, консерванта и растворителя; и доведение pH до 4,5 ($\pm 0,5$) для получения жидкого фармацевтического состава. Растворителем является цитратный буфер с pH $4,5 \pm 0,1$, и антиоксидант включает, состоит по существу из или состоит из натрия ЭДТК, аскорбата натрия или аскорбиновой кислоты. В одном варианте осуществления, антиоксидант включает, состоит по существу из или состоит из натрия ЭДТК и аскорбиновой кислоты. В одном варианте осуществления, множество эксципиентов содержат по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один модификатор вкуса.

[0053] В одном варианте осуществления, способ приготовления жидкого фармацевтического состава включает добавление противосудорожного лекарственного средства.

[0054] В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, включает введение жидкой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления, для введения жидкой фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, можно использовать один или несколько путей, выбранных из группы, состоящей из перорального, сублингвального, сублабиального, буккального и трансмукозального введения. В одном варианте осуществления, жидкий фармацевтический состав вводят перорально. В одном варианте осуществления, эпилептическое расстройство представляет собой педиатрическое эпилептическое расстройство.

[0055] В одном варианте осуществления, концентрация клемизола HCl в жидкой фармацевтической композиции может находиться в диапазоне 1-30 мг/мл.

[0056] В одном варианте осуществления, доза клемизола HCl, используемая для лечения субъекта, может быть выбрана от 0,5 мг/кг до 500 мг/кг. В одном варианте осуществления, доза клемизола HCl, используемая для лечения субъекта, может составлять от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг, от 50 мг/кг до 100 мг/кг, от 100 мг/кг до 150 мг/кг, от 150 мг/кг до 200 мг/кг, от 200 мг/кг до 250 мг/кг, от 250 мг/кг до 300 мг/кг, от 300 мг/кг до 350 мг/кг, от 350 мг/кг до 400 мг/кг, 400 мг/кг до 450 мг/кг, от 450 мг/кг до 500 мг/кг или любой субдиапазон между любым из этих диапазонов дозирования. В одном варианте осуществления, клемизол HCl, используемый для лечения субъекта, может составлять, с шагом 0,5 мг/кг, в диапазоне от 0,5 мг/кг до 500 мг/кг (то есть доза, используемая для лечения субъекта, может составлять 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг ... 101 мг/кг, 101,5 мг/кг, 102 мг/кг ... 498 мг/кг, 498,5 мг/кг, 499 мг/кг, 499,5 мг/кг или 500 мг/кг). В одном варианте осуществления, клемизол HCl, используемый для лечения субъекта, может составлять от 0,5 мг/кг до 500 мг/кг или находиться в его субдиапазоне. Нижняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг ... 100 мг/кг, 100,5 мг/кг, 101 мг/кг, 101,5 мг/кг, 102 мг/кг ... 498 мг/кг, 498,5 мг/кг, 499 мг/кг или 499,5 мг/кг, тогда как верхняя конечная точка субдиапазона может быть выбрана из 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг ... 101 мг/кг, 101,5 мг/кг, 102 мг/кг, 102,5 мг/кг, 103 мг/кг ... 498 мг/кг, 498,5 мг/кг, 499 мг/кг, 499,5 мг/кг или 500 мг/кг, где выбранная верхняя конечная точка выше, чем выбранная нижняя конечная точка. В одном варианте осуществления, доза клемизола HCl, используемая для лечения субъекта, может составлять 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 10 мг/кг, 12,5 мг/кг, 15 мг/кг, 17,5 мг/кг, 20 мг/кг, 22,5 мг/кг, 25 мг/кг, 27,5 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 42,5 мг/кг, 45 мг/кг, 47,5 мг/кг, 50 мг/кг, 52,5 мг/кг, 55 мг/кг, 57,5 мг/кг, 60 мг/кг, 62,5 мг/кг, 65 мг/кг, 67,5 мг/кг, 70 мг/кг, 72,5 мг/кг, 75 мг/кг, 77,5 мг/кг, 80 мг/кг, 82,5 мг/кг, 85 мг/кг, 87,5 мг/кг, 90 мг/кг, 92,5 мг/кг, 95 мг/кг, 97,5 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 225 мг/кг, 250 мг/кг, 275 мг/кг, 300 мг/кг, 325 мг/кг, 350 мг/кг, 375 мг/кг, 400 мг/кг, 425 мг/кг, 450 мг/кг, 475 мг/кг или 500 мг/кг. В одном варианте осуществления, доза клемизола HCl, используемая для лечения субъекта, может составлять 50 мг/кг, 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг или 500 мг/кг. В одном варианте осуществления, субъект представляет собой субъекта, страдающего педиатрическим эпилептическим расстройством.

[0057] В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает дальнейшее лечение субъекта противоэпилептическим лекарственным средством. В одном варианте осуществления, противоэпилептическое лекарственное средство вводят отдельно от жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе. В одном варианте осуществления, противоэпилептическое лекарственное средство вводят одновременно с жидкой фармацевтической композицией, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе. В одном варианте осуществления, противоэпилептическое лекарственное средство вводят последовательно с жидкой фармацевтической композицией, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе. В одном варианте осуществления, субъект представляет собой субъекта, страдающего педиатрическим эпилептическим расстройством.

[0058] В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, по меньшей мере, один раз в день. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, от 1 до 4 раз в день. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, от 1 до 3 раз в день. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, 1-2 раза в день, 2-3 раза в день или 3-4 раза в день. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, один раз в день, 2 раза в день, 3 раза в день или 4 раза в день. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, через день. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции по меньшей мере каждые 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20 или 24 часа. В одном варианте осуществления, способ лечения субъекта включает введение жидкой фармацевтической композиции, содержащей клемизол HCl, описанный в настоящем документе, по мере необходимости.

[0059] Варианты осуществления подробного описания

[0060] 1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая клемизол HCl; растворитель; и глицерин, где растворителем является цитратный буфер, pH жидкой фармацевтической композиции находится в диапазоне от 4 до 5, и жидкая фармацевтическая композиция необязательно содержит консервант, где консервант представляет собой по меньшей мере один из сорбата калия, метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата.

[0061] 2. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, где концентрация глицерина в фармацевтической композиции составляет 10-30% (масс./масс.), и концентрация цитратного буфера составляет 90-70% (масс./масс.), и необязательно, концентрация глицерина в фармацевтической композиции составляет 20% (масс./масс.), и концентрация цитратного буфера составляет 80% (масс./масс.).

[0062] 3. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-2, где консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата, этилпарагидроксибензоата или сорбата калия.

[0063] 4. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 3, где консервант находится в концентрации 0,01-0,5% (масс./об.).

[0064] 5. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-4, где консервант содержит по меньшей мере один, выбранный из этилпарагидроксибензоата или метилпарагидроксибензоата.

[0065] 6. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, где консервант содержит по меньшей мере один из 0,2% (масс./об.) метилпарагидроксибензоата или 0,02% (масс./об.) этилпарагидроксибензоата.

[0066] 7. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-6, где жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит солюбилизатор.

[0067] 8. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 126, где солюбилизатор содержит один из TPGS или сверхочищенного PEG400.

[0068] 9. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 8, где солюбилизатор представляет собой сверхочищенный PEG400.

[0069] 10. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 8, где солюбилизатор представляет собой TPGS.

[0070] 11. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, где жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит подсластитель.

[0071] 12. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 11, где подсластитель содержит сукралозу или сахарин натрия.

[0072] 13. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-12, где жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит модификатор вкуса.

[0073] 14. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 13, где модификатор вкуса содержит по меньшей мере один из ароматизатора, подсластителя, жидкого вишневого ароматизатора, жидкого апельсинового ароматизатора, жидкого клубничного ароматизатора, жидкого ванильного ароматизатора, порошкового вишневого ароматизатора, порошкового апельсинового ароматизатора, порошкового клубничного ароматизатора, порошкового ванильного ароматизатора.

[0074] 15. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов

осуществления 1-14, где жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами.

[0075] 16. Жидкая фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами выбран из по меньшей мере одного из аскорбата натрия, аскорбиновой кислоты или токоферолполиэтиленгликольсукцината (TPGS).

[0076] 17. Жидкая фармацевтическая композиция по одному из вариантов осуществления 15 или 16, содержащая аскорбиновую кислоту.

[0077] 18. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-17, где клемизол HCl находится в концентрации 1 мг/мл - 30 мг/мл, необязательно, клемизол HCl находится в любой концентрации 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл или 16 мг/мл.

[0078] 19. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-18, где жидкая фармацевтическая композиция дополнительно содержит противоэпилептическое лекарственное средство.

[0079] 20. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-19, где эпилептическое расстройство представляет собой синдром Драве, доброкачественную детскую эпилепсию с центрально-височными пиками, лобную эпилепсию, инфантильные спазмы, ювенильную миоклоническую эпилепсию (JME), ювенильную абсанс-эпилепсию, детскую абсанс-эпилепсию (например, пикнолепсию), фебрильные судороги, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафора, синдром Леннокса-Гасто, синдром Ландау-Клеффнера, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (SMEI), доброкачественные неонатальные семейные трансформации (BNFC), синдром Веста, синдром Отахара, ранние миоклонические энцефалопатии, миграционную фокальную эпилепсию, детские эпилептические энцефалопатии, комплекс туберозного склероза (TSC), фокальную кортикальную дисплазию, лиссэнцефалию I типа, синдром Миллера-Дикера, синдром Ангельмана, синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсия при расстройствах аутистического спектра, субкортикальную лентовидную гетеротопию, синдром Уокера-Варбурга, болезнь Альцгеймера, посттравматическую эпилепсию, прогрессирующую миоклональную эпилепсию, рефлекторную эпилепсию, синдром Расмуссена, височную эпилепсию, лимбическую эпилепсию, эпилептический статус, абдоминальную эпилепсию, массивную двустороннюю миоклональную катамениальную эпилепсию, судорожное расстройство Джексона, болезнь Унферрихта-Лундборга или светочувствительную эпилепсию.

[0080] 21. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-20, где после 36 месяцев хранения не наблюдается существенного увеличения содержания метаболитов клемизола HCl или родственных продуктов разложения; количество консерванта поддерживают на уровне, по существу, 97% или более от исходного количества консерванта; нет существенного изменения pH

фармацевтической композиции; нет существенного изменения цвета фармацевтической композиции; и предпочтительно, хранение происходит при температуре, по меньшей мере, одной из следующих: 2-8°C, 25°C или 40°C.

[0081] 22. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства, включающий: растворение по меньшей мере одного из консерванта, клемизола HCl, множества эксципиентов и глицерина в растворе, содержащем по меньшей мере один растворитель или солюбилизатор с образованием жидкой фармацевтической композиции, где растворителем является цитратный буфер, pH жидкого фармацевтического состава составляет 4,5 ($\pm 0,5$), по меньшей мере один консервант содержит по меньшей мере один из сорбата калия, метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата, способ дополнительно включает добавление растворителя, когда растворение происходит в солюбилизаторе, способ дополнительно включает добавление солюбилизатора, когда растворение происходит в растворителе, и клемизол HCl находится в концентрации от 1 мг/мл до 30 мг/мл в жидкой фармацевтической композиции.

[0082] 23. Способ приготовления жидкого фармацевтического состава для лечения эпилепсии по варианту осуществления 22, где растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в солюбилизаторе с образованием раствора солюбилизатор-консервант; добавление растворителя включает добавление растворителя к раствору солюбилизатор-консервант с образованием раствора солюбилизатор-консервант-растворитель; растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в растворе солюбилизатора-консерванта-растворителя с образованием раствора клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель; растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель, и предпочтительно растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель, где по меньшей мере один консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата.

[0083] 24. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилепсии по варианту осуществления 22, где растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в комбинированном растворителе-солюбилизаторе, содержащем растворитель и солюбилизатор, с образованием раствора клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор; растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в растворе клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор с образованием раствора консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор; растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор; и предпочтительно растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе

консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор, где по меньшей мере один консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата натрия или этилпарагидроксибензоата натрия.

[0084] 25. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства по варианту осуществления 22, где растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в комбинированном растворителе-солюбилизаторе, содержащем растворитель и солилилизатор с образованием раствора консервант-растворитель-солюбилизатор; растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе консервант-растворитель-солюбилизатор с образованием раствора эксципиент-консервант-растворитель-солюбилизатор; растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе эксципиент-консервант-растворитель-солюбилизатор; и растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в растворе эксципиент-консервант-растворитель-солюбилизатор, где по меньшей мере один консервант содержит сорбат калия, солилилизатор содержит TPGS, и TPGS плавят перед растворением TPGS в растворителе.

[0085] 26. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилепсии по варианту осуществления 22, где способ дополнительно включает растворение антиоксиданта в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя или солилилизатора, где растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в растворителе с образованием раствора консервант-растворитель; растворение антиоксиданта включает растворение антиоксиданта в растворе консервант-растворитель с образованием раствора антиоксидант-консервант-растворитель; растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе антиоксидант-консервант-растворитель с образованием раствора эксципиент-антиоксидант-консервант-растворитель; растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе раствора эксципиент-антиоксидант-консервант-растворитель; растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в растворе раствора эксципиент-антиоксидант-консервант-растворитель; и по меньшей мере один консервант содержит сорбат калия.

[0086] 27. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства по любому из вариантов осуществления 22-26, где способ дополнительно включает доведение pH жидкой фармацевтической композиции до pH 4,5 ($\pm 0,5$).

[0087] 28. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства по любому из вариантов осуществления 22-27, где солилилизатор представляет собой сверхочищенный PEG400 или TPGS, где TPGS плавят перед использованием и предпочтительно выдерживают при температуре приблизительно 50°C по меньшей мере до растворения клемизола HCl.

[0088] 29. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для

лечения эпилепсии по любому из вариантов осуществления 22-28, где после 36 месяцев хранения не происходит существенного увеличения метаболитов клемизола HCl или родственных продуктов разложения; количество консерванта поддерживают на уровне, по существу, 97% или более от исходного количества консерванта; нет существенного изменения pH фармацевтической композиции; нет существенного изменения цвета фармацевтической композиции, и предпочтительно, хранение происходит при температуре, по меньшей мере, одной из следующих: 2-8°C, 25°C или 40°C.

[0089] 30. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства по любому из вариантов осуществления 22-30, дополнительно включающий добавление противозепилептического лекарственного средства.

[0090] 31. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства по любому из вариантов осуществления 22-30, где жидкая фармацевтическая композиция предназначена для лечения эпилептического расстройства, предпочтительно, детского эпилептического расстройства, предпочтительно, где эпилептическое расстройство представляет собой одно из синдрома Драве, доброкачественной детской эпилепсии с центрально-височными пиками, лобной эпилепсии, инфантильных спазмов, ювенильной миоклонической эпилепсии (JME), ювенильной абсанс-эпилепсии, детской абсанс-эпилепсии (например, пикнолепсии), фебрильных судорог, прогрессирующей миоклонической эпилепсии Лафора, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ландау-Клеффнера, генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (SMEI), доброкачественных неонатальных семейных трансформаций (BNFC), синдрома Веста, синдрома Отахара, ранних миоклонических энцефалопатий, миграционной фокальной эпилепсии, детских эпилептических энцефалопатий, комплекса туберозного склероза (TSC), фокальной кортикальной дисплазии, лиссэнцефалии I типа, синдрома Миллера-Дикера, синдрома Ангельмана, синдрома ломкой X-хромосомы, эпилепсии при расстройствах аутистического спектра, субкортикальной лентовидной гетеротопии, синдрома Уокера-Варбурга, болезни Альцгеймера, посттравматической эпилепсии, прогрессирующей миоклонической эпилепсии, рефлекторной эпилепсии, синдрома Расмуссена, височной эпилепсии, лимбической эпилепсии, эпилептического статуса, абдоминальной эпилепсии, массивной двусторонней миоклонической катамениальной эпилепсии, судорожного расстройства Джексона, болезни Унферрихта-Лундборга или светочувствительной эпилепсии.

[0091] 32. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, жидкой фармацевтической композиции по одному из вариантов осуществления 1-21 или жидкой фармацевтической композиции, полученной способом по одному из вариантов осуществления 22-31.

[0092] 33. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по варианту осуществления 32, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

жидкой фармацевтической композиции, где введение включает один или несколько путей, выбранных из перорального, сублингвального, сублабиального, буккального и трансмукозального, предпочтительно, где путь введения является пероральным.

[0093] 34. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по одному из вариантов осуществления 32-33, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, жидкой фармацевтической композиции, где концентрация клемизола HCl в жидкой фармацевтической композиции составляет 1 мг/мл - 30 мг/мл, предпочтительно, где доза клемизола HCl, используемая для лечения субъекта, составляет примерно 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 10 мг/кг, 12,5 мг/кг, 15 мг/кг, 17,5 мг/кг, 20 мг/кг, 22,5 мг/кг, 25 мг/кг, 27,5 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 42,5 мг/кг, 45 мг/кг, 47,5 мг/кг, 50 мг/кг, 52,5 мг/кг, 55 мг/кг, 57,5 мг/кг, 60 мг/кг, 62,5 мг/кг, 65 мг/кг, 67,5 мг/кг, 70 мг/кг, 72,5 мг/кг, 75 мг/кг, 77,5 мг/кг, 80 мг/кг, 82,5 мг/кг, 85 мг/кг, 87,5 мг/кг, 90 мг/кг, 92,5 мг/кг, 95 мг/кг, 97,5 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 225 мг/кг, 250 мг/кг, 275 мг/кг, 300 мг/кг, 325 мг/кг, 350 мг/кг, 375 мг/кг, 400 мг/кг, 425 мг/кг, 450 мг/кг, 475 мг/кг или 500 мг/кг.

[0094] 35. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по одному из вариантов осуществления 32-34, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, жидкой фармацевтической композиции, где введение происходит по меньшей мере каждые 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20 или 24 часа.

[0095] 36. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по одному из вариантов осуществления 32-35, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, жидкой фармацевтической композиции, дополнительно включающий введение противозипилептического лекарственного средства, предпочтительно, когда введение противозипилептического лекарственного средства включает любое из введения жидкой фармацевтической композиции отдельно от противозипилептического лекарственного средства, совместного введения жидкой фармацевтической композиции с противозипилептическим лекарственным средством или последовательного введения жидкой фармацевтической композиции с противозипилептическим лекарственным средством.

[0096] ПРИМЕРЫ:

[0097] Пример 1:

[0098] Тестирование растворимости клемизола HCl в совместимой системе растворителей проводят для определения буферной системы, которая солюбилизирует необходимую концентрацию клемизола HCl без выпадения какого-либо осадка. Целевую концентрацию клемизола HCl 5 мг/мл достигают в нескольких протестированных растворителях, как указано в заштрихованных строках Таблицы 1 ниже.

Таблица 1:

Растворитель	% масс./ масс.	ПАВ/ соразстворитель	% масс./ масс.	Антиоксидант	% масс./ масс.	Номиналь ная конц. ^п (мг/мл)	Действит ельная раствори мость (мг/мл)
0,1 М HCl	100	-		-		11,76	11,03
pH 4,5 Цитратный буфер	100	•		-		17,44	12,73
pH 6,8 Фосфатный буфер	100	-		-		8,96	0,06
pH 4,5 Цитратный буфер	95,0	Кремофор ELP	5,0	-		28,16	19,11
pH 4,5 Цитратный буфер	95,0	Кремофор RH40	5,0	-		25,39	19,65
pH 4,5 Цитратный буфер	94,5	Полисорбат 20	5,0	Аскорбат натрия	0,5	21,25	21,36
pH 4,5 Цитратный буфер	94,5	Полисорбат 80	5,0	Аскорбат натрия	0,5	22,37	24,56
pH 4,5 Цитратный буфер	95,0	TPGS	5,0	•		21,88	25,87
pH 4,5 Цитратный буфер	95,0	Солютол HS15	5,0	-		24,06	19,84
pH 4,5 Цитратный буфер	79,5	PEG400	20,0	Аскорбат натрия	0,5	11,21	9,29
pH 4,5 Цитратный буфер	80,0	Глицерин	20,0	-		21,84	13,51
pH 4,5 Цитратный буфер	80,0	Пропиленглик оль	20,0	-		20,56	11,40
pH 4,5 Цитратный буфер	90,0	2- Гидроксипроп ил-β- циклодекстри н	10,0	-		32,14	29,95
pH 6,8 Фосфатный буфер	80,0	Глицерин	20,0	-		5,18	0,07

рН 6,8 Фосфатный буфер	79,5	PEG400	20,0	Аскорбат натрия	0,5	6,46	0,28
рН 6,8 Фосфатный буфер	80,0	Пропиленглик оль	20,0	-		5,10	0,08

[0099] Клемизол HCl достигает целевой растворимости в 0,1 М HCl; рН 4,5 цитратном буфере; рН 4,5 цитратном буфере-Кремофоре ELP; рН 4,5 цитратном буфере-Кремофоре RH40; рН 4,5 цитратном буфере-Полисорбате 20; рН 4,5 цитратном буфере-Полисорбате 80; рН 4,5 цитратном буфере-TPGS; рН 4,5 цитратном буфере, рН 4,5 цитратном буфере-Солутоле HS15; рН 4,5 цитратном буфере-PEG400; рН 4,5 цитратном буфере-глицерине; рН 4,5 цитратном буфере-пропиленгликоле; и рН 4,5 цитратном буфере-2-(гидроксипропил-бета-циклодекстрине). Данные показывают, что клемизол HCl достигает целевой растворимости по меньшей мере 5 мг/мл в нескольких комбинациях растворителей. Фактические значения растворимости клемизола HCl в каждой из систем растворителей приведены в Таблице 1.

[00100] На основании наблюдений из данных в Таблице 1 установлено, что клемизол HCl имеет профиль растворимости рН, более растворимый в кислом рН (0,1 М HCl и рН 4,5 цитратный буфер), чем в рН 6,8 фосфатном буфере, где он почти полностью нерастворим. Добавление соразтворителя к рН 6,8 фосфатному буферу не улучшает растворимость при этом рН, как показано в Таблице 1. Таблица 1 также демонстрирует, что добавление некоторых соразтворителей (глицерина, PEG400 и пропиленгликоля), хотя и не синергетически, но увеличивает растворимость клемизола HCl в рН 4,5 цитратном буфере, тогда как добавление других соразтворителей (Кремофор ELP, Кремофор RH40, Солутол HS15, Полисорбат 20 и аскорбат натрия, Полисорбат 80 и аскорбат натрия, TPGS и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин) дополнительно улучшает растворимость клемизола HCl в рН 4,5 цитратном буфере. Дополнительные протестированные растворители/соразтворители включают лаурилсульфат натрия (10% масс./масс. в воде) и докузат натрия.

[00101] (10% масс./масс. в воде).

[00102] Хотя это и не показано в Таблице 1 выше, растворимость клемизола HCl повышают до 36 мг/мл в 20% масс./масс. растворе Солутола HS15 при 40°C. Кроме того, замораживание-оттаивание, по-видимому, не снижает растворимость клемизола HCl, что позволяет предположить, что очень небольшое количество клемизола HCl выпадает в осадок при охлаждении.

[00103] Пример 2:

[00104] В примере, исходя из результатов Примера 1, используют рН 4,5 цитратный буфер, исходя из высокой растворимости клемизола HCl. Глицерин добавляют для маскировки вкуса и изменения вязкости. Вязкость глицерина/цитратного буфера оценивают с помощью теста на «проходимости через иглу», чтобы подтвердить легкость дозирования перед добавлением клемизола HCl. В Таблице 2 ниже описан состав

выбранных концентраций глицерина в рН 4,5 цитратном буфере.

[00105]

Таблица 2:

Состав	Глицерин (% масс./масс.)	рН 4,5 Цитратный буфер (% масс./масс.)
А	10	90
В	20	80
С	30	70

[00106] «Проходимость через иглу» этих составов с помощью двух типов шприцев для перорального дозирования (Adelphi «Elm Tip», код 706100 и Adelphi Flat Tip, код 90500) оценивают после добавления вязкого глицерина. Данные о проходимости через иглу суммированы в Таблице 3, где применяется следующее кодирование: 1=Невозможно вводить шприцом (нет потока); 2=Можно вводить шприцом (капельный поток); 3=Легкое прохождение через иглу (умеренный или непрерывный поток); 4=Легко вводить шприцом (непрерывный поток).

Таблица 3:

Состав	6 мл Adelphi «Elm Tip»	5 мл Adelphi Flat Tip
А	4	4
В	4	4
С	3	3

[00107] Пример 3:

[00108] В одном примере, к каждому составу из Таблицы 2 добавляют клемизол HCl в возрастающих количествах, чтобы оценить растворимость клемизола HCl в смеси растворителей и подтвердить, что может быть достигнута растворимость 5 мг/мл клемизола HCl. Когда 20 мг клемизола HCl добавляют к каждой из смесей растворителей из Таблицы 2 (A1, B1 и C1) для достижения целевых концентраций 5 мг/мл клемизола HCl, полное растворение достигается приблизительно за 4 минуты с использованием вихревого смесителя. Когда к каждой из смесей растворителей из Таблицы 2 (A2, B2 и C2) добавляют 30 мг клемизола HCl для достижения целевой концентрации 7,5 мг/мл клемизола HCl, полное растворение достигается примерно за 4 минуты с использованием вихревого смесителя. Когда 40 мг клемизола HCl добавляют к каждой из смесей растворителей из Таблицы 2 (A3, B3 и C3) для достижения целевой концентрации 10 мг/мл клемизола HCl, образцы не полностью растворяются примерно за 6 минут встряхивания. Затем образцы помещают в инкубатор при 25°C на ночь, после чего клемизол HCl полностью растворяется. Все образцы анализируют на содержание клемизола HCl после инкубации в течение ночи при 25°C. В Таблице 4 описаны измеренные растворимости клемизола HCl в каждом из образцов.

Таблица 4:

Образец	Концентрация глицерина (% масс./масс.)	Добавленный АФИ (мг)	Теоретическая концентрация (мг/мл)	Измеренная растворимость (мг/мл)
A1	10	21,3	5,3	6,3
B1	20	20,6	5,2	6,2
C1	30	20,5	5,1	6,0
A2	10	30,6	7,7	9,1
B2	20	31,3	7,8	8,9
C2	30	30,3	7,6	8,9
A3	10	40,7	10,2	11,8
B3	20	39,8	10,0	11,5
C3	30	40,3	10,1	11,6

Все значения растворимости оказались немного выше ожидаемых, что может быть связано с неточностями измерения небольших объемов для исследования. Ни в одном из образцов не зарегистрировано ни одного родственного вещества, содержание которого превышало бы 0,05%. Результаты подтверждают, что можно растворить клемизол HCl в концентрации более 5 мг/мл, содержащий 20% масс./об. глицерина, поскольку при такой концентрации глицерина состав будет легко проходить через иглу.

[00109] Пример 4:

[00110] В примере, различные эксципиенты исследуют через 14 дней (50°C), чтобы принять решение о выборе эксципиентов, которые будут использовать при разработке состава. Таблица 5 ниже иллюстрирует стабильность клемизола HCl на 14 день после инкубации в различных перечисленных составах.

Таблица 5:

Композиция (Эксципиент+АФИ)	Результаты анализа (%)			Всего родственных веществ (% площади)		
	Исходный	Среднее, исходный	50°C, 14 дней	Среднее, 50°C, 14 дней	Исходный	50°C, 14 дней
pH 4,5 Ацетатный буфер	97,6	97,9	91,4	87,4	-	-
	98,1		83,4			
pH 4,5 Цитратный буфер	96,7	96,6	101,0	101,0	-	-
	96,5		101,0			
pH 4,5 Цитратный	97,3	96,9	88,0	90,5	1,23	2,64

буфер/Кремофор ELP	96,5		92,9			
рН 4,5 Цитратный буфер/TPGS	96,2 95,0	95,6	98,6 94,2	96,4	-	0,84
рН 4,5 Цитратный буфер/Полисорбат 80	94,8 95,2	95,0	99,9 85,3	92,6	2,50	3,67
рН 4,5 Цитратный буфер/Полисорбат 80/аскорбат натрия	95,1 96,2	95,6	91,8 87,4	89,6	0,07	1,77
рН 4,5 Цитратный буфер/PEG400	97,1 95,9	96,5	92,7 89,6	91,2	-	3,25
рН 4,5 Цитратный буфер/PEG400/аскорбат натрия	94,9 96,0	95,4	94,3 93,8	94,0	0,11	0,75
рН 4,5 Цитратный буфер/порошок вишни	97,2 97,9	97,5	101,4 101,3	101,3	-	-
рН 4,5 Цитратный буфер/жидкость вишни	98,3 95,2	96,7	97,0 96,7	96,9	-	-
рН 4,5 Цитратный буфер/сукралоза	95,8 96,5	96,1	97,9 96,6	97,3	-	0,05
рН 4,5 Цитратный буфер/сахарин натрия	96,4 95,6	96,0	96,7 95,8	96,3	-	-
рН 4,5 Цитратный буфер/метилпарагидроксибенз оат натрия/этилпарагидроксибенз оат	95,9 96,2	96,0	96,6 95,5	96,0	0,05	0,18
рН 4,5 Цитратный буфер/сорбат калия	97,1 101,6	99,3	94,6 95,5	95,1	-	0,08
Глицерин	115,0 92,2	103,6	97,3 98,0	97,7	-	0,25
Прототип W*	97,4 96,7	97,1	93,8 93,9	93,9	-	0,53
Прототип X*	98,8 98,9	98,9	96,2 95,3	95,8	-	0,66

Прототип Y*	96,5	97,1	93,8	94,3	-	0,77
	97,7		94,7			
Прототип Z*	97,3	97,5	94,7	93,4	0,18	0,62
	97,5		92,0			
Только АФИ	100,0	100,5	101,1	100,9	-	-
	101,0		100,7			

[00111] Прототипы W, X, Y и Z можно найти в Таблице 6 ниже.

Таблица 6:

	Прототип W (% масс./масс.)	Прототип X (%)	Прототип Y (% масс./масс.)	Прототип Z (% масс./масс.)
pH 4,5 Цитратный буфер	94,30	94,30	79,30	78,80
TPGS	5,00	5,00	-	-
PEG400	-	-	20,00	20,00
Аскорбат натрия	-	-	-	0,50
Жидкая вишня	0,30	0,30	0,30	0,30
Сукралоза	-	0,20	-	-
Сахарин натрия	0,20	-	0,20	0,20
Сорбат калия	0,20	0,20	0,20	0,20
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00

[00112] На основании наблюдений из Таблицы 5 установлено, что pH 4,5 цитратный буфер совместим с клемизолом HCl и могут быть достигнуты целевые концентрации клемизола HCl, по меньшей мере, 5 мг/мл; некоторые из солюбилизаторов вызывают проблемы со стабильностью (хотя это может быть связано с окислением клемизола HCl из-за присутствия перекисей в эксципиентах); два эксципиента, которые обычно имеют низкие уровни перекиси (PEG400 и Полисорбат 80), показывают более высокие уровни родственных веществ, которые снижаются при включении антиоксиданта, что позволяет предположить, что клемизол HCl может быть подвержен окислению; протестированные подсластители и ароматизаторы совместимы и могут использоваться для маскировки вкуса; и консерванты, метилпарагидроксибензоат натрия, этилпарагидроксибензоат натрия и сорбат калия, содержат мало родственных веществ. Однако из-за плохой растворимости этилпарагидроксибензоата требуется либо солюбилизатор, такой как PEG400, либо растворимая форма этилпарагидроксибензоата, такая как натриевая соль. Глицерин совместим с клемизолом HCl и может использоваться для улучшения вкуса состава.

[00113] Пример 5:

[00114] В качестве примера, готовят составы плацебо для тестирования вкуса. В образцы добавляют битрекс (бензоат денатония) в концентрации 25 ч./млрд. масс./об. в качестве заменителя для имитации горечи клемизола HCl. Пять составов плацебо готовят в соответствии с Таблицей 7. Плацебо также готовят на основе знаний о том, что глицерин, как известно, с течением времени взаимодействует с парабеновыми консервантами, которые присутствуют в образцах в виде метилпарагидроксибензоата

натрия и этилпарагидроксibenзоата натрия. Поэтому в идеале предпочтительно избегать глицерина или полиолов в целом, если в качестве консерванта используют парабены. Однако если для вкуса необходим глицерин, то уменьшение содержания консерванта не исключает его использование.

Таблица 7:

Экципиент	Плацебо 1 (% масс./ масс.)	Плацебо 2 (% масс./ масс.)	Плацебо 3 (% масс./ масс.)	Плацебо 4 (% масс./ масс.)	Плацебо 5 (% масс./ масс.)
pH 4,5 Цитратный буфер, порция 1	70,00	70,00	70,00	70,00	90,00
Этилпарагидроксиб ензоат натрия	0,02	0,02	-	0,02	0,02
Метилпарагидрокси бензоат натрия	0,20	0,20	-	0,20	0,20
Сорбат калия	-	-	0,20	-	-
Сукралоза	0,20	-	0,20	0,20	0,20
Сахарин натрия	-	0,20	-	-	-
Порошок вишни	-	-	-	0,30	-
Жидкость вишни	0,30	0,30	0,30	-	0,30
Глицерин	20,00	20,0	20,0	20,0	-
0,01 М лимонная кислота или 0,01 М тринатрийцитрат	подлежит уточнению	подлежит уточнению	подлежит уточнению	подлежит уточнению	подлежит уточнению
pH 4,5 Цитратный буфер, часть 2	по необходим ости	по необходим ости	по необходим ости	по необходимо сти	по необходим ости
Всего	100	100	100	100	100

[00115] В приведенных выше составах плацебо при добавлении жидкой вишни раствор приобретает янтарный цвет и присутствуют небольшие шарики, что, вероятно, связано с триацетином в составе ароматизатора. Эти шарики, по-видимому, диспергируются в объеме жидкости при выстаивании в течение ночи. При добавлении порошка вишни в качестве ароматизатора порошок вишни растворяется, образуя бесцветный раствор. Все составы, за исключением Плацебо 3, требуют корректировки pH с помощью лимонной кислоты, поскольку pH до корректировки находится в пределах от 5 до 7. Группа из четырех дегустаторов оценивает состав, сравнивая 5 составов Плацебо, в которые добавлен битрекс, с 5 составами Плацебо, в которые не добавлен битрекс.

Результаты тестирования вкуса испытаний представлены в Таблице 8:

Таблица 8:

Образец	Плацебо №1		Плацебо №2		Плацебо №3		Плацебо №4		Плацебо №5	
	Подсластитель (% масс./масс.)	Сукралоза (0,2)		Сахарин натрия (0,2)		Сукралоза (0,2)		Сукралоза (0,2)		Сукралоза (0,2)
Вишневый вкус (% масс./масс.)	Жидкость (0,3)		Жидкость (0,3)		Жидкость (0,3)		Порошок (0,3)		Жидкость (0,3)	
Битрекс добавлен?	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Количество дегустаторов, считающих вкус приемлемым (из 4)	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1

[00116] Результаты оценки вкуса подтверждают необходимость наличия глицерина в составе, основываясь, по меньшей мере, на том факте, что только 1 из 4 дегустаторов сочли вкус состава Плацебо 5 приемлемым. Что касается выбора подсластителя, нет заметной разницы между Плацебо 1 (сукралоза) и Плацебо 2 (сахарин натрия). Что касается выбора вишневого вкуса, не было заметной разницы между Плацебо 3 (жидкость вишни) и Плацебо 4 (порошок вишни). Поскольку порошок вишни имеет более длительный срок хранения, чем жидкость вишни, и ее растворимость в составах лучше, чем у жидкости, в примерах в качестве ароматизатора выбирают порошок вишни. Поскольку сукралозу ранее использовали в качестве подсластителя в других педиатрических составах, в примерах ее используют в качестве подсластителя.

[00117] Пример 6:

[00118] В примере, лидирующие составы из Примера 4, включая Таблицу 7 и Таблицу 8, используют для производства в более крупном масштабе и для проведения краткосрочного ускоренного исследования стабильности. В каждый из этих составов вносят изменения, включая добавление антиоксиданта, исходя из потенциальной потребности в нем, полученной в результате исследований совместимости эксципиентов, учитывая, что клемизол HCl, по-видимому, подвергается некоторому окислению в присутствии эксципиентов, содержащих перекиси (т.е. PEG400 и Tween 80); и использование альтернативного консерванта из-за несколько заниженных результатов анализа, полученных для обоих консервантов через 14 дней при (50°C), как показано в Таблице 5. Эти результаты анализа не соответствуют очень незначительному количеству родственных веществ, наблюдаемому для этих образцов, и следовательно, оба консерванта остаются вариантами для разработки. На основании данных, полученных в ходе исследования совместимости эксципиентов в Примере 4, готовят партии прототипов

в соответствии с приведенной ниже Таблицей 9, которая включает два варианта консерванта: прототип А, содержащий сорбат калия в качестве консерванта, и прототип В, содержащий метилпарагидроксибензоат натрия и этилпарагидроксибензоат натрия в качестве консерванта. В партиях прототипов дополнительно различают наличие антиоксиданта (Прототип АО, Прототип ВО, а также оба плацебо) и отсутствие антиоксиданта (Прототип А и Прототип В).

Таблица 9:

Экципиент	Прототип А (% масс./об.)	Прототип АО (% масс./об.)	Прототип А1 (% масс./об.)	Прототи п В (% масс./об.)	Прототип ВО (% масс./об.)	Прототип В1 (% масс./об.)
рН 4,5	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Цитратный буфер, порция 1						
Этилпарагидро кси бензоат натрия	-	-	-	0,02	0,02	0,02
Метилпарагидр окси бензоат натрия	-	-	-	0,2	0,2	0,2
Сорбат калия	0,2	0,2	0,2	-	-	-
Аскорбат натрия	-	0,1	0,1	-	0,1	0,1
Сукралоза	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Порошок вишни	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Глицерин	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Клемизол НС1	0,5	0,5	-	0,5	0,5	-
0,01 М лимонной кислоты или 0,01 М тринатрийцитр	Доводят рН до 4,5					

ата						
Цитратный буфер рН 4,5, часть 2	по необходи мо сти	по необходи мо сти	по необходи мо сти	по необходи мости	по необходи мо сти	по необходи мо сти
Всего	100	100	100	100	100	100

[00119] Прототип В и прототип ВО не разрабатывают из-за образования осадка в результате взаимодействия парабенатов (метилпарагидроксибензоата натрия и этилпарагидроксибензоата натрия) и клемизола HCl. Прототипы А, АО и плацебо включены в исследования стабильности.

[00120] Пример 7:

[00121] В примере, исследования стабильности проводят на прототипах А, АО и А1 в течение 6 месяцев при различных температурах. Образцы проверяют на внешний вид, рН, удельный вес, анализ (клемизол HCl), родственные вещества и анализ консервантов. В Таблице 10 ниже приведены результаты внешнего вида прототипов, хранившихся в течение 2 недель, 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температуре 2-8°C, 25°C или 40°C. Эти результаты показывают, что внешний вид составов остается прозрачным и свободным от частиц при любых температурах и времени инкубации.

Таблица 10:

Прототип	Условия хранения	Момент времени	Внешний вид	рН	Удельный вес	
А (Без антиоксидант а)	Н/Д	Исходный	Прозрачная жидкость, без твердых частиц	4,64	1,048	
		1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ7)	4,66	1,048	
		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ7)	4,67	1,047	
	25°C	2 недели	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ6)	4,67	1,047	
			1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ6)	4,72	1,048
			2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ6)	4,65	1,047
	40°C	2 недели	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ6)	4,66	1,048	
			1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ6)	4,70	1,048

			частиц (BY5)			
		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY5)	4,64	1,047	
АО (С антиоксидант ом)	Н/Д	Исходный	Прозрачная жидкость, без твердых частиц	4,63	1,050	
		1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY5)	4,63	1,050	
	2-8°C	2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY5)	4,64	1,049	
		2 недели	Прозрачный, жидкий, без твердых частиц (BY2)	4,66	1,050	
	25°C	1 месяц	Прозрачный, жидкий, без твердых частиц (BY2)	4,69	1,050	
		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY1)	4,68	1,049	
		2 недели	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY2)	4,66	1,050	
	40°C	1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY2)	4,71	1,050	
		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY1)	4,67	1,049	
		Исходный	Прозрачная жидкость, без твердых частиц	4,60	1,049	
	А1 (Плацебо)	Н/Д	Исходный	Прозрачная жидкость, без твердых частиц	4,60	1,049
			1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY6)	4,59	1,049
2-8°C		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY6)	4,60	1,048	
		2 недели	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY4)	4,62	1,049	
25°C		1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY4)	4,64	1,049	
		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (BY3)	4,63	1,048	
		40°C	2 недели	Прозрачная жидкость без твердых частиц	4,62	1,049

			частиц (ВУ4)		
		1 месяц	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ3)	4,63	1,049
		2 месяца	Прозрачная жидкость без твердых частиц (ВУ2)	4,63	1,048

[00122] В Таблице 10 также суммированы результаты внешнего вида по цвету прототипов, хранившихся в течение 2 недель, 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температуре 2-8°C, 25°C или 40°C. Изменение цвета оценивают визуально и количественно с использованием стандарта цвета Европейской фармакопеи (см. ссылки «ВУ», где меньшие числа обозначают более темный оттенок). Судя по результатам, представленным в Таблице 10, прототип А (без антиоксиданта) не обесцвечивается так сильно, как прототип АО (с антиоксидантом) или прототип А1 (плацебо), особенно при используемых более высоких температурах. Прототип А (без антиоксиданта) имеет некоторое изменение цвета при 40°C, но имеет место лишь небольшое изменение цвета при 25°C и отсутствие изменения цвета при 2-8°C. Примечательно, что прототип А1 (плацебо) не обесцвечивался так сильно, как прототип АО (с антиоксидантом), что указывает на то, что изменение цвета обусловлено, по меньшей мере частично, присутствием антиоксиданта (аскорбата натрия). Изменение цвета растворов, содержащих аскорбат натрия, не является беспрецедентным; однако скорость обесцвечивания является неожиданной, поскольку изменение цвета видно уже через 2 недели в прототипе АО при 25°C.

[00123] В Таблице 11 суммированы результаты химической характеристики клемизола НСI («анализ») прототипов, хранившихся в течение 2 недель, 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температуре 2-8°C, 25°C или 40°C. Как указано в Таблице 11, анализ как прототипа А, так и прототипа АО изначально является низким. Предполагается, что это может произойти из-за просеивания и, следовательно, потери клемизола НСI после его распределения во время изготовления образцов. Однако результаты анализа не изменяются по сравнению с исходным моментом времени ни для одного из образцов, независимо от условий хранения и состояния.

Таблица 11:

Прототип	Условия хранения	Момент времени	Анализ (%)	Анализ консерванта (%)
А (Без антиоксиданта)	Н/Д	Исходный	93,1	94,0 ^д
	2-8°C	1 месяц	92,6 ^б	86,3 ^с
		2 месяца	92,5	88,3
	25°C	2 недели	91,6 ^а	85,7
		1 месяц	93,9 ^б	73,0 ^с
		2 месяца	92,6	82,8

	40°C	2 недели	92,1 ^a	83,5
		1 месяц	93,0 ^b	78,0 ^c
		2 месяца	92,6	79,8
АО (С антиоксидантом)	Н/Д	Исходный	95,9	97,5 ^d
	2-8°C	1 месяц	95,9 ^b	92,6 ^c
		2 месяца	95,3	95,8
	25°C	2 недели	94,9 ^a	94,2
		1 месяц	95,4 ^b	93,9 ^c
		2 месяца	95,1	94,0
	40°C	2 недели	95,4 ^a	95,2
		1 месяц	95,8 ^b	93,8 ^c
		2 месяца	95,3	93,5

[00124] В Таблице 11 также суммированы результаты химической характеристики консервантов («анализ консерванта»). Как указано в Таблице 11, анализ как прототипа А, так и прототипа АО также изначально является низким. Объяснение этому не является однозначным. Как для прототипа А, так и для прототипа АО наблюдается снижение с течением времени и температуры; однако снижение меньше, когда присутствует антиоксидант. Например, прототип АО (без антиоксиданта), хранящийся при 25°C, снижается на 3,5% по сравнению с исходным анализом по сравнению со снижением на 11% для прототипа А (без антиоксиданта). При обзоре литературы отмечено, что сорбат калия может подвергаться окислению с образованием карбонильных фрагментов, и что это ускоряется при более высоких температурах. Поэтому неудивительно, что антиоксидант помогает предотвратить потерю консерванта.

[00125] В Таблице 12 суммированы результаты химической характеристики родственных веществ прототипов, хранящихся в течение 2 недель, 1 месяца или 2 месяцев в зависимости от указанного и при температуре 2-8°C, 25°C или 40°C. Количество родственных веществ не меняется независимо от времени хранения и температуры от исходного момента времени, что указывает на отсутствие увеличения примесей при стабильности. Фактически, единственная зарегистрированная примесь имеет относительное время удерживания (RRT) 0,40-0,41, и она присутствует на низком уровне (0,06%).

Таблица 12:

Прототип	Условия хранения	Момент времени	Время удерживания (RRT) (% площади)				Всего (≥0,05)
			0,36	0,40-0,41	0,61	1,09	
А (Без	Н/Д	Исходный	НО	<0,05	НО	НО	0,00
	2-8°C	1 месяц	НО	0,06	НО	НО	0,06

антиоксиданта)		2 месяца	НО	0,06	НО	НО	0,06	
	25°C	2 недели	НО	НО	НО	НО	0,00	
		1 месяц	НО	0,07	НО	НО	0,07	
		2 месяца	<0,05	0,06	<0,05	НО	0,06	
	40°C	2 недели	НО	НО	НО	0,05	0,05	
		1 месяц	НО	0,06	НО	НО	0,06	
		2 месяца	<0,05	0,06	0,06	НО	0,12	
	АО (С антиоксидантом)	Н/Д	Исходный	НО	<0,05	НО	НО	0,00
		2-8°C	1 месяц	НО	0,06	НО	НО	0,06
2 месяца			<0,05	0,05	НО	НО	0,05	
25°C		2 недели	НО	НО	НО	НО	0,00	
		1 месяц	НО	0,06	НО	НО	0,06	
		2 месяца	0,05	0,06	НО	НО	0,05	
40°C		2 недели	НО	НО	НО	НО	0,00	
		1 месяц	НО	0,06	НО	НО	0,06	
		2 месяца	<0,05	0,05	НО	НО	0,05	

[00126] Оценивают совместимость с шприцом и однородность дозы прототипа А и прототипа АО. Используют два разных шприца: Adelphi «Elm Tip», код 706100 (пипетка для дозирования короткой формы на 6 мл) и Adelphi Flat Tip, код 90500 (пипетка для перорального дозирования). Нет никаких реальных изменений в анализе клемизола HCl ни для прототипа А, ни для прототипа АО ни в одном шприце в течение 24 часов, что позволяет предположить, что каждый тип шприца совместим с обоими составами. Данные о «родственных веществах» также подтверждают совместимость с любым типом шприца.

[00127] Для доставки дозы из универсального контейнера оба шприца соответствуют критериям, установленным в соответствии с Ph. Eur. 2.9.27, показывая, что любой шприц совместим с точной доставкой составов как прототипа А, так и прототипа АО. Таблица 13 иллюстрирует данные доставки для точности доставки доз 20, 1 мл.

Таблица 13:

	5 мл шприц		6 мл шприц	
	Прототип А	Прототип АО	Прототип А	Прототип АО
Средняя выданная доза (мл)*	0,98	0,98	1,03	1,00
Максимальный выданный объем (мл)* (верхний предел 10%)	1,01 (1,08)	1,03 (1,08)	1,07 (1,13)	1,07 (1,10)
Минимальный выданный объем (мл)*	0,93 (0,88)	0,93 (0,88)	0,93 (0,92)	0,90** (0,90)

[00131] Пример 9:

[00132] В примере, используемый консервант представляет собой сорбат калия. Добавляют ЭДТК вместе с аскорбатом натрия, как это представлено составом С. Состав С был отменен из-за образования частиц, наблюдаемого после добавления клемизола HCl.

[00133] Пример 10:

[00134] В примере, используемый консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат натрия и этилпарагидроксибензоат натрия, представленные составом F. Состав F отменен из-за образования осадка, наблюдаемого после добавления метилпарагидроксибензоата натрия.

[00135] Пример 11:

[00136] В примере, используемый консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат натрия и этилпарагидроксибензоат натрия, оба в удвоенной концентрации по сравнению с составом F. Также добавляют PEG400, как представлено составом H. Состав H отменяют из-за образования осадка, наблюдаемого после добавления метилпарагидроксибензоата натрия.

[00137] Пример 12:

[00138] В примере, используемый консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат натрия и этилпарагидроксибензоат натрия, оба в удвоенной концентрации по сравнению с составом F. Также добавляют пропиленгликоль, как представлено составом K. Состав K отменяют из-за образования коричневого липкого осадка, наблюдаемого после добавления пропиленгликоля.

[00139] Пример 13:

[00140] В примере, используемый консервант представляет собой сорбат калия. Добавляют ЭДТК вместе с аскорбиновой кислотой, как представлено составом D. Приготовление состава D не приводит к образованию частиц или осадка, состав D оценивают по внешнему виду и количественно определяют с использованием стандарта цвета Европейской фармакопеи, как описано ниже в Таблице 15. После формирования состава образцы остаются прозрачными и имеют цвет от бесцветного до очень бледно-желтого. Однако после хранения в течение 1 месяца образцы темнеют до ВУ3/ВУ4, когда хранение осуществляется при 2-8°C, и темнеют до уровня выше В1 и ВУ1, когда хранение осуществляется при 25°C или 40°C. Состав D отменяют.

[00141] Пример 14:

[00142] В примере, используемый консервант представляет собой сорбат калия. Добавляют комбинированный антиоксидант-солубилизатор TPGS, как представлено составом E.

[00143] Состав E оценивают на предмет внешнего вида и количественно определяют с использованием стандарта цвета Европейской Фармакопеи, как описано ниже в Таблице 15. Состав E имеет бледно-желтый цвет и не образует осадок. Соответственно, тестирование стабильности проводят как после 1 месяца, так и после 2 месяцев хранения при 2-8°C, 25°C и 40°C. Состав E демонстрирует небольшое изменение

цвета после хранения, которое одинаково при всех условиях хранения.

Таблица 15:

Состав	Момент времени							
	Исходный	Т= 1 месяц			Т=2 месяца		Т=3 месяца	
		2-8°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
D	BY4/BY5	BY3/BY4	Темнее, чем	Темнее, чем	Н/Д		Н/Д	
E	BY7	BY6	BY6	BY6	Y7	Y6	Y6	Y5
G	BY7	BY6	BY6	BY5/BY6	Y7	Y6	Y6	Y5
I	BY7	BY6	BY6	BY5/BY6	Y6	Y5	Y6	Y4
J	B9	B9	B9	B9	Y7	Y7	Y7	Y6

[00144] Значение pH состава E остается близким к 4,5 во всех условиях хранения, как показано в Таблице 16 ниже.

Таблица 16:

Состав	Плотность (г см ⁻³)	pH						
		Исходный	1 месяц			2 месяца		
			2-8°C	25°C	40°C	2-8°C	25°C	40°C
D	1,048	4,83	4,74	4,66	4,71	Н/Д	Н/Д	Н/Д
E	1,054	4,53	4,48	4,46	4,49	Н/Д	4,52	4,49
G	1,056	4,55	4,49	4,50	4,53	Н/Д	4,55	4,53
I	1,053	4,31	4,25	4,26	4,28	Н/Д	4,29	4,27
J	1,056	4,56	4,48	4,48	4,50	Н/Д	4,54	4,53

[00145] В Таблице 17 ниже суммированы результаты химической характеристики клемизола HCl («анализ») составов, хранившихся в течение 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 17, анализ состава E не изменился по сравнению с исходным моментом времени ни для одного из образцов, независимо от времени или условий хранения.

Таблица 17:

Состав	% Восстановления								
	Исходный	1 месяц			2 месяца				
		2-8°C	25°C	40°C	2-8°C	25°C	40°C	25°C (Повторно тестирование)	40°C (Повторно тестирование)
D	98,8	98,6	98,4	97,8	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
E	99,9	100,2	99,8	99,9	Н/Д	100,7	100,2	Н/Д	Н/Д
G	99,0	99,4	99,2	99,2	Н/Д	99,1	99,6	Н/Д	Н/Д

I	101,1	99,8	99,4	99,1	Н/Д	100,6	99,2	Н/Д	Н/Д
J	100,2	97,9	98,0	97,8	Н/Д	98,8	94,9	99,4	99,5

[00146] Как показано ниже в Таблице 19, наблюдается небольшое увеличение содержания родственных веществ как через 1, так и через 2 месяца хранения при 40°C для состава E, а также после 2 месяцев хранения при 25°C. Значения RRT варьируются от 0,61 до 1,56.

[00147] В Таблице 18 ниже суммированы результаты химической характеристики консервантов («анализ консервантов») после 1 месяца, 2 месяцев и 3 месяцев хранения при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 18, анализ сорбата калия не демонстрирует каких-либо значительных потерь, превышающих 5%, во все тестируемые моменты времени и при всех температурах.

Таблица 18:

Состав	Используемый консервант	% Восстановление									
		Исходный	T= 1 месяц			T= 2 месяца			T= 3 месяца		
			2-8°C	25°C	40°C	2-8°C	25°C	40°C	2-8°C	25°C	40°C
E	Сорбат калия	99,5	99,5	99,2	99,1	Н/Д	98,9	97,6	Н/Д	98,6	97,5
G	Метилпарабен	99,2	99,5	99,3	99,6	Н/Д	98,6	98,8	Н/Д	99,8	99,7
	Этилпарабен	95,2	97,0	96,7	97,1	Н/Д	95,9	96,2	Н/Д	95,9	95,3
I	Метилпарабен	98,7	93,8	94,1	94,0	Н/Д	98,3	97,9	Н/Д	97,6	97,6
	Этилпарабен	103,3	99,7	99,9	99,9	Н/Д	101,5	101,2	Н/Д	100,8	101,0
J	Метилпарабен	100,5	95,0	94,9	94,8	Н/Д	98,7	99,3*	Н/Д	98,4	98,3
	Этилпарабен	110,8*	106,3	106,1	106,0	Н/Д	107,6	108,1**	Н/Д	107,2	107,0

[00148] Пример 15:

[00149] В примере, используемый консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат натрия и этилпарагидроксибензоат натрия в количествах, указанных в Таблице 14. Добавляют комбинированный антиоксидант-солубилизатор TPGS, как представлено составом G. Состав G оценивают по внешнему виду и количественно определяют с использованием Стандарта Цвета Европейской Фармакопеи, как описано выше в Таблице 15. Состав G имеет бледно-желтый цвет и не образует

осадок. Соответственно, тестирование стабильности проводят как через 1 месяц, так и через 2 месяца хранения при 2-8°C, 25°C и 40°C. Состав G демонстрирует небольшое изменение цвета, главным образом, во время хранения при 40°C.

[00150] Значение pH состава G остается близким к 4,5 во всех условиях хранения, как показано выше в Таблице 16.

[00151] В Таблице 17 выше суммированы результаты химической характеристики клемизола HCl («анализ») составов, хранившихся в течение 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 17, анализ состава G не изменяется по сравнению с исходным моментом времени ни для одного из образцов, независимо от времени или условий хранения.

[00152] Как показано ниже в Таблице 19, не наблюдается увеличение содержания родственных веществ через 1 месяц после хранения при 40°C или после 2 месяцев хранения при 25°C для состава G. Наблюдается небольшое увеличение содержания родственных веществ через 2 месяца хранения при 40°C. Значения RRT варьируются от 0,61 до 1,56.

[00153] В Таблице 18 выше суммированы результаты химической характеристики консервантов («анализ консерванта») после 1 месяца, 2 месяцев и 3 месяцев хранения при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 18, анализ метилпарагидроксибензоата натрия и этилпарагидроксибензоата натрия не демонстрирует каких-либо значительных потерь, превышающих 5%, во все тестируемые моменты времени и при всех температурах, при этом значения для метилпарагидроксибензоата натрия немного выше, чем для этилпарагидроксибензоата натрия.

[00154] Пример 16:

[00155] В примере, используемый консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат и этилпарагидроксибензоат в количествах, указанных в Таблице 14. Добавляют комбинированный антиоксидант-солубилизатор TPGS, как представлено в составе I. Состав I оценивают по внешнему виду и определяют количественно с использованием Стандарта Цвета Европейской фармакопеи, как описано выше в Таблице 15. Состав I имеет бледно-желтый цвет и не образует осадок. Соответственно, тестирование стабильности проводят как через 1 месяц, так и через 2 месяца хранения при 2-8°C, 25°C и 40°C. Состав I демонстрирует небольшое изменение цвета, главным образом, во время хранения при 40°C.

[00156] Значение pH состава I остается близким к 4,5 во всех условиях хранения, как показано выше в Таблице 16.

[00157] В Таблице 17 выше суммированы результаты химической характеристики клемизола HCl («анализ») составов, хранящихся в течение 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 17, анализ состава I не изменяется по сравнению с исходным моментом времени ни для одного из образцов, независимо от хранения и условий.

[00158] Как показано ниже в Таблице 19, наблюдается небольшое увеличение

содержания родственных веществ после 1 и 2 месяцев хранения при 40°C для состава I, а также после 2 месяцев хранения при 25°C. Значения RRT варьируются от 0,61 до 1,56.

[00159] В Таблице 18 выше приведены результаты химической характеристики консервантов («анализ консерванта») после 1, 2 и 3 месяцев хранения при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 18, анализ метилпарагидроксибензоата и этилпарагидроксибензоата не демонстрирует каких-либо значительных потерь, превышающих 6%, во все тестируемые моменты времени и при всех температурах, при этом значения для этилпарагидроксибензоата немного выше, чем значения для метилпарагидроксибензоата. Небольшое снижение значения консерванта наблюдается для метилпарагидроксибензоата через 1 месяц, но, по-видимому, оно восстанавливается через 2 месяца при всех используемых температурах.

[00160] Пример 17:

[00161] В примере, используемый консервант представляет собой метилпарагидроксибензоат и этилпарагидроксибензоат в количествах, указанных в Таблице 14. Солублизатор PEG400 добавляют без присутствия антиоксиданта, как представлено составом J. Состав J оценивают на предмет внешнего вида и количественно определяют с использованием Стандарта Цвета Европейской Фармакопеи, как описано выше в Таблице 15. Состав J демонстрирует наименьшее изменение цвета в течение 3-месячного периода хранения. Внешний вид остается неизменным в течение 1 месяца даже при 40°C, тогда как небольшие изменения внешнего вида наблюдаются после хранения в течение 2-3 месяцев.

[00162] Значение pH состава J остается близким к 4,5 во всех условиях хранения, как показано выше в Таблице 16.

[00163] В Таблице 17 выше суммированы результаты химической характеристики клемизола HCl («анализ») составов, хранившихся в течение 1 месяца или 2 месяцев, как указано, и при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 17, анализ состава J не изменяется по сравнению с исходным моментом времени для большинства образцов, независимо от хранения и состояния, за исключением падения, наблюдаемого после 2 месяцев хранения при 40°C. Поскольку это падение не сопровождается соответствующим увеличением содержания родственных веществ (Таблица 19 ниже), образец тестируют повторно. Как указано в Таблице 17, результаты позволяют предположить, что состав J не меняется с начального момента времени вплоть до 2 месяцев после хранения при 25°C или 40°C.

[00164] Как показано ниже в Таблице 19, это снижение содержания клемизола HCl не сопровождается соответствующим увеличением содержания родственных веществ. Увеличение содержания родственных веществ в составе J после 2 месяцев хранения при 40°C имеет значение RRT 0,61.

Таблица 19:

Состав	Исходный	1 месяц 40°C	2 месяца 25°C	2 месяца 40°C
--------	----------	--------------	---------------	---------------

E	-	RRT 1,51; 0,05%	RRT 1,56; 0,10%	RRT 0,61; 0,17% RRT 1,38; 0,05% RRT 1,56; 0,25%
G	-	-	-	RRT 0,61; 0,22% RRT 1,56; 0,10%
I	-	RRT 0,62; 0,07%	RRT 0,61; 0,10%	RRT 0,61; 0,67% RRT 0,85; 0,05% RRT 1,38; 0,10% RRT 1,56; 0,09%
J	-	-	-	RRT 0,61; 0,12%

[00165] В Таблице 18 выше приведены результаты химической характеристики консервантов («анализ консерванта») после 1, 2 и 3 месяцев хранения при температурах 2-8°C, 25°C и 40°C. Как указано в Таблице 18, анализ метилпарагидроксибензоата и этилпарагидроксибензоата не демонстрирует каких-либо значительных потерь, превышающих 5%, во все тестируемые моменты времени и при всех температурах, причем значения для этилпарагидроксибензоата немного выше, чем значения для метилпарагидроксибензоата. Фактически, значения для этилпарагидроксибензоата немного выше целевых, возможно, из-за добавленной немного большей массы, чем целевая (0,109 г против 0,100 г). Небольшое снижение значения консерванта наблюдается для метилпарагидроксибензоата через 1 месяц, но, по-видимому, оно восстанавливается через 2 месяца при всех используемых температурах.

[00166] Пример 18:

[00167] В примере, проводят тестирование вкуса составов E и J, как с плацебо, так и с добавлением битрекса. Четыре участника оценивают вкус каждого из составов по шкале от 1 до 9, где 1=крайне нравится, 9=крайне не нравится. Результаты проиллюстрированы ниже в Таблице 20 и позволяют предположить, что любой состав имеет приемлемый вкус.

Таблица 20:

Обозначение состава	J (с добавлением битрекса)		E (с добавлением битрекса)	
	J (Плацебо)	J (Плацебо)	E (Плацебо)	E (Плацебо)
Приемлемость вкуса (из 9) Участник 1	4 (Слегка нравится)	2 (Очень нравится)	5 (Ни нравится, ни не нравится)	3 (Умеренно нравится)
Приемлемость вкуса	2 (Очень)	4 (Слегка)	3 (Умеренно)	4 (Слегка)

(из 9)	нравится)	нравится)	нравится)	нравится)
Участник 2				
Приемлемость	3	3	1	4
вкуса	(Умеренно	(Умеренно	(Крайне	(Слегка
(из 9)	нравится)	нравится)	нравится)	нравится)
Участник 3				
Приемлемость	2	2	2	2
вкуса	(Очень	(Очень	(Очень	(Очень
(из 9)	нравится)	нравится)	нравится)	нравится)
Участник 4				
	2,75	2,75	2,75	3.25
Среднее	Находится между: очень нравится и умеренно нравится			Нравится умеренно-нравится слегка

[00168] Пример 19:

[00169] В примере, состав J был снова готовят и анализируют после хранения при 2-8°C при относительной влажности (ОВ) 60% и при 25°C при относительной влажности 60% в течение 36 месяцев и при 40°C при относительной влажности 75% в течение до 6 месяцев. Стабильность состава анализируют через 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев путем оценки внешнего вида, активности клемизола HCl (анализ активности), образования родственных клемизолу HCl веществ, стабильности консерванта, рН и присутствия микробов, а также плотности и объема заполнения в некоторых примерах.

[00170] Пределы сигнала тревоги для любых потенциальных изменений стабильности включают по меньшей мере одно из следующего: для внешнего вида, любое изменение по сравнению с первоначальным внешним видом; для анализа активности, повторы должны совпадать в пределах 3% друг от друга, и любое изменение от первоначального среднего значения должно быть в пределах 5%, для подтверждения клемизола HCl или консервантов, любое несоответствие техническим характеристикам основано на времени удерживания основного пика в хроматограмме образца, соответствующей хроматограмме основного пика на хроматограмме эталонного стандарта; для образования родственных веществ, увеличение содержания любого отдельного родственного вещества на 0,1% или более по сравнению с предыдущими моментами времени; для стабильности консерванта, повторы должны отличаться друг от друга в пределах 3%, и любые изменения по сравнению с исходным средним моментом времени должны превышать 5%; для удельного веса, считывание и запись, при этом потенциальные изменения будут отслеживаться через интервалы отбора проб; для плотности, считывание и запись, при этом потенциальные изменения будут отслеживаться через интервалы отбора проб; для рН, считывание и запись, при этом потенциальные

изменения будут отслеживаться через интервалы отбора проб; для микробных пределов, несоответствие спецификациям ТАМС $\leq 10^3$ КОЕ/мл, ТУМС $\leq 10^2$ КОЕ/мл и отсутствие *E. coli*.

[00171] Состав J оценивают по внешнему виду и количественно определяют с использованием Стандарта Цвета Европейской Фармакопеи, как описано ниже в Таблице 21. Состав J демонстрирует небольшое изменение цвета, в основном после 3 месяцев хранения при 40°C, который возвращается к бесцветному через 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца и 36 месяцев после хранения при температуре 2-8°C и 25°C, а также через 6 месяцев после хранения при 40°C. Внешний вид образцов при всех условиях хранения соответствует спецификации от начального момента времени до 36-месячного срока хранения при всех температурах хранения.

Таблица 21:

Условия хранения	Спецификация	Момент времени	Результат
Исходный	Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета	Исходный	Прозрачный бледно-желтый раствор
2-8°C	Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета.	1 месяц	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		3 месяца	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		6 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		9 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		12 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		18 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		24 месяца	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		36 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
25°C/60% ОВ	Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета	1 месяц	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		3 месяца	Прозрачный бледно-

			желтый раствор ³
		6 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		9 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		12 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		18 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		24 месяца	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		36 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
40°C/75% ОВ	Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета	1 месяц	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		3 месяца	Прозрачный бледно-желтый раствор ³
		6 месяцев	Прозрачный бледно-желтый раствор ³

[00172] Значение рН состава J остается близким к 4,5 во всех условиях хранения, как показано в Таблице 22. Значения рН находятся в диапазоне 4,45-4,54. Никаких изменений рН не обнаружено за пределами нормальной аналитической изменчивости для образцов от начального момента времени до 36-месячного периода времени для всех условий хранения. Температура хранения и продолжительность хранения, по-видимому, не оказывают влияния на рН состава.

Таблица 22:

Условия хранения	Спецификация	Момент времени (Месяцы)	Средний результат
Исходный	Считывание и запись	Исходный	4,52
2-8 °С	Считывание и запись	1 месяц	4,53
		3 месяца	4,54
		6 месяцев	4,51 ⁷
		9 месяцев	4,46
		12 месяцев	4,48

		18 месяцев	4,52
		24 месяца	4,54
		36 месяцев	4,48
25°C/60% ОВ	Считывание и запись	1 месяц	4,50
		3 месяца	4,53
		6 месяцев	4,49 ⁷
		9 месяцев	4,45
		12 месяцев	4,46
		18 месяцев	4,50
		24 месяца	4,52
		36 месяцев	4,43
40°C/75% ОВ	Считывание и запись	1 месяц	4,50
		3 месяца	4,52
		6 месяцев	4,47 ⁷

В таблице 23 ниже суммированы результаты химической характеристики клемизола НС1 («анализ») составов, хранившихся в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев и 36 месяцев, как указано, и при температуре 2-8°C, 25°C и 40°C. Активность клемизола НС1 соответствует спецификации во все измеренные моменты времени. Начальная средняя активность клемизола НС1 составляет 98,3%. Активность остается постоянной от начального момента времени до 36-месячного периода времени для условий хранения при 2-8°C и 25°C, и от начального момента времени до 6-месячного периода времени для условий хранения при 40°C. Самое низкое среднее значение активности клемизола НС1 составляет 97,3% и зафиксировано после 6 месяцев хранения при 40°C.

Таблица 23:

Условия хранения	Спецификация	Момент времени (месяцы)	Результат (%)
Исходный	90,0-110,0%	Исходный	Повтор 1: 98,2 Повтор 2: 98,5 Среднее: 98,3
2-8 °С	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 98,5 Повтор 2: 98,9 Среднее: 98,7
		3 месяца	Повтор 1: 97,9 Повтор 2: 98,2 Среднее: 98,0 ⁴

		6 месяцев	Повтор 1: 98,0 Повтор 2: 98,5 Среднее: 98,3
		9 месяцев	Повтор 1: 98,5 Повтор 2: 98,5 Среднее: 98,5
		12 месяцев	Повтор 1: 98,4 Повтор 2: 98,4 Среднее: 98,4
		18 месяцев	Повтор 1: 98,3 Повтор 2: 98,6 Среднее: 98,4
		24 месяца	Повтор 1: 98,1 Повтор 2: 98,2 Среднее: 98,2
		36 месяцев	Повтор 1: 98,2 Повтор 2: 98,3 Среднее: 98,3
25°C/60% ОВ	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 98,9 Повтор 2: 96,9 Среднее: 97,9
		3 месяца	Повтор 1: 97,1 Повтор 2: 98,0 Среднее: 97,6 ¹
		6 месяцев	Повтор 1: 97,7 Повтор 2: 98,1 Среднее: 97,9
		9 месяцев	Повтор 1: 98,5 Повтор 2: 98,5 Среднее: 98,5
		12 месяцев	Повтор 1: 98,4 Повтор 2: 98,9 Среднее: 98,6
		18 месяцев	Повтор 1: 98,3

			Повтор 2: 98,5 Среднее: 98,4
		24 месяца	Повтор 1: 97,6 Повтор 2: 97,8 Среднее: 97,7
		36 месяцев	Повтор 1: 97,9 Повтор 2: 97,9 Среднее: 97,9
40°C/75% ОВ	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 99,0 Повтор 2: 97,8 Среднее: 98,4
		3 месяца	Повтор 1: 97,4 Повтор 2: 97,4 Среднее: 97,4
		6 месяцев	Повтор 1: 97,4 Повтор 2: 97,1 Среднее: 97,3

[00173] Как показано ниже в Таблице 24, ни одно родственное вещество не обнаружено выше отчетного предела с начального момента до 36-месячного периода, за некоторыми исключениями. При 25°C, одно родственное вещество обнаруживается через 18, 24 и 36 месяцев в концентрациях 0,09%, 0,09% и 0,65%, соответственно. При 40°C, одно родственное вещество обнаруживается через 3 и 6 месяцев в концентрациях 0,09% и 0,20%, соответственно. Общее количество родственных видов не превышает отчетного предела с начального момента до 36-месячного периода, за некоторыми исключениями. При 25°C, общее содержание родственных веществ через 36 месяцев увеличивается до 0,14%, достигнув предела сигнала тревоги $\geq 0,1\%$. При 40°C, общее содержание родственных веществ через 6 месяцев снова увеличивается до 0,20%, достигнув предела сигнала тревоги $\geq 0,1\%$. Общее количество родственных веществ, образовавшихся при хранении при всех температурах и во все измеренные моменты времени, не превышает допустимого порога в 3,0% площади, и содержание отдельных примесей не превышает допустимого порога в 0,5% площади.

Таблица 24:

Условия хранения	Спецификация	Момент времени (месяцы)	Результат (%)
Исходный	Не более 0,5% площади индивидуальных примесей	Исходный	RRT 0,85: <0,05 RRT 1,38: <0,05

	Не более 3,0% общего количества примесей Запись всех примесей, площадь которых превышает или равна 0,05%		Всего: <0,05
2-8°C	Не более 0,5% площади индивидуальных примесей Не более 3,0% общего количества примесей Запись всех примесей, площадь которых превышает или равна 0,05%	1 месяц	НО
		3 месяца	RRT 1,33 <0,05 Всего <0,05
		6 месяцев	RRT 0,42: <0,05 RRT 0,63: <0,05 RRT 0,87: <0,05 RRT 1,40: <0,05 Всего: <0,05
		9 месяцев	RRT 0,37: <0,05 RRT 0,43: <0,05 RRT 0,74: <0,05 RRT 0,86: <0,05 RRT 1,25: <0,05 RRT 1,39: <0,05 Всего: <0,05
		12 месяцев	RRT 0,36: <0,05 RRT 0,42: <0,05 RRT 0,86: <0,05 RRT 1,39: <0,05 Всего: <0,05
		18 месяцев	RRT 0,40: <0,05 RRT 0,85: <0,05 RRT 1,31: <0,05 Всего: <0,05
		24 месяца	RRT 0,33: <0,05 RRT 0,40: <0,05 RRT 0,85: <0,05 RRT 1,37: <0,05 Всего: <0,05

		36 месяцев	Не обнаружено выше LOQ
25°C/60% ОВ	<p>Не более 0,5% площади индивидуальных примесей</p> <p>Не более 3,0% общего количества примесей</p> <p>Запись всех примесей, площадь которых превышает или равна 0,05%</p>	1 месяц	НО
		3 месяца	RRT 1,33: <0,05 Всего: <0,05
		6 месяцев	RRT 0,42: <0,05 RRT 0,63: <0,05 RRT 0,87: <0,05 RRT 1,19: <0,05 RRT 1:40: <0,05 Всего: <0,05
		9 месяцев	RRT 0,36: <0,05 RRT 0,42: <0,05 RRT 0,63: <0,05 RRT 0,86: <0,05 RRT 1,25 <0,05 RRT 1,39 <0,05 Всего: <0,05
		12 месяцев	RRT 0,36: <0,05 RRT 0,42: <0,05 RRT 0,63: <0,05 RRT 0,86: <0,05 RRT 1,39: <0,05 Всего: <0,05
		18 месяцев	RRT 0,40: <0,05 RRT 0,49: <0,05 RRT 0,60: 0,09 RRT 0,85: <0,05 RRT 1,31: <0,05 Всего: 0,09
		24 месяца	RRT 0,33: <0,05 RRT 0,40: <0,05 RRT 0,60: 0,09 RRT 0,85: <0,05

			RRT 1,27: <0,05 RRT 1,37: <0,05 Всего: 0,09
		36 месяцев	RRT 0,65:014 Всего: 0,14
40°C/75% ОВ	Не более 0,5% площади индивидуальных примесей Не более 3,0% общего количества примесей Запись всех примесей, площадь которых превышает или равна 0,05%	1 месяц	НО
		3 месяца	RRT 0,62:0,09 RRT 1,33: <0,05 Всего: 0,09
		6 месяцев	RRT 0,42: <0,05 RRT 0,58: <0,05 RRT 0,63:0,20 RRT 0,87: <0,05 RRT 1,40: <0,05 Всего: 0,20

[00174] В Таблицах 25 и 26 ниже суммированы результаты химической характеристики консервантов («анализ консервантов») после 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев и 36 месяцев хранения при температуре 2-8°C, 25°C и 40°C. Анализ активности, проведенный как для метилпарабеновых, так и для этилпарабеновых консервантов во все моменты времени и при всех температурных условиях хранения, не снижается ниже допустимого порога. Как указано в Таблицах 25 и 26, анализ на метилпарабен и этилпарабен, соответственно, не демонстрирует каких-либо потерь, превышающих 3,2% во все моменты времени и при всех температурах хранения.

Таблица 25: Анализ этилпарабена

Условия хранения	Спецификация	Момент времени (месяцы)	Результат (%)
Исходный	90,0-110,0%	Исходный	Повтор 1: 98,2 Повтор 2: 98,2 Среднее: 98,2
2-8°C	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 97,6 Повтор 2: 97,6 Среднее: 97,6 ⁵
		3 месяца	Повтор 1: 97,4 Повтор 2: 97,7 Среднее: 97,5

		6 месяцев	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 97,8 Среднее: 97,8
		9 месяцев	Повтор 1: 98,1 Повтор 2: 98,2 Среднее: 98,2
		12 месяцев	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 98,0 Среднее: 97,9
		18 месяцев	Повтор 1: 97,0 Повтор 2: 97,0 Среднее: 97,0
		24 месяца	Повтор 1: 97,7 Повтор 2: 97,6 Среднее: 97,7
		36 месяцев	Повтор 1: 98,7 Повтор 2: 98,7 Среднее: 98,7
25°C/60% ОВ	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 97,8 Среднее: 97,8 ⁵
		3 месяца	Повтор 1: 98,0 Повтор 2: 97,9 Среднее: 98,0
		6 месяцев	Повтор 1: 98,0 Повтор 2: 97,7 Среднее: 97,9
		9 месяцев	Повтор 1: 98,0 Повтор 2: 97,7 Среднее: 97,9
		12 месяцев	Повтор 1: 97,7 Повтор 2: 97,7 Среднее: 97,7
		18 месяцев	Повтор 1: 96,9

			Повтор 2: 97,1 Среднее: 97,0
		24 месяца	Повтор 1: 96,8 Повтор 2: 97,2 Среднее: 97,0
		36 месяцев	Повтор 1: 98,5 Повтор 2: 98,4 Среднее: 98,4
40°C/75% ОВ	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 97,9 Среднее: 97,8 ⁴
		3 месяца	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 97,8 Среднее: 97,8
		6 месяцев	Повтор 1: 97,4 Повтор 2: 97,0 Среднее: 97,2

Таблица 26: Анализ метилпарабена

Условия хранения	Спецификация	Момент времени (месяцы)	Результат (%)
Исходный	90,0-110,0%	Исходный	Повтор 1: 100,0 Повтор 2: 99,9 Среднее: 100,0
2-8°C	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 97,9 Повтор 2: 98,0 Среднее: 97,9 ⁸
		3 месяца	Повтор 1: 98,4 Повтор 2: 98,5 Среднее: 98,4
		6 месяцев	Повтор 1: 97,0 Повтор 2: 97,1 Среднее: 97,0
		9 месяцев	Повтор 1: 98,5 Повтор 2: 98,5

			Среднее: 98,5
		12 месяцев	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 98,0 Среднее: 97,9
		18 месяцев	Повтор 1: 99,1 Повтор 2: 99,1 Среднее: 99,1
		24 месяца	Повтор 1: 98,2 Повтор 2: 98,1 Среднее: 98,1
		36 месяцев	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 97,8 Среднее: 97,8
25°C/60% ОВ	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 98,0 Повтор 2: 98,0 Среднее: 98,0 ⁴
		3 месяца	Повтор 1: 98,7 Повтор 2: 98,9 Среднее: 98,8
		6 месяцев	Повтор 1: 97,2 Повтор 2: 96,9 Среднее: 97,1
		9 месяцев	Повтор 1: 98,3 Повтор 2: 98,2 Среднее: 98,3
		12 месяцев	Повтор 1: 97,8 Повтор 2: 97,9 Среднее: 97,8
		18 месяцев	Повтор 1: 99,0 Повтор 2: 99,1 Среднее: 99,1
		24 месяца	Повтор 1: 97,4 Повтор 2: 97,8 Среднее: 97,6

		36 месяцев	Повтор 1: 97,5 Повтор 2: 97,5 Среднее: 97,5
40°C/75% ОВ	90,0-110,0%	1 месяц	Повтор 1: 97,7 Повтор 2: 97,9 Среднее: 97,8 ⁵
		3 месяца	Повтор 1: 98,8 Повтор 2: 98,6 Среднее: 98,7
		6 месяцев	Повтор 1: 97,0 Повтор 2: 96,6 Среднее: 96,8

[00175] Подтверждено наличие клемизола HCl, этилпарабена и метилпарабена. Время удерживания основного пика на хроматограммах образцов соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме эталонного стандарта для каждого образца.

[00176] Все оцениваемые условия хранения находятся в пределах допустимых пределов обнаружения микроорганизмов во все моменты времени. Обнаруженные уровни микробов составляют ТАМС <10 КОЕ/мл и ТУМС <10 КОЕ/мл. Наличие *A. coli* не обнаружено.

[00177] Пример 20:

[00178] В примере, составы С и D готовят следующим образом. Избыток каждого твердого эксципиента, включая вишневый ароматизатор, подсластитель, антиоксиданты и консервант, просеивают через сито 500 мкм, затем распределяют в отдельные блюда весов или химические стаканы в необходимом количестве. рН 4,5 цитратный буфер распределяют в химический стакан и к буферу добавляют эксципиенты в порядке консервант, антиоксидант, подсластитель и ароматизатор. Каждый эксципиент полностью растворяют перед добавлением следующего. Затем в раствор буфера и наполнителя добавляют глицерин и перемешивают до тех пор, пока раствор не станет гомогенным. Затем добавляют клемизол HCl, гарантируя гомогенность смеси перед измерением рН полученного раствора. Если рН не находится в целевом диапазоне ($4,5 \pm 0,5$), рН доводят до целевого диапазона путем добавления 0,5 М раствора лимонной кислоты или 0,5 М раствора тринатрийцитрата при перемешивании. Раствор доводят до объема рН 4,5 цитратным буфером.

[00179] Пример 21:

[00180] В примере, состав Е получают следующим образом. Избыток каждого твердого эксципиента, включая вишневый ароматизатор, подсластитель и консервант, просеивают через сито 500 мкм, затем распределяют в отдельные блюда весов или

химические стаканы в необходимом количестве. TPGS сначала плавят в контейнере в печи при температуре 55°C в течение 1 часа. В отдельный стакан помещают рН 4,5 цитратный буфер. При перемешивании, в химический стакан, содержащий буфер, добавляют следующие эксципиенты в указанном порядке, позволяя каждому компоненту полностью раствориться перед добавлением следующего: TPGS, консервант, подсластитель и ароматизатор. Затем добавляют глицерин и перемешивают до полной гомогенности. Затем в химический стакан добавляют клемизол HCl, обеспечивая гомогенность смеси. Если рН не находится в целевом диапазоне (4,5±0,5), рН корректируют в пределах целевого диапазона добавлением 0,5 М раствора лимонной кислоты или 0,5 М раствора тринатрийцитрата при перемешивании. Раствор доводят до объема рН 4,5 цитратным буфером.

[00181] Пример 22:

[00182] В примере, составы F, G и H готовят следующим образом. Избыток каждого твердого эксципиента, включая вишневый ароматизатор, подсластитель и консервант, просеивают через сито 500 мкм, затем распределяют в отдельные блюда весов или химические стаканы в необходимом количестве. TPGS сначала плавят в контейнере в печи при температуре 55°C в течение 1 часа. В отдельный стакан помещают рН 4,5 цитратный буфер. Для составов G и H, солюбилизатор добавляют в буфер и перемешивают до растворения. Для составов F, G и H, в химический стакан добавляют клемизол HCl и перемешивают до полного растворения. При перемешивании добавляют остальные эксципиенты в указанном порядке, позволяя каждому компоненту полностью раствориться перед добавлением следующего: этилпарагидроксибензоат натрия, метилпарагидроксибензоат натрия, подсластитель и ароматизатор. Затем добавляют глицерин и перемешивают до полной гомогенности. Если рН не находится в целевом диапазоне (4,5±0,5), рН доводят до целевого значения путем добавления 0,5 М раствора лимонной кислоты или 0,5 М раствора тринатрийцитрата при перемешивании. Раствор доводят до объема рН 4,5 цитратным буфером.

[00183] Пример 23:

[00184] В примере, составы F, G и H готовят следующим образом. Избыток каждого твердого эксципиента, включая вишневый ароматизатор, подсластитель и консервант, просеивают через сито 500 мкм, затем распределяли в отдельные блюда весов или химические стаканы в необходимом количестве. TPGS сначала плавят в контейнере в печи при температуре 55°C в течение 1 часа. В отдельный стакан добавляют солюбилизатор (TPGS или PEG400). Если солюбилизатором является TPGS, то стакан необходимо нагреть примерно до 50°C на плитке, пока не будет добавлен подсластитель. Затем добавляют этилпарагидроксибензоат, и затем метилпарагидроксибензоат, обеспечивая растворение первого консерванта перед добавлением второго консерванта. рН 4,5 цитратный буфер распределяют во второй стакан. Затем добавляют клемизол HCl и растворяют во втором стакане, содержащем рН 4,5 цитратный буфер. При перемешивании, содержимое первого стакана, содержащего TPGS и консерванты,

добавляют во второй стакан, содержащий рН 4,5 цитратный буфер и клемизол HCl. Затем добавляют подсластитель, и затем ароматизатор (вишневый ароматизатор), обеспечивая полное растворение подсластителя перед добавлением ароматизатора. Затем добавляют глицерин и перемешивают до полной гомогенности. Если рН не находится в целевом диапазоне ($4,5 \pm 0,5$), рН доводят до целевого значения путем добавления 0,5 М раствора лимонной кислоты или 0,5 М раствора тринатрийцитрата при перемешивании. Раствор доводят до объема рН 4,5 цитратным буфером.

[00185] После приготовления составов можно провести тесты, включая тестирование стабильности, анализ клемизола HCl, анализ консерванта и внешнего вида.

[00186] Пример 24:

[00187] В примере готовят три состава. Каждый из трех составов аналогичен составу J тем, что в качестве консерванта используют метилпарагидроксибензоат и этилпарагидроксибензоат, и включают солюбилизатор PEG400. Количества консерванта, PEG 400, ароматизатора (порошок вишневого ароматизатора), подсластителя (сукралозы), глицерина и компонентов цитратного буфера (моногидрат лимонной кислоты и дигидрат тринатрийцитрата) идентичны в отдельных составах, как показано в Таблице 27 ниже. Три состава, представленные в Таблице 27, включают 5 мг/мл клемизола HCl, 10 мг/мл клемизола HCl или 20 мг/мл клемизола HCl.

Таблица 27:

Состав	% масс./масс.*		
	А (5 мг/мл)	В (10 мг/мл)	С (20 мг/мл)
Материал			
Суперочищенный PEG 400	4,73	4,73	4,73
Этилпарагидроксибензоат	0,02	0,02	0,02
Метилпарагидроксибензоат	0,19	0,19	0,19
Порошок вишневого ароматизатора	0,28	0,28	0,28
Глицерин (Коллисолв G 99)	18,94	18,94	18,94
Сукралоза	0,19	0,19	0,19
Моногидрат лимонной кислоты	0,10	0,10	0,10
Дигидрат тринатрийцитрата	0,16	0,16	0,16
Клемизол HCl	0,474**	0,948**	1,897**
Дистиллированная вода	по необходимости	по необходимости	по необходимости
Всего	100,0	100,0	100,0

[00188] Составы анализируют на растворимость и стабильность, включая: внешний вид (от бесцветного до бледно-желтого цвета и отсутствие кристаллического осадка),

стабильность клемизола HCl (выход от 90,0% до 110,0%), образование родственных веществ клемизола HCl (изменение $\pm 0,5\%$ для любых отдельных примесей или изменение 3,0% общего количества родственных веществ), стабильность консерванта (изменение $\pm 10\%$ от номинального; восстановление 90,0% - 110,0%) и pH (любое изменение более 0,2 единицы от исходного).

[00189] Все три состава демонстрируют высокую растворимость клемизола HCl. 20 мг/мл состав клемизола HCl не может полностью раствориться. Состав фильтруют и проводят анализ растворимости оставшейся части в растворе. Анализы растворимости для всех составов демонстрируют растворимость 102,5%, 103,8% и 97,6% для образцов клемизола HCl с концентрацией 5 мг/мл, 10 мг/мл и 20 мг/мл, соответственно.

[00190] Внешний вид всех трех составов является прозрачным, бесцветным и не содержит кристаллический осадок при образовании.

[00191] После образования, значение pH трех составов близко к 4,5, как показано ниже в Таблице 28.

Таблица 28:

	Состав 5 мг/мл	Состав 10 мг/мл	Состав 20 мг/мл
pH	4,448	4,386	4,356

[00192] Анализ клемизола HCl для всех трех составов находится в допустимых пределах спецификации, как показано в Таблице 29 ниже.

Таблица 29:

Анализ (% восстановления)									
	EPU029/04/A (5мг/мл)			EPU029/04/B (10мг/мл)			EPU028/04/C (20мг/мл)		
	Клеми зол- HCl	Этил пара бен	Мети лпар а бен	Клемиз ол-HCl	Этил пара бен	Мети лпар а бен	Клемиз ол-HCl	Этил пара бен	Мети л пара бен
R1	96,7	102,3	96,7	97,8	93,6	93,9		97,4	94,2
R2	96,8			96,8	94,0	93,8		98,1	94,8
Среднее	96,7			97,3	93,8	93,8		97,8	94,5
% совпаде ний повторо в	0%			1%	0%	0%		0%	0%

[00193] В трех составах не обнаружено родственных веществ.

[00194] Анализы консервантов для трех составов дают неоднозначные результаты.

Результаты анализа этилпарагидроксибензоата находятся в пределах спецификаций для всех трех составов. Результаты анализа метилпарагидроксибензоата для образца клемизола HCl с концентрацией 5 мг/мл и 20 мг/мл находятся в пределах технических условий, как показано ниже в Таблице 30. Результаты анализа для метилпарагидроксибензоата для образца клемизола HCl с концентрацией 10 мг/мл ниже пределов спецификации.

Таблица 30:

Состав	Анализ	Метилпарагидроксибензоат				Этилпарагидроксибензоат			
		Повт ор 1	Повт ор 2	Сре д нее	% совпаде ний повторо в	Повт ор 1	Повт ор 2	Сре д нее	% совпаде ний повторо в
А (5 мг/мл)	% Восстанов ления	91,6				102,3			
В (10 мг/мл)	% Восстанов ления	88,9	88,8	88,9	0	93,6	94,0	93,8	0
С (20 мг/мл)	% Восстанов ления	94,2	94,8	94,5	0	97,4	98,1	97,8	0

[00195] Пример 25:

[00196] В примере, три состава готовят в соответствии с составами Примера 24, за исключением концентрации клемизола HCl, как показано в Таблице 31 ниже. Три состава включают 10 мг/мл клемизола HCl (состав В), 16 мг/мл клемизола HCl (состав D) или 18 мг/мл клемизола HCl (состав E).

Таблица 31:

Состав	% масс./масс.*		
	В (10 мг/мл)	D (16 мг/мл)	E (18 мг/мл)
Суперочищенный PEG 400	4,73	4,73	4,73
Этилпарагидроксибензоат	0,02	0,02	0,02
Метилпарагидроксибензоат	0,19	0,19	0,19
Порошок вишневого ароматизатора	0,28	0,28	0,28

Глицерин (Коллисольв G 99)	18,94	18,94	18,94
Сукралоза	0,19	0,19	0,19
Моногидрат лимонной кислоты	0,10	0,10	0,10
Дигидрат тринатрийцитрата	0,16	0,16	0,16
Клемизол HCl	0,948**	1,517**	1,707**
Дистиллированная вода	по необходимости	по необходимости	по необходимости
Всего	100,0	100,0	100,0

[00197] Составы анализируют на растворимость и возможные изменения от первоначального получения до 28 дней после хранения при 25°C или 40°C. Потенциальные изменения включают: внешний вид (от бесцветного до бледно-желтого цвета, отсутствие кристаллического осадка), стабильность клемизола HCl (результаты анализа от 90,0% до 110,0%), образование родственных клемизолу HCl веществ (изменение $\pm 0,5\%$ для любой отдельной примеси или изменение общего количества родственных веществ на 3,0%), стабильность консерванта (изменение $\pm 10\%$ от номинального) и pH (любое изменение более чем на 0,1 единицы от исходного).

[00198] Состав, содержащий 18 мг/мл клемизола HCl (состав D), не может солубилизировать весь клемизол HCl.

[00199] Во время первого приготовления, состав, содержащий 10 мг/мл клемизола HCl (состав B), демонстрирует образование комков нерастворенного желтоватого твердого вещества. Состав повторно готовят и фильтруют, и он оказывается прозрачным, бледно-желтым и свободным от кристаллического осадка. Состав, содержащий 16 мг/мл клемизола HCl (состав D), выглядит прозрачным, бесцветным, гомогенным и свободным от кристаллического осадка. Клемизол HCl в концентрации 10 мг/мл (состав B) и клемизол HCl в концентрации 16 мг/мл (состав D) остаются прозрачными, от бесцветного до бледно-желтого цвета и без осадка во время хранения при 25°C или 40°C в течение 7 дней, 14 дней и 28 дней.

[00200] Значение pH двух составов остается близким к 4,5 во всех условиях хранения; однако результаты оказываются ниже пределов спецификации. Средние значения pH находятся в диапазоне от 4,23 до 4,32 на протяжении всего срока хранения, как показано в Таблице 32 ниже.

Таблица 32:

T=28 дней				
Характеристики USP			Спецификации EP	
Состав	EPY028/038D (16 мг/мл)	EPY028/058B (10 мг/мл)	EPY028/038D (16 мг/мл)	EPY028/058B (10 мг/мл)

Условия хранения	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
R1	4,305	4,255	4,324	4,299	4,238	4,218	4,249	4,261
Температура (°C)	23,8	23,7	24,1	24,1	19,8	19,9	19,8	19,9
R2	4,290	4,254	4,317	4,284	4,243	4,236	4,263	4,268
Температура (°C)	24,5	23,8	24,9	24,0	19,8	19,9	19,7	20,0
Среднее	4,30	4,25	4,32	4,29	4,24	4,23	4,26	4,26
Дата	16 февраля 2022				23 февраля 2022			

[00201] Анализ клемизола HCl для двух составов находится в пределах допустимых пределов спецификации при всех условиях хранения, как показано в Таблице 33 ниже.

Таблица 33:

T=28 дней Анализ (%)				
Состав	EPY028/038D (16 мг/мл)		EPY028/058B (10 мг/мл)	
	25°C	40°C	25°C	40°C
Условия хранения	25°C	40°C	25°C	40°C
R1(%)	98,8	98,5	98,5	97,7
R2(%)	94,0	97,8	94,8	98,4
Среднее (%)	96,4	98,2	96,7	98,0
% совпадения повторов	5	1	4	1

[00202] Любое образование родственных веществ находится в пределах технических условий при всех условиях хранения, как показано ниже в Таблице 34.

Таблица 34:

T=28 дней Родственные вещества (%)				
Формулировка	EPY028/038D (16 мг/мл)		EPY028/058B (10 мг/мл)	
	25°C	40°C	25°C	40°C
Условия хранения	25°C	40°C	25°C	40°C
RRT 0,63	НО	0,08	НО	0,11
RRT 1,47	0,06	0,06	0,06	0,06
Всего (%)	0,06	0,14	0,06	0,17

[00203] Анализы консервантов, как этилпарагидроксибензоата, так и метилпарагидроксибензоата, находятся в допустимых пределах спецификации во всех условиях хранения, как показано в Таблице 35 ниже.

[00204] Таблица 35:

Т=28 дней (%)								
Состав	ЕРУ028/038D (16 мг/мл)				ЕРУ028/058В (10 мг/мл)			
	Метилпарабен (%)		Этилпарабен (%)		Метилпарабен (%)		Этилпарабен (%)	
Условия хранения	25°С	40°С	25°С	40°С	25°С	40°С	25°С	40°С
R1	98,8	98,1	104,8	103,8	95,4	94,7	100,9	99,9
R2	94,2	98,2	101,0	104,1	94,6	95,1	99,9	100,3
Среднее	96,5	98,2	102,9	104,0	95,0	94,9	100,4	100,1
% совпадения повторов	5	0	4	0	1	0	1	0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая клемизол HCl; растворитель; консервант; и глицерин, где консервант содержит по меньшей мере один из сорбата калия, метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата, растворитель содержит цитратный буфер, и рН жидкой фармацевтической композиции находится в диапазоне от 4 до 5.
2. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где концентрация глицерина составляет 10-30% (масс./масс.), и концентрация цитратного буфера составляет 90-70% (масс./масс.), предпочтительно, концентрация глицерина составляет 20% (масс./масс.), и концентрация цитратного буфера составляет 80% (масс./масс.).
3. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата, сорбата калия и этилпарагидроксибензоата.
4. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где консервант находится в концентрации 0,01-0,5% (масс./об.).
5. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата.
6. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где консервант содержит по меньшей мере один из 0,2% (масс./об.) метилпарагидроксибензоата или 0,02% (масс./об.) этилпарагидроксибензоата.
7. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая солубилизатор.
8. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 7, где солубилизатор содержит по меньшей мере один из TPGS или сверхочищенного PEG400.
9. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 8, где солубилизатор представляет собой сверхочищенный PEG400.
10. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 8, где солубилизатор представляет собой TPGS.
11. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая подсластитель.
12. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 11, где подсластитель содержит по меньшей мере один из сукралозы или сахараина натрия.
13. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая модификатор вкуса.
14. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 13, где модификатор вкуса

содержит по меньшей мере один из ароматизатора, подсластителя, жидкого вишневого ароматизатора, жидкого апельсинового ароматизатора, жидкого клубничного ароматизатора, жидкого ванильного ароматизатора, порошкового вишневого ароматизатора, порошкового апельсинового ароматизатора, порошкового клубничного ароматизатора, порошкового ванильного ароматизатора.

15. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами.

16. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 15, где антиоксидант или компонент с антиоксидантными свойствами выбран из по меньшей мере одного из аскорбата натрия, аскорбиновой кислоты или токоферолполиэтиленгликольсукцината (TPGS).

17. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 16, содержащая аскорбиновую кислоту.

18. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где клемизол HCl находится в концентрации 1 мг/мл - 30 мг/мл, предпочтительно, 5 мг/мл, в фармацевтической композиции.

19. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где дополнительно содержащая противоэпилептическое лекарственное средство.

20. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1 для лечения эпилептического расстройства, предпочтительно, педиатрического эпилептического расстройства, предпочтительно, где эпилептическое расстройство представляет собой одно из синдрома Драве, доброкачественной детской эпилепсии с центрально-височными пиками, лобной эпилепсии, инфантильных спазмов, ювенильной миоклонической эпилепсии (JME), ювенильной абсанс-эпилепсии, детской абсанс-эпилепсии (например, пикнолепсии), фебрильных судорог, прогрессирующей миоклонической эпилепсии Лафора, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ландау-Клеффнера, генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (SMEI), доброкачественных неонатальных семейных трансформаций (BNFC), синдрома Веста, синдрома Отахара, ранних миоклонических энцефалопатий, миграционной фокальной эпилепсии, детских эпилептических энцефалопатий, комплекса туберозного склероза (TSC), фокальной кортикальной дисплазии, лиссэнцефалии I типа, синдрома Миллера-Дикера, синдрома Ангельмана, синдрома ломкой X-хромосомы, эпилепсии при расстройствах аутистического спектра, субкортикальной лентовидной гетеротопии, синдрома Уокера-Варбурга, болезни Альцгеймера, посттравматической эпилепсии, прогрессирующей миоклональной эпилепсии, рефлекторной эпилепсии, синдрома Расмуссена, височной эпилепсии, лимбической эпилепсии, эпилептического статуса, абдоминальной эпилепсии, массивной двусторонней миоклональной катамениальной эпилепсии, судорожного расстройства Джексона, болезни Унферрихта-Лундборга или светочувствительной эпилепсии.

21. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где после 36 месяцев хранения

происходит по меньшей мере одно или несколько из следующего:

не наблюдается существенного увеличения содержания метаболитов клемизола HCl или родственных продуктов разложения,

количество консерванта поддерживают на уровне, по существу, 97% или более от исходного количества консерванта,

нет существенного изменения рН фармацевтической композиции,

нет существенного изменения цвета фармацевтической композиции; и

предпочтительно, хранение происходит при температуре, по меньшей мере, одной из следующих: 2-8°C, 25°C или 40°C.

22. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции для лечения эпилептического расстройства, включающий:

растворение по меньшей мере одного из консерванта, клемизола HCl, множества эксципиентов и глицерина в растворе, содержащем по меньшей мере один растворитель или солюбилизатор с образованием жидкой фармацевтической композиции, где

растворителем является цитратный буфер,

рН жидкого фармацевтического состава составляет 4,5 ($\pm 0,5$),

клемизол HCl находится в концентрации от 1 мг/мл до 30 мг/мл в жидкой фармацевтической композиции,

по меньшей мере один консервант содержит по меньшей мере один из сорбата калия, метилпарагидроксибензоата натрия, этилпарагидроксибензоата натрия, метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата, и

где способ дополнительно включает добавление растворителя, когда растворение происходит в солюбилизаторе, или добавление солюбилизатора, когда растворение происходит в растворителе.

23. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22 где

растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в солюбилизаторе с образованием раствора солюбилизатор-консервант;

добавление растворителя включает добавление растворителя к раствору солюбилизатор-консервант с образованием раствора солюбилизатор-консервант-растворитель;

растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в растворе солюбилизатора-консерванта-растворителя с образованием раствора клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель; и

растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель, где

по меньшей мере один консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата или этилпарагидроксибензоата, и

предпочтительно, растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе клемизол HCl-солюбилизатор-консервант-растворитель.

24. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где:
растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в комбинированном растворителе-солюбилизаторе, содержащем растворитель и солюбилизатор, с образованием раствора клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор;

растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в растворе клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор с образованием раствора консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор; и

растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор; где

по меньшей мере один консервант содержит по меньшей мере один из метилпарагидроксибензоата натрия или этилпарагидроксибензоата натрия, и

предпочтительно растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе консервант-клемизол HCl-растворитель-солюбилизатор.

25. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где:

растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в комбинированном растворителе-солюбилизаторе, содержащем растворитель и солюбилизатор с образованием раствора консервант-растворитель-солюбилизатор;

растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе консервант-растворитель-солюбилизатор с образованием раствора эксципиент-консервант-растворитель-солюбилизатор;

растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе эксципиент-консервант-растворитель-солюбилизатор; и

растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в растворе эксципиент-консервант-растворитель-солюбилизатор, где

по меньшей мере один консервант содержит сорбат калия, солюбилизатор содержит TPGS, и

TPGS плавят перед растворением TPGS в растворителе.

26. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где способ дополнительно включает растворение антиоксиданта в растворе, содержащем по меньшей мере один из растворителя или солюбилизатора, где

растворение по меньшей мере одного консерванта включает растворение по меньшей мере одного консерванта в растворителе с образованием раствора консервант-растворитель;

растворение антиоксиданта включает растворение антиоксиданта в растворе консервант-растворитель с образованием раствора антиоксидант-консервант-растворитель;

растворение множества эксципиентов включает растворение множества эксципиентов в растворе антиоксидант-консервант-растворитель с образованием раствора эксципиент-антиоксидант-консервант-растворитель;

растворение глицерина включает растворение глицерина в растворе эксципиент-антиоксидант-консервант-растворитель; и

растворение клемизола HCl включает растворение клемизола HCl в растворе эксципиент-антиоксидант-консервант-растворитель, где

по меньшей мере один консервант содержит сорбат калия.

27. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где способ дополнительно включает доведение pH жидкой фармацевтической композиции до pH 4,5 ($\pm 0,5$).

28. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где солюбилизатор представляет собой сверхочищенный PEG400 или солюбилизатор представляет собой TPGS, где TPGS плавят перед использованием и предпочтительно выдерживают при температуре приблизительно 50°C по меньшей мере до растворения клемизола HCl.

29. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где после 36 месяцев хранения происходит по меньшей мере одно из следующего:

не происходит существенного увеличения метаболитов клемизола HCl или родственных продуктов разложения;

количество консерванта поддерживают на уровне, по существу, 97% или более от исходного количества консерванта;

нет существенного изменения pH фармацевтической композиции;

нет существенного изменения цвета фармацевтической композиции, и

предпочтительно, хранение происходит при температуре, по меньшей мере, одной из следующих: 2-8°C, 25°C или 40°C.

30. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, дополнительно включающий добавление противозепилептического лекарственного средства.

31. Способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по п. 22, где жидкая фармацевтическая композиция предназначена для лечения эпилептического расстройства, предпочтительно, педиатрического эпилептического расстройства, предпочтительно, где эпилептическое расстройство представляет собой одно из синдрома Драве, доброкачественной детской эпилепсии с центрально-височными пиками, лобной эпилепсии, инфантильных спазмов, ювенильной миоклонической эпилепсии (JME), ювенильной абсанс-эпилепсии, детской абсанс-эпилепсии (например, пикнолепсии), фебрильных судорог, прогрессирующей миоклонической эпилепсии Лафора, синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Ландау-Клеффнера, генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами (GEFS+), тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (SMEI), доброкачественных неонатальных семейных трансформаций (BNFC), синдрома Веста, синдрома Отахара, ранних миоклонических энцефалопатий, миграционной фокальной эпилепсии, детских эпилептических энцефалопатий, комплекса туберозного склероза (TSC), фокальной кортикальной дисплазии, лиссэнцефалии I типа, синдрома

Миллера-Дикера, синдрома Ангельмана, синдрома ломкой X-хромосомы, эпилепсии при расстройствах аутистического спектра, субкортикальной лентовидной гетеротопии, синдрома Уокера-Варбурга, болезни Альцгеймера, посттравматической эпилепсии, прогрессирующей миоклональной эпилепсии, рефлекторной эпилепсии, синдрома Расмуссена, височной эпилепсии, лимбической эпилепсии, эпилептического статуса, абдоминальной эпилепсии, массивной двусторонней миоклональной катамениальной эпилепсии, судорожного расстройства Джексона, болезни Унферрихта-Лундборга или светочувствительной эпилепсии.

32. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, жидкой фармацевтической композиции по одному из пп. 1-21 или жидкой фармацевтической композиции, полученной способом по одному из пп. 22-31.

33. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по п. 32, где введение включает один или несколько путей, выбранных из перорального, сублингвального, сублабиального, буккального и трансмукозального, где предпочтительно, путь введения является пероральным.

34. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по п. 32, где концентрация клемизола HCl в жидкой фармацевтической композиции составляет 1 мг/мл - 30 мг/мл, и предпочтительно, где доза клемизола HCl, используемая для лечения субъекта, составляет примерно 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 10 мг/кг, 12,5 мг/кг, 15 мг/кг, 17,5 мг/кг, 20 мг/кг, 22,5 мг/кг, 25 мг/кг, 27,5 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 42,5 мг/кг, 45 мг/кг, 47,5 мг/кг, 50 мг/кг, 52,5 мг/кг, 55 мг/кг, 57,5 мг/кг, 60 мг/кг, 62,5 мг/кг, 65 мг/кг, 67,5 мг/кг, 70 мг/кг, 72,5 мг/кг, 75 мг/кг, 77,5 мг/кг, 80 мг/кг, 82,5 мг/кг, 85 мг/кг, 87,5 мг/кг, 90 мг/кг, 92,5 мг/кг, 95 мг/кг, 97,5 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, 225 мг/кг, 250 мг/кг, 275 мг/кг, 300 мг/кг, 325 мг/кг, 350 мг/кг, 375 мг/кг, 400 мг/кг, 425 мг/кг, 450 мг/кг, 475 мг/кг или 500 мг/кг.

35. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по п. 34, дополнительно включающий повтор введения по меньшей мере каждые 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20 или 24 часа.

36. Способ лечения субъекта, страдающего эпилептическим расстройством, по п. 32, включающий введение противоэпилептического лекарственного средства, где введение противоэпилептического лекарственного средства предпочтительно включает любое из:

введения жидкой фармацевтической композиции отдельно от противоэпилептического лекарственного средства,

совместного введения жидкой фармацевтической композиции с противоэпилептическим лекарственным средством, или

последовательного введения жидкой фармацевтической композиции с противоэпилептическим лекарственным средством.