

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201700426** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2018.03.30**

(51) Int. Cl. **A61K 31/502** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2017.09.21**

---

(54) **СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА НЕСТЕРИЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ БЕЗВОДНОГО "ТАМЕРИТА" И/ИЛИ ДВУХВОДНОГО "ГАЛАВИТА" - НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ 5-АМИНО-2,3-ДИГИДРОФТАЛАЗИН-1,4-ДИОНА (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ИХ ПЕРЕРАБОТКИ В СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

---

(31) **2016137827**

(32) **2016.09.22**

(33) **RU**

(71) Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"АБИДАФАРМА" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Абидов Муса Тажудинович, Абидов  
Адмир Мусаевич, Мальчук Дмитрий  
Анатольевич, Кулесский Александр  
Владимирович (RU)**

(74) Представитель:

**Родионов Н.М. (RU)**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным средствам, воздействующим на иммунную систему и обладающим иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, а также к химико-фармацевтическому производству этих лекарственных средств. Способ получения стерильного лиофилизированного лекарственного препарата на основе натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона путем переработки безводной и/или двухводной нестерильной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона отличается тем, что реализуют процесс переработки промежуточного продукта 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона в его натриевую соль путем растворения в водно-органическом щелочном растворе, так что безводную и/или двухводную субстанцию натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона получают кристаллизацией при температуре минус 5-7°C из водно-органического раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, после чего из субстанции получают стерильный лиофилизированный лекарственный препарат.

**A2**

**201700426**

**201700426**

**A2**

МПК А61К31/502, С07D237/32, А61Р37/02,

А61Р29/00, А61Р35/00, А61Р39/06

Способ производства нестерильных субстанций безводного «Тамерита»  
и/или двухводного «Галавита» - натриевых солей 5-амино-  
2,3-дигидрофталазин-1,4-диона

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным средствам, воздействующим на иммунную систему, и обладающим иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действиями, а также к химико-фармацевтическому производству этих лекарственных средств.

Из уровня химико-фармацевтической техники известен аналог лекарственный препарат на основе натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона и способ его получения, путем высаливания органическим растворителем из водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона и представляющий собой соединение в виде белого или светло-желтого, легко растворимого в воде аморфного порошка, обладающего иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием (патент RU 2155043, МПК А61К3 1/502, 2000). Введение щелочного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона при слабой реакции клеточного иммунитета, например, при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, которая проявляется выбросом ими TNF (фактора некроза опухолей) интерлейкинов и других острофазных белков. При воспалительных процессах известный лекарственный препарат на несколько часов подавляет активность макрофагов и одновременно усиливает микробицидную систему клеток.

Недостаток известного лекарственного препарата-аналога и способа его производства путем высаливания органическим растворителем из водных растворов его солей заключается в том, что препарат, полученный этим способом, не может создавать устойчивые во времени мицелярные системы в своих растворах, имеет смешанную аморфно-кристаллическую структуру переменного состава полиморфных модификаций, а также разное количество кристаллизационной воды в своем составе и в связи с этим ограниченный спектр (диапазон) действия в биосистемах. Производство лекарственного препарата методом высаливания не обеспечивает нужной чистоты и постоянства состава продукта, требует большого количества высаливающего реагента, систем утилизации значительных объемов маточных растворов, промывных и сточных жидкостей. Кроме того, при использовании способа высаливания происходит захват из раствора аморфной фазой нежелательных примесей (загрязнений), которые губительны для биологических систем и не дают возможности длительного хранения препарата в водных растворах, приготовленных, например, для инъекций, орошения или ингаляций.

Наиболее близким известным техническим решением в качестве прототипа является лекарственный препарат, представляющий собой соединения в виде белого или светло-желтого, легко растворимого в воде, кристаллического порошка или его водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона - безводного «Гамерита» или двухводного «Галавита» [«Гамерит» и/или «Галавит» [www.dr-abidov.com](http://www.dr-abidov.com)], способ получения которого основан на том, что растворяют промежуточный продукт 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион в водном растворе гидроксида натрия при перемешивании и нагревании до температуры не выше 60°C, стерилизуют приготовленный раствор посредством стерильной фильтрации, охлаждают полученный стерильный фильтрат до отрицательной температуры 1-3°C, отжимают выпавшие при этих условиях кристаллы, промывают их от маточного

раствора и высушивают полученные кристаллы до безводного состояния «Тамерита», реализуя один из трех способов этой сушки:

1) пропускают через отжатые и отмытые от маточного раствора кристаллы горячий инертный газ или азот. При этом газы должны быть предварительно очищены от микрочастиц и бактерий стерильными газовыми фильтрами и не должны превышать пороговую температуру нагрева;

2) погружают кристаллы в стерильный ацетон или метилэтилкетон, или этанол, или метанол, или изопропанол и кипятят суспензию при перемешивании до полного удаления воды из кристаллов;

3) помещают кристаллы в роторный испаритель и под вакуумом осуществляют сушку вещества при пониженных температуре и давлении до безводного состояния.

Результатом реализации всех трех способов сушки является мелкий хорошо сыпучий порошок субстанции «Тамерит» с четко выраженной кристаллической структурой с постоянным соотношением кристаллических фаз и влажностью менее полпроцента.

Для получения субстанции в виде дигидрата «Галавита» в прототипе производится сушка отжатого и отмытого от маточного раствора полученного кристаллического вещества в сушильном шкафу при температуре 65°C до постоянного веса. Полученный порошок субстанции «Галавит» имеет ярко выраженную кристаллическую структуру с постоянным соотношением кристаллических фаз. [[http://www.medvo-pros.eom/drugs\\_dictionary/4/Galavit](http://www.medvo-pros.eom/drugs_dictionary/4/Galavit)]. При этом полученные в прототипе субстанции безводного «Тамерита» и/или двухводного «Галавита» натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона не являются в полной мере лекарственными препаратами, т.к. при перенесении кристаллического вещества из разных реакционных узлов во время его сушки происходит спонтанное загрязнение конечного продукта

микрпылью и бактериями. Поэтому известные субстанции «Гамерита» и/или «Галавита» являются нестерильными.

Первый недостаток прототипа состоит в низкой технологической эффективности способа получения чистых кристаллических порошков нестерильных субстанций безводных и двухводных натриевых солей 5-амино-2,3-Дигидрофталазин-1,4-диона из-за того, что использована низкотемпературная кристаллизация только из водных растворов, что сильно снижает целевой выход прототипа до 81-83 мас.%, а увеличение концентрации рабочего раствора для повышения количественного выхода прототипа, не позволяет получать препарат высокой степени чистоты. Понижение температуры раствора для более полной кристаллизации, ниже минус 3°C, ведет к замерзанию смеси.

Вторым недостатком прототипа является неспособность, при данном способе выделения, полученных в прототипе кристаллов образовывать устойчивые во времени мицелярные системы в своих растворах, что, несомненно, сказывается на терапевтических свойствах прототипа.

Технической и медицинской задачей (целью) изобретения является повышение технологической эффективности получения нестерильных порошковых безводных и двухводных субстанций лекарственных препаратов «Гамерит» и/или «Галавит», и обеспечение условий процесса для образования кристаллических порошков, обладающих способностью создавать в своих водных растворах устойчивые во времени мицелярные системы, как показателя лекарственной активности препарата, а именно: «Гамерита» и/или «Галавита» - натриевых солей 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона.

Технический и медицинский результат изобретения состоит в том, что повышается технологическая эффективность, а именно: сокращается время производства, уменьшается количество маточных растворов, промывных и сточных вод и увеличивается выход целевого продукта нестерильных субстанций безводных и двухводных натриевых солей 5-

амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона - лекарственных препаратов «Тамерит» и/или «Галавит», которая обеспечивается путем обработки низкотемпературной, минус 5-7°C, кристаллизацией водно-органических растворов натриевых солей 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, приготовленных в строго пропорциональном соотношении основных и вспомогательных ингредиентов, что впервые позволяет получать порошковые безводные и двухводные препараты «Тамерит» и/или «Галавит», способные образовывать в своих водных растворах устойчивые во времени мицелярные системы, обуславливающие лекарственную активность.

Сущность изобретения характеризуется тем, что промежуточный продукт 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион подвергают растворению, а затем низкотемпературной, минус 5-7°C, кристаллизации его натриевой соли из водноорганического раствора гидроксида натрия, приготовленного в строго пропорциональном соотношении основных и вспомогательных ингредиентов с возможностью получения повышенных выходов до 93-95 мас.% индивидуальных лекарственных нестерильных порошковых препаратов «Тамерит» и/или «Галавит» медикаментозной степени чистоты, кристаллы которых способны в своих растворах образовывать устойчивые во времени мицелярные системы, обуславливающие лекарственную активность.

Новизна изобретения состоит в том, что:

1. Впервые разработан способ, в котором подобраны условия образования из промежуточного продукта 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона при низкотемпературной, минус 5-7°C, кристаллизации его натриевой соли из водно-органического щелочного раствора, приготовленного в строго пропорциональном соотношении основных и вспомогательных ингредиентов - кристаллов безводного «Тамерит» и/или двухводного «Галавит» порошка, способного образовывать в своих

растворах устойчивые во времени мицелярные системы, обуславливающие лекарственную активность получаемого препарата.

2. Разработанный способ позволяет получать с высокими выходами до 93-95 мас.% и минимальным количеством производственных отходов и затрат, индивидуальные порошковые, безводные и двухводные нестерильные субстанции «Тамерит» и/или «Галавит» - натриевые соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона.

Предлагаемый способ производства нестерильных субстанций безводного «Тамерита» и/или двухводного «Галавита» натриевых солей 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона реализуется следующим образом.

Промежуточный продукт 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион подвергают переработке методом низкотемпературной, минус 5-7°C, кристаллизации его натриевой соли из водно-органического щелочного раствора, приготовленного в строго пропорциональном соотношении основных и вспомогательных ингредиентов, в индивидуальные порошковые, безводные и/или двухводные нестерильные субстанции «Тамерит» и «Галавит» - натриевые соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона. Данные действия в сравнении с прототипом позволяют сократить время химикофармацевтического производства лекарственного препарата в 5 раз, значительно уменьшить количество маточных растворов, промывных и сточных вод и увеличить выход целевого продукта с 81-83 мас.%, известного в прототипе, до 93-95 мас.% в предлагаемом техническом решении, что соответствует повышению эффективности производства лекарственного препарата, заявленному в качестве технической задачи и технологического результата изобретения, а также в качестве заявленной в изобретении медицинской задачи впервые реализован способ получения кристаллических порошков препарата способных образовывать в своих растворах устойчивые во времени мицелярные системы, как показатели лекарственной активности.

Из полученных порошковых, безводных и двухводных нестерильных субстанций «Тамерит» и/или «Галавит» при дальнейшей их переработке методом лиофилизации - формируют стерильные лекарственные порошковые препараты в 2-х вариантах, а именно: стерильные безводный «Тамерит» и двухводный «Галавит».

Методы производства стерильных лекарственных препаратов «Тамерит» и «Галавит» на основе натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона.

Для получения порошкового, стерильного лекарственного препарата из нестерильной, безводной или двухводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона используют лиофильную сушку с предварительной стерильной фильтрацией.

Пример 1. В 200 мл стеклянный стакан вносят 15,0 граммов нестерильной, безводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона «Тамерита» 40,0 грамм стерильной дистиллированной или инъекционной воды с температурой  $T=50-55^{\circ}\text{C}$ . и 0,2 грамма гидразингидрата. Помешивая стеклянной палочкой в течение 5-10 минут, полностью растворяют соль до получения прозрачного раствора. Затем в раствор вливают 48 грамм ацетона с температурой  $T=45^{\circ}\text{C}$  и дают ингредиентам перемешаться в течение 5 минут. Далее производят стерильную фильтрацию нагретого водно-органического раствора через одноразовый мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 микрона, и фильтрат собирают в герметичный, стерильный, мягкий контейнер со сливным клапаном. Лيوфилизацию проводят в лиофильной сушке марки (Free Zone Triad 2,5 L), используя два режима лиофилизации для получения безводных или двухводных, стерильных лекарственных препаратов в пенициллиновых флаконах закупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевым колпачком. В каждый флакон дозируют 1 мл водно-органического раствора, что соответствует, после первого режима сушки-

150<sup>ти</sup> миллиграммам безводного, стерильного лекарственного препарата «Тамерита», а после второго режима сушки - 177<sup>ми</sup> миллиграммам двухводного, стерильного лекарственного препарата «Галавита».

Пример 2. В 200 мл стеклянный стакан вносят 17,7 граммов нестерильной, двухводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона «Галавита» 40,0 грамм стерильной дистиллированной или инъекционной воды с температурой T=50-55°C. и 0,2 грамма гидразингидрата. Помешивая стеклянной палочкой в течение 5-10 минут, полностью растворяют соль до получения прозрачного раствора. Затем в раствор вливают 48 грамм ацетона с температурой T=45°C и дают ингредиентам перемешаться в течение 5 минут. Далее производят стерильную фильтрацию нагретого раствора через одноразовый мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 микрона, и фильтрат собирают в герметичный, стерильный, мягкий контейнер со сливным клапаном. Лиофилизацию проводят в лиофильной сушке марки (Free Zone Triad 2,5 L), используя два режима лиофилизации для получения безводных или двухводных лекарственных порошковых препаратов в пенициллиновых флаконах укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминиевым колпачком. В каждый флакон дозируют 1 мл раствора, что соответствует, после первого режима сушки-150<sup>ти</sup> миллиграммам безводного, стерильного порошкового лекарственного препарата «Тамерита», а после второго режима сушки - 177<sup>ми</sup> миллиграммам двухводного, стерильного порошкового лекарственного препарата «Галавита».

Для получения раствора лекарственного препарата из нестерильной, безводной или двухводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона «Тамерита» или «Галавита» используют стерильную фильтрацию.

Пример 3. В 200 мл стеклянный стакан вносят 7,5 грамм нестерильной, безводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-

диона «Тамерита» и 100 грамм стерильной дистиллированной или инъекционной воды с температурой  $T=25-30^{\circ}\text{C}$ . Помешивая стеклянной палочкой, полностью растворяют соль до получения прозрачного раствора. Далее производят стерильную фильтрацию через одноразовый мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 микрона, и фильтрат собирают в герметичный, стерильный, мягкий контейнер со сливным клапаном. Полученный раствор стерильного лекарственного препарата фасуют по 2,15 мл в ампулы из темного стекла и запаивают. Количество препарата в ампуле соответствует 150<sup>ти</sup> миллиграммам безводного, стерильного лекарственного препарата «Тамерита».

Пример 4. В 200 мл стеклянный стакан вносят 8,85 грамм нестерильной, двухводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона «Галавита» и 100 грамм стерильной дистиллированной или инъекционной воды с температурой  $T=25-30^{\circ}\text{C}$ . Помешивая стеклянной палочкой, полностью растворяют соль до получения прозрачного раствора. Далее производят стерильную фильтрацию через одноразовый мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 микрона, и фильтрат собирают в герметичный, стерильный, мягкий контейнер со сливным клапаном. Полученный раствор стерильного лекарственного препарата фасуют по 2,15 мл в ампулы из темного стекла и запаивают. Количество препарата в ампуле соответствует 177<sup>ми</sup> миллиграммам двухводного, стерильного лекарственного препарата «Галавита».

Проведенные заявителем исследования показали, что предлагаемый лекарственный препарат в 2-х его вариантах и способ его получения обеспечивают синтез продукта, обладающего лекарственными свойствами. Полученный лекарственный препарат не имеет загрязняющих примесей, которые могут провоцировать окисление конечного продукта. Это дает возможность долгосрочного хранения

препарата до 1,5 лет в неизменном виде, в водных, водно-органических и органических растворах, приготовленных, например, для инъекирования, орошения или ингаляций, но при соблюдении определенных условий хранения.

Промышленная осуществимость изобретения обосновывается тем, что в нем использованы известные в аналоге и прототипе вещества и действия над ними по своему прямому известному функциональному назначению. В организации-заявителе разработан и запущен технологический процесс изготовления лекарственного препарата в «январе» 2014 года.

Положительный эффект от использования изобретения состоит в том, что повышается технологическая эффективность (сокращаются время производства, количество маточных растворов, промывных и сточных вод и увеличивается выход целевого продукта) получения нестерильных субстанций безводных и/или двухводных натриевых солей 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона в 2-х его вариантах («Тамерит» и «Галавит») путем низкотемпературной, минус 5-7 С°, кристаллизации из щелочного водно-органического раствора препарата. Кристаллы нестерильной, порошковой безводной и/или двухводной субстанции «Тамерит» и/или «Галавит», полученные способом, описанном в изобретении, образуют в своих растворах устойчивые во времени мицелярные системы, обуславливающие лечебный эффект вещества. Кроме того, увеличивается до 1,5 лет срок хранения препарата в неизменном виде, в водных, водно-органических и органических растворах, приготовленных для инъекирования, орошения или ингаляций, но при соблюдении определенных условий хранения.

Методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) исследованы 6 образцов:

0 - вода (в которой растворены все образцы)

1 - галавит

- 2 - тамерит слежавшийся
- 3 - тамерит сыпучий
- 4 - кристаллогидрат по новой технологии
- 5 - безводный по новой технологии

Измерения кривых малоуглового рассеяния в капиллярах диаметром 1 мм проводили на дифрактометре SAXSess фирмы Anton Paar Австрия, излучение  $\text{CuK} = 1.5418 \text{ \AA}$ , в течение 30 минут или 15 минут для каждого образца.

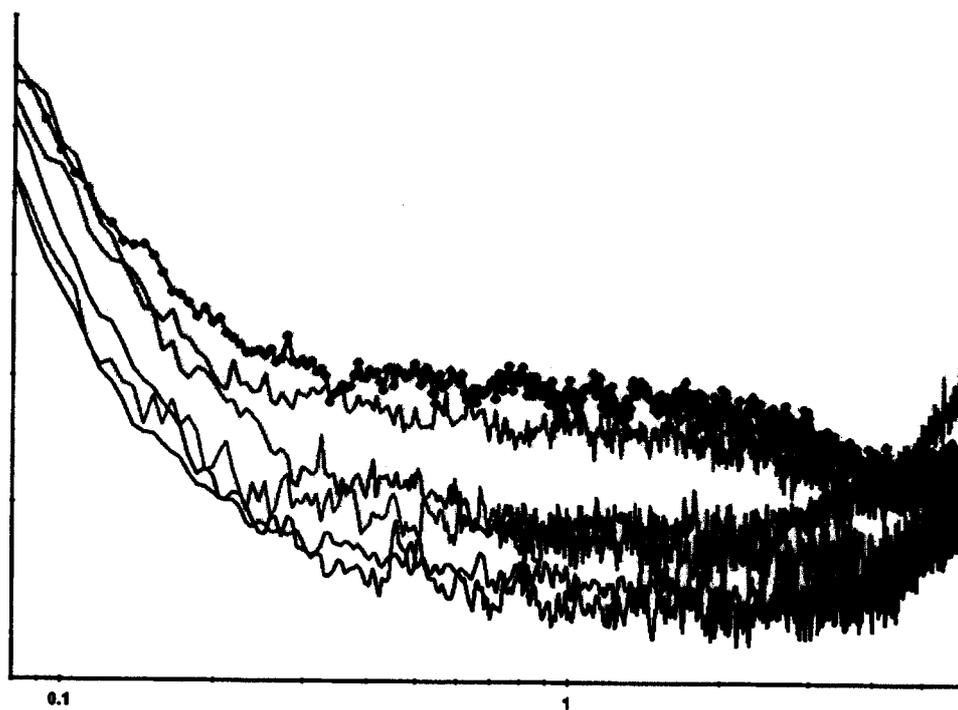
На фиг. 1 представлена диаграмма определения наличия мицелярных структур в образцах, произведенных по разным технологиям, проводилось в «МГУ им. М.В. Ломоносова».

Из фиг. 1 следует, что образцы 4 и 5 содержат мицеллы со средним диаметром 24 нм; распределение мицелл по размерам весьма широкое.

## Формула изобретения

Способ получения стерильного лиофилизированного лекарственного препарата на основе натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона путем переработки безводной и/или двухводной нестерильной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, отличающийся тем, что реализуют процесс переработки промежуточного продукта 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона в его натриевую соль путем растворения в водно-органическом щелочном растворе, так что безводную и/или двухводную субстанцию натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона получают кристаллизацией при температуре минус 5-7°С из водно-органического раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона с получением 93-95 мас.% нестерильного кристаллического порошка, образующего в своих растворах устойчивые во времени мицеллярные системы, после чего субстанцию при перемешивании полностью растворяют в стерильной дистиллированной или инъекционной воде с температурой 50-55°С с гидразингидратом, вливают ацетон с температурой 45°С, далее производят стерильную фильтрацию полученного нагретого водно-органического раствора через мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 микрона, после чего проводят стадию лиофилизации для получения стерильного лекарственного препарата.

Aslanov\_5\_anhydrous\_30min.pdh  
Aslanov\_1\_GalavK\_30min.pdh  
Aslanov\_3\_TanerK\_raw\_15min.pdh  
Aslanov\_0\_water\_30min.pdh  
Aslanov\_2\_TanerK\_slezh\_15min.pdh  
Aslanov\_4\_Crystalhydrate\_30min.pdh



Фиг.1

Кривые МУРР всех образцов, по оси абсцисс- величина вектора в логарифмической шкале.