

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034722**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.12

(21) Номер заявки
201600331

(22) Дата подачи заявки
2016.02.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ
ВНУТРИВЕННОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ И СПОСОБ ЕЕ
ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) 2015108664

(32) 2015.03.12

(33) RU

(43) 2016.10.31

(96) 2016000010 (RU) 2016.02.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "ФармФирма
"СОТЕКС" (RU)**

(56) RU-C1-2493841
RU-C1-2394816
RU-C1-2419432

(74) Представитель:
Балишина И.Н., Мулярова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, а именно к лекарственному средству в форме раствора для инъекций для лечения заболеваний головного мозга и способу получения этого лекарственного средства. Представлен состав фармацевтической композиции в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащий в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, а также способ получения указанной композиции. Группа изобретений позволяет впервые получить готовую лекарственную форму на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты.

B1**034722****034722****B1**

Предлагаемое изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащей 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента.

Композиция может использоваться для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, последствий воздействия экстремальных факторов и профилактики вызываемых ими соматических заболеваний, купирования абстинентного синдрома, лечения острой интоксикации антипсихотическими лекарственными средствами.

Разработка новых лекарственных средств для лечения различных и в первую очередь сосудистых, поражений мозга является актуальной задачей современной медицины. Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от заболеваний системы кровообращения после ишемической болезни сердца, а инсульт в настоящее время становится основной социально-медицинской проблемой неврологии. Ежегодно в мире церебральный инсульт переносят около 6 млн человек, а в России более 450000, то есть каждые 1,5 мин у кого-то из россиян развивается это заболевание; в крупных городах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001-2004).

Высокой эффективностью при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения обладают отечественные препараты из класса производных 3-гидроксипиридина, в частности препараты с торговыми названиями мексидол, нейрокс, имеющие оба МНН "Этилметилгидроксипиридина сукцинат" (Государственный реестр лекарственных средств РФ, <http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Особое место среди отечественных разработок лекарственных средств из класса производных 3-гидроксипиридина занимает такое вещество, как 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты; другое название - 2-этил-6-метил-3-оксипиридиния N-ацетил-L-глутаминат; вещество известно также как ЭМОПАГ или ЭМОП-АГ (патент RU № 2394816 C1. Нейропротекторное средство, обладающее антиоксидантной, противогипоксической, нейропротекторной, антиамнестической и противоукачивающей активностью и способностью улучшать когнитивные функции. Опубликовано 20.07.2010). Это вещество получено и описано недавно, оно показало многократно более высокую фармакологическую эффективность в сравнении с ближайшими аналогами, в частности в сравнении с мексидолом (см. там же патент RU № 2394816).

До настоящего времени лекарственных препаратов в виде готовых лекарственных форм на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты известно не было; в указанном выше патенте RU 2394816 приведены результаты исследований на экспериментальных животных с введением либо непосредственно активного вещества, либо раствора для внутривенного введения, специально приготовленного для серии исследований с экспериментальными животными.

Сведений о фармацевтических составах, пригодных для использования в клинической практике, у пациентов - людей, нет.

Поэтому разработка лекарственных препаратов на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в виде готовых лекарственных форм является актуальной задачей современной медицины и фармацевтики.

Особенно актуально создание удобных для пациентов и медицинского персонала лекарственных форм, например, в виде растворов.

В задачу настоящего изобретения положена разработка фармацевтической композиции в лекарственной форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащего 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента. Композиция должна быть пригодной для использования в клинике и поэтому должна отвечать требованиям высокого качества препарата, проявляющего в требуемых показателях стабильности, цветности, прозрачности, сроков хранения и т.п., на фоне высокой фармакологической активности и безопасности.

Поставленная задача достигается тем, что разработана фармацевтическая композиция в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащая в качестве активного компонента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в фармакологически эффективной дозе, а также вспомогательные вещества.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в дозе 50-300 мг.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в дозе 50, или 100, или 200 мг.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит в качестве вспомогательных веществ растворитель и, при необходимости, стабилизатор и/или корректор pH.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит в качестве растворителя воду для инъекций.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит в качестве стабилизатора натрия метабисульфит.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит в качестве корректора pH 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида в количестве, необходимом для достижения и поддержания значений pH от 3,5 до 4,5.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что разработана фармацевтическая композиция в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента и вспомогательные вещества, включающие воду для инъекций, натрия метабисульфит, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	0,50 – 25,00
Вспомогательные вещества:	
Натрия метабисульфит	0,01 – 1,25
1 М раствор хлористоводородной кислоты	
или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 3,5 - 4,5
Вода для инъекций	до 100 %

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит/отличается следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	4,00 – 6,00
Вспомогательные вещества:	
Натрия метабисульфит	0,01 – 1,25
1 М раствор хлористоводородной кислоты	
или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 3,5 - 4,5
Вода для инъекций	до 100 %

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что фармацевтическая композиция содержит/отличается следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	5,00
Вспомогательные вещества:	
Натрия метабисульфит	0,10
1 М раствор хлористоводородной кислоты	
или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 3,5 - 4,5
Вода для инъекций	до 100 %

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что разработан способ получения фармацевтической композиции, при котором в воду для инъекций загружают натрия метабисульфит при постоянном перемешивании в течение 10-15 мин при температуре 22-25°C до полного растворения натрия метабисульфита, раствор барботируют азотом при давлении 0,01-0,03 МПа, добавляют субстанцию 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, перемешивают в течение 10-15 мин в среде азота при температуре 22-25°C до полного растворения субстанции, проводят корректировку pH среды до значений 3,5-4,5 с помощью 1 М раствора натрия гидроксида или 1 М раствора хлористоводородной кислоты, доводят раствор до конечной массы перемешиванием в течение 10-15 мин, проводят фильтрацию раствора через каскад фильтров с размером пор 0,45, 0,2 мкм с последующим ампулированием и стерилизацией раствора.

Новый технический результат заключается, во-первых, в создании готовой лекарственной формы, содержащей 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента. Ранее составов с таким активным веществом, пригодных для использования в клинике,

известно не было. Также новый технический результат заключается в достижении высоких показателей качества препарата, проявляющихся в требуемых в фармацевтической промышленности значениях показателей стабильности, цветности, прозрачности раствора и длительных сроках его хранения (на фоне высокой фармакологической активности и безопасности препарата). Проведенные исследования показали, что разработанная фармацевтическая композиция эффективна в отношении лечения ряда заболеваний (острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, последствий воздействия экстремальных факторов и профилактики вызываемых ими соматических заболеваний, купирования абстинентного синдрома, лечения острой интоксикации антипсихотическими лекарственными средствами и др.), причем эффективность ее в разы выше эффективности известных в настоящее время аналогичных средств (в частности, мексидола, нейрокса), и при этом композиция отличается отсутствием токсических и аллергических проявлений и характеризуется высокими показателями стабильности, цветности, сроков хранения. Сведения по конкретным показателям (в том числе в сравнении с мексидолом и нейроксом) приведены далее в ходе подробного описания исследований, положенных в основу разработки препарата.

Состав заявленной фармацевтической композиции был создан в результате целого ряда экспериментальных исследований, а также в ходе теоретических разработок с использованием методов математического моделирования.

В заявленной фармацевтической композиции в качестве растворителя используется вода для инъекций. В ходе проведенных исследований было установлено, что 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты легко растворяется в воде, затем были найдены диапазоны соотношения активного вещества и воды, необходимые для достижения растворения.

Однако одной воды в качестве вспомогательного вещества оказалось недостаточно для достижения необходимых параметров цветности, прозрачности и стабильности раствора.

Ниже в табл. 1 представлены результаты соответствующих экспериментов.

Таблица 1

Результаты исследования характеристик качества препарата при использовании в составе вспомогательных веществ только воды

Состав; условия; Эмбипаг, серия	с. 0909 12	с. 090912 (экв. 1 г 50 °С)	с.10091 2	с. 100912 (экв. 1 г 50 °С)	с. 110912	с. 110912 (экв. 1 г 50 °С)	с. 120912	с. 120912 (экв. 1 г 50 °С)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2-этил-6-метил-3-оксипиридина N-ацетил-L-глутаминат в пересчете на безводное вещество	50 мг/мл		50 мг/мл		50 мг/мл		50 мг/мл	
Вода для инъекций	до 1мл		до 1мл		до 1мл		до 1мл	
Термическая стерилизация (121°, 15 мин)	-		+		-		+	
Атмосфера инертного газа (до конечной)	-		-		+		+	

концентр. О ₂ не более 2 %)								
pH до стерилизац ии	3,97	3,97	3,97	3,97	3,97	3,97	3,97	3,97
контроль физико-химических показателей								
Описание (бесцветна я или с желтым оттенком жидкость)	Бес цвет ная про зрач ная жид кость	Прозрач ная слегка коричне ватая жидкость	Бесцвет ная прозрач ная жидкость	Прозрач ная слегка коричн еватая жидкос ть	Бесцвет ная прозрач ная жидкость	Прозрач ная слегка коричне ватая жидкость	Бесцвет ная прозрач ная жидкость	Прозрачная слегка коричневат ая жидкость
Прозрачно сть (препарат должен быть прозрачны м или выдержива ть сравнение с эталоном I)	Менее Этало на I	Менее Этало на I	Менее Этало на I	Менее Этало на I	Менее Этало на I	Менее Этало на I	Менее Этало на I	Менее Этало на I
Цветность (препарат должен выдерживат ь сравнение с эталоном В ₇).	Менее эталона В ₇	Более эталона В ₇ (менее эталона В ₆)	Менее эталона В ₇	Более эталон а В ₇ (менее эталон а В ₆)	Менее эталона В ₇	Более эталона В ₇ , но менее В ₆	Менее эталона В ₇	Более эталона В ₇ , но менее В ₆
pH	3,9	3,97	3,93	3,97	3,92	3,97	3,93	3,97

(3,5-4,5)	2							
Посторонние	-	-	-	-	-	Менее 0,1 %	-	Менее 0,1 %
Примеси (сравнительной примеси не более 0,1 %; Сумма примесей не более 0,5 %)						Менее 0,5 %		Менее 0,5 %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сульфиты (от 0,472 до 0,742 мг/мл в пересчете на сернистый ангидрид).	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям
Количество иное определенное (не менее 45,0 мг и не более 55,0 мг в 1 мл препарата)	50,73 мг/мл	49,6 мг/мл	49,77 мг/мл	48,6 мг/мл	50,38 мг/мл	47,98 мг/мл	50,73 мг/мл	49,51 мг/мл
Заключение	соотв. требованиям ФС	Не соотв. требованиям ФС по показателям описания	соотв. требованиям ФС	Не соотв. требованиям ФС по показателям описания	соотв. требованиям ФС	Не соотв. требованиям ФС по показателям описания	соотв. требованиям ФС	Не соотв. требованиям ФС по показателям описания
	П	е и цветность		описание и цветность		е и цветность		цветность

Были проведены эксперименты по изучению качественных характеристик препарата при включении в состав вспомогательных веществ двух компонентов: кроме воды (растворителя), еще включили 1 М раствор натрия гидроксида (корректора pH среды). Однако результаты показали, что состав вспомогательных веществ, включающий 2 компонента - воду и 1 М раствор натрия гидроксида, также не позволяет достичь требуемых показателей качественных характеристик препарата. Ниже в табл. 2 представлены результаты соответствующих экспериментов.

Таблица 2

Результаты исследования характеристик качества
препарата при использовании в составе вспомогательных
веществ воды и 1 М раствора натрия гидроксида

Состав; условия; Эмпопэг, серия	с. 01 09 12	с. 010912 (экв. 1 г 50 °С)	с.020 912	с. 020912 (экв. 1 г 50 °С)	с. 030912	с. 030912 (экв. 1 г 50 °С)	с. 040912	с. 040912 (экв. 1 г 50 °С)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
6-метил-2- этилпиридин- 3-ол соль (2S)-2- ацетамино-								
пентандиовой кислоты в пересчете на безводное вещество	50 мг/мл		50 мг/ мл		50 мг/мл		50 мг/ мл	
Кор-ка 1 М NaOH	+		+		+		+	
Вода для инъекций	до 1мл		до 1мл		до 1мл		до 1мл	
Термическая стерилизация (121°, 15 мин)	-		+		-		+	
Атмосфера инертного газа (до конечной концентр. O ₂ не более 2 %)	-		-		+		+	
pH полупродукта до стерилизации	4,39		4,37		4,38		4,39	
контроль физико-химических показателей								
Описание (бесцветная или с желтым оттенком жидкость)	Бес цвет ная пр озр	жидкост ь коричне вого цвета присутс	Слегка желтова то- коричне ватая прозрач	жидкос ть коричн евого цвета присут	Бесцвет ная прозрач ная жидкост	Прозрач ная жидкост ь светло коричне вого	Бесцвет ная прозра чная жидкос	Прозрач ная жидкост ь светло коричне вого

	ач ная жи дк ост ь	твует осадок черного цвета	ная жидкост ь	ствует осадок черног о цвета	ь	цвета	ть	цвета
Прозрачность (препарат должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I)	Ме нее Эт ало на I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталон а I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталон а I	Менее Эталона I
Цветность (препарат должен выдерживать сравнение с эталонном B ₇)	Ме нее эта ло на B ₇	Более эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Более эталон а B ₇	Менее эталона B ₇	Более эталона B ₇	Менее эталон а B ₇	Более эталона B ₇
pH (3,5-4,5)	4,4 2	4,42	4,41	4,42	4,45	4,43	4,45	4,42
I	2	3	4	5	6	7	8	9
Посторонние примеси (единичной примеси не более 0,1 %, Сумма	-	-	-	-	-	-	-	-

примесей не более 0,5 %)								
Сульфиты (от 0,472 до 0,742 мг/мл в пересчете на сернистый ангидрид).	-	-	-	-	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям
Количественное Определение (Не менее 45,0 мг и не более 55,0 мг в 1 мл препарата)	51,26 мг/мл	51,04 мг/мл	52,14 мг/мл	50,78 мг/мл	51,97 мг/мл	50,95 мг/мл	51,0 мг/мл	51,7 мг/мл
Заключение	соответствует требованиям ФСП по показателям описания и цветности	Не соответствует требованиям ФСП по показателям описания и цветности	Не соответствует требованиям ФСП по показателям описания и цветности	Не соответствует требованиям ФСП по показателям описания и цветности	Соответствует требованиям ФСП	Не соответствует требованиям ФСП по показателям описания и цветности	Соответствует требованиям ФСП	Не соответствует требованиям ФСП по показателям описания и цветности

С помощью 1 М раствора натрия гидроксида или 1 М раствора хлористоводородной кислоты проводили корректировку pH. Были установлены оптимальные значения pH (3,5-4,5), при которых раствор был бесцветным, прозрачным и соответствовал всем требованиям ФСП. Более высокие значения pH нежелательны, особенно значения в пределах 5-5,5, при которых, как было показано в экспериментах, наблюдалась опалесценция, с последующим образованием осадка.

На следующем этапе исследований в состав вспомогательных веществ был добавлен третий компонент - натрия метабисульфит.

Натрия метабисульфит является коммерческим продуктом химической промышленности, достаточно широко используемым как химический реагент, например, для нейтрализации таких окислителей, как хлор и озон, для очистки хромсодержащих сточных. Он также используется в рыбной и пищевой промышленности в качестве консерванта, в сельском хозяйстве для консервации кормосмесей, при обработке цветных фотоматериалов (см., например, сведения об этом веществе в описании к патенту RU № 2380089, с. 3). В фармацевтической промышленности он применяется для стабилизации легкоокисляющихся веществ благодаря своим выраженным восстанавливающим свойствам (см., например, описание к патенту RU № 2419432, с. 3). Использование его в качестве стабилизатора лекарственных средств избирательно. Так, например, известно его использование в составе инъекционных растворов но-шпы (справочник Видаль 2008 г., с. Б-886), мексидола (RU №№ 2380089, 2419432) и др.

Проведенные исследования показали, что для достижения требуемых показателей цветности, прозрачности и стабильности раствора необходим состав вспомогательных веществ, включающий, как минимум, воду в качестве растворителя и, при необходимости, стабилизатор и/или корректор pH.

В проведенных экспериментах использовали следующие вещества:

- 1) вода для инъекций - в качестве растворителя,
- 2) натрия метабисульфит - в качестве стабилизатора,
- 3) 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида - в качестве корректора pH.

Для достижения же наиболее высоких показателей цветности, прозрачности и стабильности раство-

ра необходим состав вспомогательных веществ, включающий 3 компонента:

- 1) вода для инъекций,
 - 2) натрия метабисульфит,
 - 3) 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида.
- В табл. 3 показаны результаты соответствующих исследований.

Таблица 3

Результаты исследования характеристик качества препарата
при использовании в составе вспомогательных веществ воды,
1 М раствора натрия гидроксида и натрия метабисульфита

Состав; условия; Эмпаг, серия	с. 05091 2	с. 050912 (экв. 1 г 50 °С)	с.060912	с. 060912 (экв. 1 г 50 ° С)	с. 070912	с. 070912 (экв. 1 г 50 °С)	с. 080912	с. 080912 (экв. 1 г 50 °С)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
6-метил-2- этилпиридин- 3-ол соль (2S)-2- ацетамино- пентандиовой кислоты в пересчете на безводное вещество	50 мг/мл		50 мг/мл		50 мг/мл		50 мг/мл	
Натрия дисульфит	1 мг/мл		1 мг/мл		1 мг/мл		1 мг/мл	

Кор-ка 1 М NaOH	+	+	+	+				
Вода для инъекций	до 1мл	до 1мл	до 1мл	до 1мл				
Термическая стерилизация (121 ⁰ , 15 мин)	-	+	-	+				
Атмосфера инертного газа (до конечной концентр. О ₂ не более 2 %)	-	-	+	+				
pH до стерилизации	4,43	4,43	4,44	4,43				
контроль физико-химических показателей								
Описание (бесцветная или с желтым оттенком жидкость)	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
Прозрачность (препарат должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I)	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталона I	Менее Эталона I
Цветность (препарат должен выдерживать сравнение с эталоном B7).	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇	Менее эталона B ₇
pH (3,5-4,5)	4,47	4,45	4,46	4,52	4,47	4,46	4,46	4,47

Сульфиты (от 0,472 до 0,742 мг/мл в пересчете на сернистый ангидрид).	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям	Соответствует требованиям
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Посторонние примеси (единичной примеси не более 0,1 %; Сумма примесей не более 0,5 %)	-	-	-	-	-	-	-	-
Количественное Определение (не менее 45,0 мг и не более 55,0 мг в 1 мл препарата)	51,08 мг/мл	51,04 мг/мл	51,44 мг/мл	51,22 мг/мл	51,44 мг/мл	51,35 мг/мл	52,5 мг/мл	47,01 мг/мл
Заключение	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП	соотв. требованиям ФСП

Диапазоны оптимальных соотношений ингредиентов были разработаны в ходе многочисленных исследований, включающих как эксперименты с различными составами, так и использование литературных сведений в отношении препаратов на основе 3-оксипиридина, например мексидола (RU №№ 2410094, 2419432 и др.), и математическое моделирование. Заявленные диапазоны (мас. %: 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты 0,50-25,00, натрия метабисульфит - 0,01-1,25, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида - до pH 3,5-4,5, вода для инъекций до 100%) таковы, что только при этих соотношениях ингредиентов препарат одновременно удовлетворяет следующим условиям: требуемые показатели прозрачности, цветности, стабильности (в соответствии с общепринятыми в фармацевтике требованиями), срок годности 2 года на фоне высокой фармакологической активности и отсутствия токсичности и аллергенности.

Предлагаемую фармацевтическую композицию готовят следующим образом.

Технологический процесс производства препарата состоит из следующих стадий:

- 1) приготовление раствора активного вещества,
- 2) фильтрация раствора,
- 3) ампулирование раствора,
- 4) термическая стерилизация раствора в ампулах,
- 5) контроль ампул на механические включения и герметичность,
- 6) маркировка и упаковка ампул,
- 7) контроль готового продукта в соответствии со спецификацией на выпуск на готовую лекарственную форму.

Активное вещество (6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты) и натрия метабисульфит взвешивают на весах в соответствии с СОП "Взвешивание сырья".

Воду для инъекций при температуре 22-25°C взвешивают частями на весах в пластиковые емкости. В передвижной реактор загружают 80% от расчетной массы воды для инъекций. По окончании загрузки отбирают пробу воды для инъекций для анализа. После получения удовлетворительного результата анализа приступают к приготовлению раствора. Вручную через люк передвижного реактора загружают взвешенное количество натрия метабисульфита. Загрузку вспомогательного вещества ведут при постоянном перемешивании в течение 10-15 мин до полного растворения натрия метабисульфита. Раствор барботируют азотом, который предварительно стерилизуют с помощью фильтрующего элемента Миди-сарт-2000 с удерживающей способностью 0,22 мкм. Вручную через люк реактора загружают взвешенное количество субстанции активного вещества. Загрузку производят осторожно, избегая пыления. Содержимое реактора перемешивают (190 об/мин) в среде азота в течение 10-15 мин при температуре 22-25°C

до полного растворения субстанции активного вещества, отбирают пробу для определения pH раствора (pH раствора должен быть от 3,5 до 4,5).

Затем проводят корректировку pH 1 М раствором NaOH или 1 М раствором HCl. После контроля pH содержимое реактора доводят водой для инъекций до расчетной массы, после чего раствор в среде азота перемешивают в течение 10-15 мин. По окончании перемешивания отбирают пробу раствора для анализа на соответствие Спецификации на промежуточный продукт.

При соответствии раствора требованиям Спецификации реактор маркируют идентификационной этикеткой и передают на стадию фильтрации раствора. В качестве фильтрующих материалов для осветляющей и стерилизующей фильтрации рассматривают фильтры из полиэфирсульфона (ПЭС). Используемые фильтрующие материалы оценивают по показателям: производительность, скорость фильтрации.

После фильтрации раствора проводят отмывку фильтра от продукта. Рабочую мембрану порционно по 400 мл промывают водой для инъекций, контролируя чистоту промывных вод на количественное содержание действующего вещества методом ВЭЖХ.

В передвижной реактор через стерилизующий фильтр подают азот под давлением от 0,05 до 0,1 МПа (от 0,5 до 1,0 бар) и фильтруют раствор через каскад фильтров.

Затем последовательно проводят ампулирование раствора, термическую стерилизацию раствора в ампулах, контроль ампул на механические включения и герметичность, маркировку и упаковку ампул.

Пример 1. Получение фармацевтической композиции следующего состава, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль

(2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты 5,0

Вспомогательные вещества:

Натрия метабисульфит 0,1

1 М раствор хлористоводородной кислоты

или 1 М раствор натрия гидроксида до pH 3, 5-4, 5

Вода для инъекций до 100 %

Состав на 1 мл препарата.

Действующее вещество:

ЭМОПАГ® 50,0 мг

(6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты)

(ООО «Бион», Россия)

Вспомогательные вещества:

Натрия метабисульфит 1,0 мг

(Ph.Eur*, USP*, BP*)

Вода для инъекций до 1,0 мл

(ФС 42-2620-97, Ph.Eur*)

При получении каждой новой серии субстанции 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты рассчитывали массу субстанции, необходимую для загрузки по формуле

$$m_{C_{15}H_{22}N_2O_6} = \frac{V \times 0,05 \times 100 \times 100}{C \times (100 - W_{H_2O})}$$

где $m_{C_{15}H_{22}N_2O_6}$ - масса навески субстанции, г;

C - содержание активного вещества;

% W_{H_2O} - массовая доля воды в субстанции, %;

V - объем серии, мл;

0,05 - содержание активного вещества в 1 мл, г;

100 - коэффициент пересчета.

При получении каждой новой серии натрия метабисульфита рассчитывали массу этого вспомогательного вещества, необходимого для загрузки по формуле

$$m_{Na_2S_2O_5} = \frac{V \times 0,001 \times 100 \times 100}{C \times (100 - W_{H_2O})}$$

где $m_{Na_2S_2O_5}$ - масса навески субстанции натрия метабисульфита, г;

C - содержание активного вещества, %;

W_{H_2O} - массовая доля воды в субстанции, %;

V - объем серии, мл;

0,001 - содержание натрия метабисульфита в 1 мл, г;

100 - коэффициент пересчета, %.

Расчет навесок загружаемых компонентов проводили исходя из состава препарата на 10 л раствора 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты 50 мг/мл:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 0,5 кг (100%);

натрия метабисульфита - 0,01 кг (100%).

Активное вещество и натрия метабисульфит взвешивают на весах в соответствии с СОП "Взвешивание сырья".

Воду для инъекций при температуре 22-25°C взвешивали частями на весах в пластиковые емкости. В передвижной реактор загружали 80% от расчетной массы воды для инъекций. По окончании загрузки отбирали пробу воды для инъекций для анализа. После получения удовлетворительного результата анализа приступали к приготовлению раствора. Вручную через люк передвижного реактора загружали взвешенное количество натрия метабисульфита. Загрузку вспомогательного вещества вели при постоянном перемешивании в течение 10-15 мин до полного растворения натрия метабисульфита. Раствор барботировали азотом, который предварительно стерилизовали с помощью фильтрующего элемента Мидисарт-2000 с удерживающей способностью 0,22 мкм. Вручную через люк реактора загружали взвешенное количество субстанции. Загрузку производили осторожно, избегая пыления. Содержимое реактора перемешивали (190 об/мин) в среде азота в течение 10-15 мин при температуре 22-25°C до полного растворения субстанции активного вещества, отбирали пробу для определения pH раствора; pH раствора должен быть от 3,8 до 4,2.

Проводили корректировку pH раствора 50 мг/мл 1 М раствором NaOH.

После контроля pH содержимое реактора доводили водой для инъекций до расчетной массы, после чего раствор в среде азота перемешивали в течение 10-15 мин. По окончании перемешивания отбирали пробу раствора 50 мг/мл для анализа на соответствие Спецификации на промежуточный продукт.

При соответствии раствора требованиям Спецификации реактор маркировали идентификационной этикеткой и передавали на стадию фильтрация раствора. В передвижной реактор через стерилизующий фильтр подавали азот под давлением от 0,05 до 0,1 МПа (от 0,5 до 1,0 бар) и фильтровали раствор через каскад фильтров.

Затем последовательно проводили ампулирование раствора, термическую стерилизацию раствора в ампулах, контроль ампул на механические включения и герметичность, маркировку и упаковку ампул.

Полученный препарат характеризовался высокой фармакологической активностью, не обладал токсичностью и аллергенностью и при этом имел требуемые показатели прозрачности, цветности и стабильности при сроке хранения 2 года.

Основные показатели качества препарата приведены ниже в табл. 4.

Таблица 4

Основные показатели качества полученного препарата

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуально	Бесцветная или с желтоватым оттенком прозрачная жидкость.
Подлинность	УФ-спектрофотометрия ВЭЖХ	УФ-спектр поглощения 0,005 % раствора препарата в 1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 210 до 350 нм должен иметь максимумы при (226±2) нм и (296±2) нм и минимумы при (216±2) нм и (247±2) нм. Время удерживания пика N-ацетил-L-глутаминовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика N-ацетил-L-глутаминовой кислоты на хроматограмме стандартного раствора.
Прозрачность	ГФ XII	Препарат должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.
Цветность	ГФ XII	Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном В ₇ .
pH	ГФ XII, потенциометрически	От 3,5 до 4,5.
Механические включения	РД 42-501-98 Изм. № 1	Препарат должен соответствовать требованиям.

Посторонние примеси	ВЭЖХ	Единичной неидентифицированной примеси – не более 0,1 %; Сумма примесей – не более 0,5 %.
Извлекаемый объем	ГФ XI	В соответствии с требованиями
Бактериальные эндотоксины	ГФ XII	Не более 0,4 ЕЭ/мг 6-метил-2-этилпиридин-3-ола соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты.
Стерильность	ГФ XII	Препарат должен быть стерильным.
Сульфиты	Потенциометрическое титрование	Содержание сульфитов в 1 мл препарата должно быть от 0,472 до 0,742 мг в пересчете на сернистый ангидрид.
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия или ВЭЖХ	Содержание C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ (6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты) в 1 мл препарата должно быть от 45,0 мг до 55,0 мг.
Упаковка	По 1 мл, 2 мл или 4 мл препарата в ампулы из бесцветного нейтрального стекла (тип 1) с цветным кольцом разлома или цветной точкой или насечкой. На каждую ампулу наклеивают самоклеющуюся этикетку. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной. По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На каждую пачку из картона наклеивают самоклеющуюся этикетку.	
Маркировка	В соответствии с ФСП.	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.	
Срок годности	2 года.	

Пример 2. Последовательность основных этапов технологии производства соответствует таковой из примера 1.

Расчет количественного содержания ингредиентов при этом проводят таким образом, чтобы соотношение компонентов было следующим, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль

(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты 5,0

Вспомогательные вещества:

Натрия метабисульфит 0,01

1 М раствор хлористоводородной кислоты

или 1 М раствор натрия гидроксида до pH 3,5 - 4,5

Вода для инъекций до 100 %.

Пример 3. Последовательность основных этапов технологии производства соответствует таковой из примера 1.

Расчет количественного содержания ингредиентов при этом проводят таким образом, чтобы соотношение компонентов было следующим, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль

(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты 0,50

Вспомогательные вещества:

Натрия метабисульфит	1,25
1 М раствор хлористоводородной кислоты	
или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 3,5 - 4,5
Вода для инъекций	до 100 %.

Пример 4. Последовательность основных этапов технологии производства соответствует таковой из примера 1.

Расчет количественного содержания ингредиентов при этом проводят таким образом, чтобы соотношение компонентов было следующим, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль

(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты 25,00

Вспомогательные вещества:

Натрия метабисульфит	1,25
1 М раствор хлористоводородной кислоты	
или 1 М раствор натрия гидроксида	до pH 3,5 - 4,5
Вода для инъекций	до 100 %.

Таким образом, предлагаемое изобретение впервые позволяет получить готовый лекарственный препарат на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, пригодный для клинической практики, причем в удобной для пациентов и медицинского персонала лекарственной форме - в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Ранее составов с таким активным веществом, пригодных для использования в клинической практике, известно не было. Созданная композиция отвечает требованиям высокого качества (проявляющегося в требуемых в фармацевтической промышленности показателях стабильности, цветности, прозрачности раствора и длительных сроках его хранения) на фоне высокой фармакологической активности и высокой безопасности лекарственного препарата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента и вспомогательные вещества, включающие воду для инъекций, натрия метабисульфит, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида, при следующем соотношении компонентов, мас. %: 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 0,50-25,00; вспомогательные вещества: натрия метабисульфит - 0,01-1,25, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида до pH 3,5-4,5, вода для инъекций до 100%.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся следующим соотношением компонентов, мас. %: 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 4,00-6,00; вспомогательные вещества: натрия метабисульфит - 0,01-1,25, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида до pH 3,5-4,5, вода для инъекций до 100%.

3. Фармацевтическая композиция по пп.1, 2, отличающаяся следующим соотношением компонентов, мас. %: 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 5,00; вспомогательные вещества: натрия метабисульфит - 0,10, 1 М раствор хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида до pH 3,5-4,5, вода для инъекций до 100%.

4. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-3, при котором в воду для инъекций загружают натрия метабисульфит при постоянном перемешивании в течение 10-15 мин при температуре 22-25°C до полного растворения натрия метабисульфита, раствор барботируют азотом при давлении 0,01-0,03 МПа, добавляют субстанцию 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, перемешивают в течение 10-15 мин в среде азота при температуре 22-25°C до полного растворения субстанции, проводят корректировку pH среды до значений 3,5-4,5 с помощью 1 М раствора натрия гидроксида или 1 М раствора хлористоводородной кислоты, доводят раствор до конечной массы перемешиванием в течение 10-15 мин, проводят фильтрацию раствора через каскад фильтров с размером пор 0,45, 0,2 мкм с последующим ампулированием и стерилизацией раствора.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2