

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035278**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.05.22**

(21) Номер заявки  
**201700426**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.09.21**

(51) Int. Cl. *A61K 31/502* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01)  
*C07D 237/32* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРИЛЬНОГО ЛИОФИЛИЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА "ТАМЕРИТ" И/ИЛИ "ГАЛАВИТ" НА ОСНОВЕ БЕЗВОДНОЙ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 5-АМИНО-2,3-ДИГИДРОФТАЛАЗИН-1,4-ДИОНА (ТАМЕРИТ) И/ИЛИ НА ОСНОВЕ ДВУХВОДНОЙ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 5-АМИНО-2,3-ДИГИДРОФТАЛАЗИН-1,4-ДИОНА (ГАЛАВИТ)**

---

(31) **2016137827**

(32) **2016.09.22**

(33) **RU**

(43) **2018.03.30**

(56) RU-C2-2222327  
RU-C2-2454221  
RU-C1-2439063

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**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. Предложен 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, который 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.

---

**B1**

**035278**

**035278**

**B1**

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-дигидрофалазин-1,4-диона и способ его получения путем высаливания органическим растворителем из водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, 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-дигидрофалазин-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 мицеллярные 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-дигидрофалазин-1,4-диона - безводного "Тамерита" или двухводного "Галавита" ("Тамерит" 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-дигидрофалазин-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 следующих 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 0,5%.

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.medvopros.com/drugs\\_dictionary/4/Galavit](http://www.medvopros.com/drugs_dictionary/4/Galavit)). При этом полученные в прототипе субстанции безводного "Тамерита" и/или двухводного "Галавита" натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-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 микропылью и бактериями. Поэтому известные субстанции "Тамерита" 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-дигидрофалазин-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 мицеллярные 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 "Тамерит" и/или "Галавит" и обеспечение условий процесса для образования кристаллических порошков, обладающих способностью создавать в своих водных растворах устойчивые во времени мицеллярные системы как показателя лекарственной активности препарата, а именно "Тамерита" 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 мицеллярные 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 мицеллярные системы, обуславливающие лекарственную активность.

Новизна изобретения состоит в следующем.

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 мицеллярные 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 мицеллярные 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 вариантах, а именно стерильный безводный "Тамерит" и двухводный "Галавит".

Методы производства стерильных лекарственных препаратов "Тамерит" и "Галавит" на основе на-

триевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона следующие.

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

Пример 1.

В 200 мл стеклянный стакан вносят 15,0 г нестерильной безводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона "Тамерита", 40,0 г стерильной дистиллированной или инъекционной воды с температурой  $T=50-55^{\circ}\text{C}$  и 0,2 г гидразингидрата. Помешивая стеклянной палочкой в течение 5-10 мин, полностью растворяют соль до получения прозрачного раствора. Затем в раствор вливают 48 г ацетона с температурой  $T=45^{\circ}\text{C}$  и дают ингредиентам перемешаться в течение 5 мин. Далее производят стерильную фильтрацию нагретого водно-органического раствора через одноразовый мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 мкм 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, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминевым колпачком. В каждый флакон дозируют 1 мл водно-органического раствора, что соответствует после первого режима сушки 150 мг безводного стерильного лекарственного препарата "Тамерит", а после второго режима сушки - 177 мг двухводного стерильного лекарственного препарата "Галавит".

Пример 2.

В 200 мл стеклянный стакан вносят 17,7 г нестерильной двухводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона "Галавита", 40,0 г стерильной дистиллированной или инъекционной воды с температурой  $T=50-55^{\circ}\text{C}$  и 0,2 г гидразингидрата. Помешивая стеклянной палочкой в течение 5-10 мин, полностью растворяют соль до получения прозрачного раствора. Затем в раствор вливают 48 г ацетона с температурой  $T=45^{\circ}\text{C}$  и дают ингредиентам перемешаться в течение 5 мин. Далее производят стерильную фильтрацию нагретого раствора через одноразовый мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 мкм 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 лекарственных порошковых препаратов в пенициллиновых флаконах, укупоренных резиновой пробкой и обжатых алюминевым колпачком. В каждый флакон дозируют 1 мл раствора, что соответствует после первого режима сушки 150 мг безводного стерильного порошкового лекарственного препарата "Тамерит", а после второго режима сушки - 177 мг двухводного стерильного порошкового лекарственного препарата "Галавит".

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

Пример 3 (контрольный).

В 200 мл стеклянный стакан вносят 7,5 г нестерильной безводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона "Тамерита" и 100 г 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 мкм 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 мг безводного стерильного лекарственного препарата "Тамерит".

Пример 4 (контрольный).

В 200 мл стеклянный стакан вносят 8,85 г нестерильной двухводной субстанции натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона "Галавита" и 100 г 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 мкм 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 мг двухводного стерильного лекарственного препарата "Галавит".

Проведенные заявителем исследования показали, что предлагаемый лекарственный препарат в 2 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 извест-

ные 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 его вариантах ("Тамерит" и "Галавит") путем низкотемпературной, минус 5-7°C, 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 мицеллярные 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, пригодовленных 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  $\text{CuK}\alpha=1.5418 \text{ \AA}$ , в течение 30 или 15 мин для каждого образца.

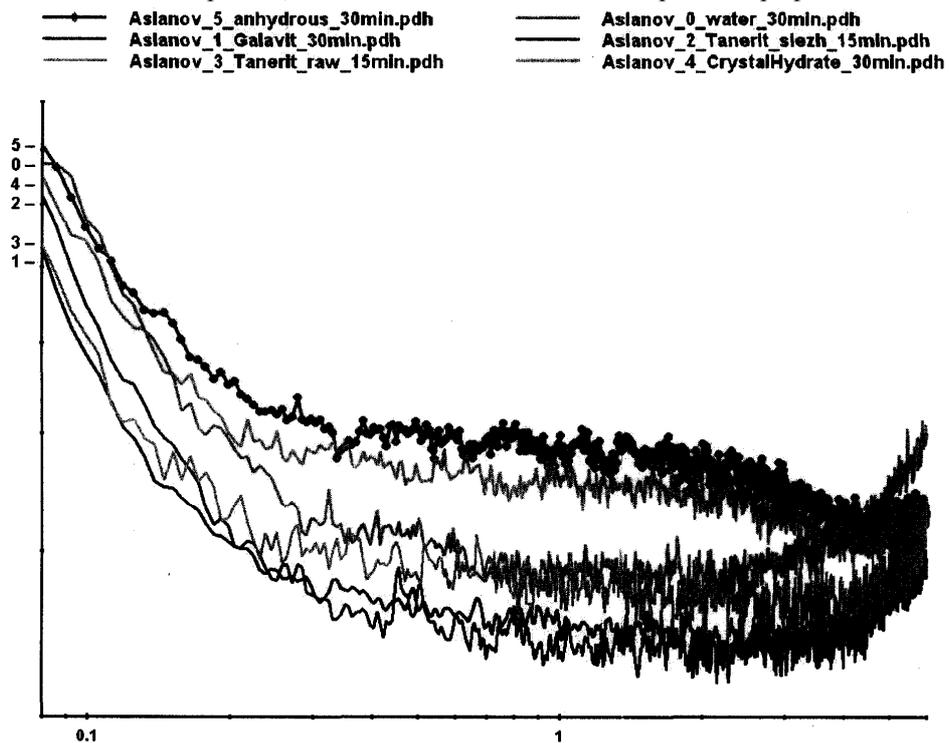
На чертеже представлена диаграмма определения наличия мицеллярных структур в образцах, произведенных по разным технологиям, проводилось в МГУ им. М.В. Ломоносова.

Из чертежа 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, безводную и/или двухводную субстанцию натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона получают кристаллизацией при температуре минус 5-7°C из полученного водно-органического раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона с получением нестерильного кристаллического порошка с выходом 93-95%, образующего в своих растворах устойчивые во времени мицеллярные системы, после чего полученный кристаллический порошок при перемешивании полностью растворяют в стерильной дистиллированной или инъекционной воде с температурой 50-55°C с гидразингидратом, вливают ацетон с температурой 45°C, далее производят стерильную фильтрацию полученного нагретого водно-органического раствора через мембранный фторопластовый стерильный фильтр с диаметром пор 0,23 мкм, после чего проводят стадию лиофилизации с получением стерильного лекарственного препарата.

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



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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