

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193341** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.07.29

(22) Дата подачи заявки
2021.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/555* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БИС(ПИРИДИН-2,6-ДИКАРБОКСИЛАТ)ГЕРМАНИЯ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **2021101382**

(32) **2021.01.23**

(33) **RU**

(71) Заявитель:
**ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "МИКРО-ПЛЮС" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Наровлянский Александр Наумович,
Пронин Александр Васильевич,
Санин Александр Владимирович,
Веселовский Владимир Всеволодович
(RU)**

(74) Представитель:
Насонова К.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей бис(пиридин-2,6-дикарбоксилат)германия, и способу ее получения. Указанная композиция обладает повышенной стабильностью, в т.ч. при хранении.

A1

202193341

202193341

A1

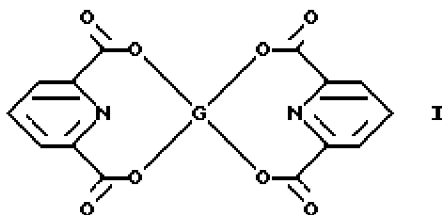
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БИС (ПИРИДИН-2,6-ДИКАРБОКСИЛАТ) ГЕРМАНИЯ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия, и способу ее получения. Указанная композиция используется в качестве иммуномодулирующего средства и индуктора интерферона, в т.ч. в ветеринарии.

Описание предшествующего уровня техники

Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия (БПДГ, другое наименование – максидин) представляет собой соединение следующей структуры:



Данное соединение обладает выраженной иммуномодулирующей и интерферониндуцирующей активностью, оказывает стимулирующее действие на гуморальный и клеточный иммунитет. Препараты, содержащие БПДГ, при введении в организм повышают выработку интерферонов, способствуют блокированию трансляции вирусных белков, повышению активности макрофагов, Т и В-лимфоцитов — эффекторных клеток иммунной системы.

Само соединение, способы его получения описаны в патенте RU 2171259. Так, данное соединение можно получить путем взаимодействия кислоты, например 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, с тетраалкоксигерманием, предпочтительно тетраметоксигерманием или тетраэтоксигерманием. Тетраалкоксигерманий может быть получен непосредственно в

реакционной смеси, например, из тетрагалогенида германия и алкоголята щелочного металла, например, тетрахлорида германия и метанолята (этанольята) натрия (получен путем растворения металлического натрия в метаноле (этаноле)).

Кроме того, в данном патенте описаны фармацевтические композиции, содержащие БПДГ в количестве 0,01 г в 2 мл воды для инъекций.

Согласно справочнику Видаль, известны капли глазные и интраназальные Максидин 0,15 и 0,4, включающие бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия, а также вспомогательные вещества: моноэтаноламин, натрия хлорид, вода для инъекций. Срок хранения указанных препаратов составляет 2 года, после чего их нельзя использовать и необходимо утилизировать.

Следует иметь в виду, что БПДГ является комплексным соединением, стабильность и биологическая активность данного комплексного соединения зависит от условий хранения, в т.ч. от pH, состава раствора (носителя, растворителя).

Таким образом, имеется потребность в создании препарата, содержащего БДПГ, стабильного при более длительном сроке хранения и не теряющего эффективность и биологическую активность при таком длительном хранении.

Описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, имеющая следующий состав:

- Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия – 1-5 мг
- натрия хлорид - 2,0-3,0 мг
- моноэтаноламин - 0,001-0,003 мл
- вода для инъекций - до 1 мл,

при этом композиция имеет pH, равный 5,0-6,0.

В частном варианте, фармацевтическая композиция согласно изобретению имеет следующий состав:

- Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия – 4 мг
- натрия хлорид - 3,0 мг
- моноэтаноламин - 0,002 мл
- вода для инъекций - до 1 мл.

pH композиции равен 5,0 – 6,0.

Кроме того, предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий следующие этапы:

- получение или обеспечение бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия в необходимых количествах;
- получение водного раствора БДПГ путем растворения БДПГ в воде, при этом количество воды составляет от 20 до 70% от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции;
- получение водного раствора хлорида натрия путем растворения хлорида натрия в воде, при этом количество воды составляет от 10 до 20% воды от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции;
- смешение двух полученных водных растворов;
- добавление оставшегося количества воды;
- добавление моноэтаноламина до pH 5,0-6,0.

В более частном варианте, количество воды для получения водного раствора БДПГ составляет от 50 до 70% от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции.

Полученная фармацевтическая композиция обладает стабильностью при хранении по меньшей мере 28 мес., а также стабильной биологической активностью. Данный факт был установлен авторами настоящего изобретения. Было определено, что именно при pH 5,0-6,0 композиция, содержащая БПДГ, не теряет свой физико-химической и биологической активности в течение по меньшей мере 28 мес.

Таким образом, было установлено, что биологическая активность БПДГ в водном растворе зависит от рН и не снижается именно при рН 5,0-6,0. При этом, например, при более низких, чем 5,0, рН наблюдается снижение содержания БПДГ и снижение биологической активности композиции. При рН выше 6,0 также наблюдается снижение биологической активности при хранении композиции с БПДГ.

Способ получения фармацевтической композиции включает этапы получения активного соединения БПДГ, получения водного раствора БПДГ, получения водного раствора хлорида натрия, смешения двух полученных ранее водных растворов, добавление оставшегося количества воды, добавление моноэтаноламина до рН 5,0-6,0.

Также следует иметь в виду, что при получении фармацевтической композиции способ получения включает стадии отдельного получения водных растворов компонентов, при этом имеет значение количество добавляемой воды в каждый из промежуточных водных растворов. Так, водный раствор БДПГ получают при растворении БДПГ в воде, и необходимое количество воды составляет от 20 до 70% от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции. Водный раствор хлорида натрия готовят путем растворения хлорида натрия в воде, при этом необходимое количество воды составляет от 10 до 20% воды от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции. Специалисту в данной области будут очевидны точные необходимые количества воды для получения водных растворов БПДГ и хлорида натрия, и оставшееся количество воды для добавления в раствор, полученный смешением водного раствора БДПГ и водного раствора хлорида натрия. Специалисту также будет очевидно, что порядок получения указанных водных растворов не имеет значения, т.к. впоследствии их смешивают в единый водный раствор.

Согласно способу получения фармацевтической композиции и ее составу, используемый растворитель – вода может представлять собой воду

различной степени чистоты, в зависимости от получаемой фармацевтической композиции, готовой лекарственной формы и ее назначения. В случае, если предполагается получения инъекционной лекарственной формы, то может использовать вода для инъекций.

Кроме того, следует иметь в виду, что, несмотря на то, что в данном изобретении при получении конечной фармацевтической композиции с рН 5,0-6,0 используется моноэтаноламин, возможно применение других регуляторов рН, традиционно используемых в данной области, Например, для регулирования рН жидких лекарственных форм можно использовать гидроксид натрия или хлороводородистую кислоту, органические и неорганические кислоты (лимонная, уксусная, фосфорная, и тд), а также триэтаноламин и буферные растворы на водной основе, способные поддерживать рН в заданном диапазоне.

Также, дополнительно, способ получения фармацевтической композиции может включать стадии последующей обработки для получения готовой лекарственной формы, например, фильтрацию, стерилизующую фильтрацию, розлив и упаковку. Данные стадии являются стандартными для получения готовой лекарственной формы и материалы и оборудование для проведения данных стадий будет очевидно специалисту в данной области техники.

Данное изобретение будет проиллюстрировано примерами ниже. Данные примеры не предназначены для ограничения или сужения объема предлагаемого изобретения.

Пример 1

Получение Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия

Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия получали как описано в патенте RU 2171259, Пример 1. Анализ полученного соединения и подтверждение структуры проводили как описано в патенте RU 2171259,

Пример 2. При этом полученная структура соответствовала бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия.

Пример 2

Получение фармацевтической композиции

Фармацевтическую композицию, содержащую БПДГ в различных концентрациях 0,1-0,5 % (содержание БПДГ 1-5 мг) получали следующим образом.

Необходимое количество БПДГ и хлорида натрия заранее отвешивали в сухом виде на весах. БПДГ представляет собой бесцветные кристаллы, растворимые в воде.

Получали водный раствор БПДГ при добавлении необходимого количества БПДГ в емкость с водой для инъекций. Количество воды в емкости для растворения БПДГ составляло от 20 до 70%. Процесс проводили при комнатной температуре, перемешивании, время растворения зависело от количества воды в емкости. Процесс растворения контролировали визуально: перемешивание заканчивали при достижении прозрачного бесцветного раствора. Раствор оставляли в емкости.

Заранее отвешенное количество хлорида натрия помещали в другую, вспомогательную емкость, содержащую количество воды от 10 до 20% и растворяли при перемешивании при комнатной температуре. Процесс растворения и перемешивания вели до получения прозрачного бесцветного раствора.

Далее приливали раствор хлорида натрия к раствору БПДГ и перемешивали несколько минут. По весу или по расчету добавляли оставшееся количество воды до содержания воды в конечной фармацевтической композиции. После этого добавляли количество моноэтаноламина с расчетом до pH 5,0-5,6.

pH контролировали погружным pH-метром или автоматическим датчиком, установленным непосредственно в емкости.

Далее полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации, розливу во флакону объемом 5 мл, укупорке и упаковке в блистеры или пачки.

Пример 3

Анализ стабильности при хранении

Для анализа на стабильность при хранении были выбраны флаконы, включающие 2 различные концентрации: 0,15 и 0,4 мг в мл.

Флаконы по 5 мл, содержащие композицию согласно настоящему изобретения, с содержанием БПДГ 0,15 и 0,4 мг, натрия хлорид и моноэтаноламин, и флаконы, содержащие композицию согласно RU 2171259, включающие 0,15 мг и 0,4 мг и воду для инъекций, были разбиты на группы по 5 шт. для проведения анализа на стабильность. Таким образом, в эксперименте участвовало 4 группы композиций. Данные флаконы хранились при температуре $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, относительной влажности $60\%\pm 5\%$, в камерах для стабильности, с регулируемой температурой и влажностью, в течение 28 месяцев, в первичной и вторичной упаковке (флаконы и блистеры в пачке).

Данные композиции анализировали по показателям, изменение которых было возможно при хранении:

- внешний вид;
- массовая доля БПДГ;
- pH;
- биологическая активность;
- стерильность.

Внешний вид анализировали визуально. Определение pH и стерильности согласно методикам, указанным в ГФ (например, статьи ОФС.1.2.4.0003.15, ОФС.1.2.1.0004.15).

Определение массовой доли БПДГ проводили спектрофотометрическим методом. Использовали фотометрический анализатор, позволяющий

измерять оптическую плотность раствора в диапазоне длин волн от 200-300 нм в оптических кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Пробу препарата в объеме 0,5 мл разводили очищенной водой до 100 мл. Измеряли оптическую плотность полученного раствора при длине волны $\lambda = 271 \pm 2$ нм. против контроля - воды очищенной. Определяли среднее значение оптической плотности из 3 различных проб. Рассчитывали содержание БПДГ по формуле Бугера-Ламберта-Бера (ОФС.1.2.1.1.0003.15), с учетом коэффициента экстинкции БПДГ, равного 260. Результаты представлены в таблице ниже.

Оценку биологической активности проводили путем определения индукции интерферона (ИФН) под действием состава БПДГ согласно изобретению *in vitro*. Для определения использовали клетки линии Vero или иные (клеточная линия фибробластов эмбрионов человека (ФЭЧ), клеточная линия фибробластов легкого эмбриона человека (ФЛЭЧ), перевиваемая линия клеток человека Л41) и референсный штамм вируса энцефаломиокардита (ЕМС), культуральную среду DMEM с добавлением гентамицина и глутамина.

Культивирование клеток проводили в CO₂-инкубаторе при температуре (37 ± 2) °С, при содержании углекислого газа $(5,0 \pm 0,5)$ % и влажности (70 ± 5) %. Рост клеток контролировали ежедневно с использованием микроскопа. После формирования плотного монослоя осуществляли пересев (каждые 2 - 4 дня).

Далее переносили клетки в 96-луночный планшет, и получали монослой клеток. Доводили концентрацию клеток в суспензии перед розливом по лункам до посевной (200-300 тыс. клеток/мл) путем добавления культуральной среды DMEM. Разливали по 0,1 мл в лунки 96-луночных культуральных планшетов. Планшеты помещали в CO₂-инкубатор при температуре (37 ± 2) °С, при содержании углекислого газа $(5,0 \pm 0,5)$ % и влажности (70 ± 5) %, инкубируя при данных условиях в течение 24-48 ч до образования полного монослоя.

Раствор международного стандартного образца Интерферона альфа-2b (7000 МЕ/1 мл) использовали в качестве стандарта. Этот стандарт разводили еще в 10 раз, помещали 10 мл раствора стандартного образца и 90 мл культуральной среды DMEM и перемешивали. Полученный раствор содержит 700 МЕ интерферона альфа-2b в 1 мл.

В 96-луночный планшет разливали клетки в монослой и далее, в зависимости от рядов, добавляли БПДГ в различной концентрации, клетки вируса (Референсный штамм вируса энцефаломиокардита (ЕМС)), раствор интерферона альфа-2b. Планшеты инкубируют при $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, $(5 \pm 0,5) \% \text{CO}_2$ и влажности $(70 \pm 5) \%$ в течение 24 ч.

После инкубации определяли титр вируса. За титр вируса принимали величину, обратную максимальному разведению, при котором в 50% лунок планшеты с культурой клеток обнаруживалось цитопатогенное действие вируса (полная дегенерация монослоя клеток). Готовили рабочую дозу вируса, содержащую 100 ТЦД₅₀/мл.

Среду из лунок удаляли автоматической пипеткой и вносили рабочую дозу вируса во все использованные лунки с разведениями испытуемого образца, стандартного образца, а также лунки, предназначенные для контроля дозы вируса. В лунки, предназначенные для контроля клеточного монослоя, вносили поддерживающую питательную среду.

Планшеты инкубировали при $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, $(5 \pm 0,5) \% \text{CO}_2$ и влажности $(70 \pm 5) \%$ в течение 24ч под контролем дозы вируса.

Определение титра ИФН проводили по цитопатогенному действию вируса (ЦПД). За единицу активности ИФН принимали величину, выраженную в МЕ/мл, обратную максимальному разведению препарата, при котором клеточная культура оказалась полностью защищена от ЦПД вируса в 50% лунок. Рассчитывали титр испытуемого образца (ТИО) и стандартного образца (ТМСО), используя метод Спирмена-Кербера, и далее, рассчитывали специфическую активность состава БПДГ относительно стандартного образца интерферона.

Результаты представлены ниже в таблицах. Значения представляют собой среднее значение из полученных по группе.

Таблица 1. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,15 мг БПДГ

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,15	0,152	0,152	0,152	0,152	0,153	0,152	0,151	0,151
pH	5,0 – 6,0	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3	5,2	5,2
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	16	16	16	16	16	8	8

Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
--------------	------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Таблица 2. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,4 мг БПДГ

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,4%	0,406	0,406	0,406	0,402	0,402	0,402	0,402	0,402
pH	5,0 – 6,0	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,4
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	16	16	16	16	16	16	16
Стерильность	Должен быть	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

	стерильным								
--	------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 3. Результаты испытаний композиции согласно RU 2171259, содержащей 0,15 мг БПДГ

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,15%	0,146	0,146	0,146	0,145	0,145	0,12	0,10	0,08
pH	5,0 - 5,6	5,4	5,4	5,4	5,3	5,4	5,3	5,3	5,3
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	8	8	8	8	8	8	4	4
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Таблица 4. Результаты испытаний композиции согласно RU 2171259, содержащей 0,4% БПДГ

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,4%	0,402	0,400	0,392	0,377	0,377	0,379	0,377	0,362
pH	5,0 – 5,6	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,0	4,8	4,8
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	15	15	15	15	15	12	10	8
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Как видно из представленных данных, композиция согласно изобретению обладает физико-химической стабильностью, и биологическая активность является практически постоянной в течение всего срока хранения (24 мес. и более).

Пример 4

Анализ влияния величины рН на стабильность композиции.

Для анализа влияния рН на стабильность композиций согласно изобретению были исследованы композиции, содержащие 0,15% БПДГ, 0,4% БПДГ и имеющие различный рН: 4,8 – 4,4, 5,0-6,0 и 6,2-7.

Таким образом, флаконы по 5 шт., имеющие различные диапазоны рН, были подвергнуты хранению при температуре $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, относительной влажности $60\%\pm 5\%$, в камерах для стабильности, с регулируемой температурой и влажностью, в течение 28 месяцев, в 3 первичной и вторичной упаковке (флаконы и блистеры в пачке).

Анализ проводили по тем же показателям, что в примере 3:

Данные композиции анализировали по показателям, изменение которых было возможно при хранении:

- внешний вид;
- массовая доля БПДГ;
- рН;
- биологическая активность;
- стерильность.

Результаты представлены ниже в таблицах. Значения представляют собой среднее значение из полученных по группе.

Таблица 5. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,15 мг БПДГ при рН 5,0-6,0

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

	жидкость								
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,15	0,152	0,152	0,152	0,152	0,153	0,152	0,151	0,151
pH	5,0 – 6,0	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3	5,2	5,2
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	16	16	16	16	16	8	8
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Таблица 6. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,4 мг БПДГ при pH 5,0-6,0

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Массовая доля БПДГ, % не менее	0,4%	0,406	0,406	0,406	0,402	0,402	0,402	0,402	0,402
рН	5,0 – 6,0	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,4
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	16	16	16	16	16	16	16
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Таблица 7. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,4 мг БПДГ при рН 4,8-4,4

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Массовая доля БПДГ, % не менее	0,4%	0,406	0,386	0,381	0,379	0,381	0,379	0,371	0,371
рН	4,8	4,8	4,8	4,8	4,6	4,6	4,6	4,6	4,5
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	8	8	8	8	8	8	8
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Таблица 8. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,15 мг БПДГ при рН 4,8-4,4

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,15%	0,152	0,150	0,145	0,145	0,142	0,140	0,140	0,140

рН	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,7	4,7
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	16	8	8	8	8	8	8
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Таблица 9. Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,4 мг БПДГ при рН 6,2-7

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,4%	0,402	0,387	0,387	0,380	0,372	0,374	0,366	0,363
рН	6,2-7	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,4	6,4	6,4
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	14	14	10	10	8	8	4	4
Стерильность	Должен быть	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

	стерильны м								
--	----------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 10 Результаты испытаний композиции согласно изобретению, содержащей 0,15 мг БПДГ при pH 6,2-7

Показатели	Нормы	Период теста (месяцы)							
		0	3	6	9	12	18	24	28
Внешний вид	Прозрачная бесцветная жидкость	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Массовая доля БПДГ, % не менее	0,15%	0,153	0,150	0,150	0,147	0,145	0,144	0,140	0,134
pH	6,2-7	6,6	6,6	6,5	6,5	6,2	6,2	6,1	6,1
Биологическая активность	Титр интерферона 4 МЕ/мл и выше	16	8	8	8	8	8	4	4
Стерильность	Должен быть стерильным	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Таким образом, на основании приведенных данных видно, что:

- 1) при значении показателя рН в пределах 5,0 – 6,0 контролируемые показатели не изменяются или изменяются незначительно в течение всего периода исследования;
- 2) при значении показателя рН 4,8-4,4 в течение 28 месяцев происходит снижение содержания БПДГ на 8-10 % по сравнению с исходным значением, а также снижение биологической активности препарата;
- 3) при значении показателя рН 6,2-7 в течение 28 месяцев происходит снижение содержания БПДГ на 7-14 % по сравнению с исходным значением, а также снижение биологической активности препарата.

На основании вышеприведенных данных можно сделать вывод, что фармацевтическая композиция согласно изобретению является стабильной в течение по меньшей мере 28 мес., и на стабильность БПДГ и его биологическую активность в композиции влияет рН, в частности, он должен быть в диапазоне 5,0-6,0.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, имеющая следующий состав:

- Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия – 1-5 мг
- натрия хлорид - 2,0-3,0 мг
- моноэтаноламин - 0,001-0,003 мл
- вода - до 1 мл.,

при этом рН равен 5,0-6,0.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что имеет состав:

- Бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия – 4 мг
- натрия хлорид - 3,0 мг
- моноэтаноламин - 0,002 мл
- вода - до 1 мл.,

с рН равным 5,0-5,6.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1-2, отличающаяся тем, что представляет собой композицию для инъекционного и интраназального введения.

4. Способ получения фармацевтической композиции по п. 1, включающий следующие этапы:

- получение или обеспечение бис (пиридин – 2,6- дикарбоксилат) германия в необходимых количествах;
- получение водного раствора БДПГ путем растворения БДПГ в воде, при этом количество воды составляет от 20 до 70% от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции;

- получение водного раствора хлорида натрия путем растворения хлорида натрия в воде, при этом количество воды составляет от 10 до 20% воды от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции;
- смешение двух полученных водных растворов;
- добавление оставшегося количества воды;
- добавление моноэтаноламина до pH 5,0-6,0.

5. Способ получения по п. 4, отличающийся тем, что количество воды для получения водного раствора БДПГ составляет от 50 до 70% от общего количества воды в конечной фармацевтической композиции.

6. Способ получения по п. 4, отличающийся тем, что для получения композиции используется вода для инъекций.

7. Способ получения по п. 4, отличающийся тем, что дополнительно включает стадии стерилизующей фильтрации фармацевтической композиции и розлив во флаконы.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
202193341

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 31/555, 47/02, 47/04, 47/10, A61P 37/02, 43/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y A	US 6204276 B1 (PRIMAMEDIC LTD) 20.03.2001, пункты 1, 3 формулы, пример 3	1-3 4-7
Y	Максидин. Справочник Лекарственных средств Видаль-Ветеринар, [он-лайн] 27.09.2018 [найдено 2022-06-08]. Найдено в https://www.vidal.ru/veterinar/maxidin-0-4-28423	1-3
Y	US 5766582 A (SCHERING CORPORATION) 16.06.1998, колонка 1, строки 53-64, реферат	1-3
Y	CN 111494308 A (BEIJING LAND MEDICAL TECH CO LTD) 07.08.2020, пункты 1, 2, 5 формулы	1-3

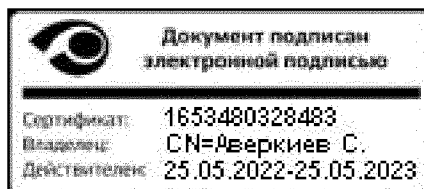
последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 07 июля 2022 (07.07.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202193341

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 31/555 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2010.01)