



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/502 (2024.01); A61K 9/08 (2024.01); A61P 7/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023111122, 28.04.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.04.2023

Дата регистрации:
17.06.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.04.2023

(45) Опубликовано: 17.06.2024 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

123100, Москва, Шмитовский пр-д, 2, стр.2, 2А,
 Агентство "Ермакова, Столярова и партнеры",
 Ермакова Елена Анатольевна

(72) Автор(ы):

Абидов Адмир Мусаевич (RU),
 Мальчук Дмитрий Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
 "АБИДАФАРМА" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Инструкция к применению препарата Тамерит, реестр лекарственных средств России, найдено в Интернет 28.11.2022, ссылка на источник: <https://web.archive.org/web/20221128045154/https://www.rlsnet.ru/drugs/tamerit-84753>. Вода для инъекций, Фармсинтез, Найдено в Интернет 02.12.2022, ссылка на источник: (см. прод.)

(54) РАСТВОР АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу снижения агрегации эритроцитов. Способ снижения агрегации эритроцитов включает внутривенное введение субъекту, нуждающемуся в этом, раствора, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия и растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды для инъекций и раствора 0,9 мас.% хлорида натрия в воде, при следующем

соотношении ингредиентов мг/мл:
 аминодигидрофталазиндион натрия - 0,25-20,0;
 растворитель - остальное. Вышеописанный способ имеет лучший профиль безопасности и позволяет снижать агрегацию эритроцитов при внутривенном введении раствора аминодигидрофталазиндиона натрия. 2 ил., 4 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

<https://web.archive.org/web/20221202162545/https://pharmasyntez.com/products/infyzionnie-rastvori/voda-dlya-inektsiy/>. Натрия хлорид (Sodium chloride), Регистр лекарственных средств России РЛС, Найдено в Интернет 31.01.2023, ссылка на источник: <https://web.archive.org/web/20230131212048/https://www.rlsnet.ru/drugs/natriya-xlorid-2123>. RU 2747467 C1, 05.05.2021. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств, Справочник MSD, найдено в Интернет 28.01.2023, ссылка на источник: <https://clck.ru/39jswx>, подтверждено на WebArchive 28.01.2023.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/502 (2024.01); A61K 9/08 (2024.01); A61P 7/00 (2024.01)

(21)(22) Application: **2023111122, 28.04.2023**

(24) Effective date for property rights:
28.04.2023

Registration date:
17.06.2024

Priority:

(22) Date of filing: **28.04.2023**

(45) Date of publication: **17.06.2024** Bull. № 17

Mail address:

**123100, Moskva, Shmitovskij pr-d, 2, str.2, 2A,
Agentstvo "Ermakova, Stolyarova i partnery",
Ermakova Elena Anatolevna**

(72) Inventor(s):

**Abidov Admir Musaevich (RU),
Malchuk Dmitrij Anatolevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"ABIDAFARMA" (RU)**

(54) **SODIUM AMINODIHYDROPHthalAZINEDIONE SOLUTION FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a method for reducing erythrocyte aggregation. Method of reducing erythrocyte aggregation involves intravenous administration to a subject in need thereof, a solution containing sodium aminodihydrophthalazinedione and a solvent, selected from a group consisting of water for injections and solution of 0.9 wt.% sodium chloride in

water, with the following ratio of ingredients mg/ml: sodium aminodihydrophthalazinedione—0.25–20.0; solvent—balance.

EFFECT: method described above has a better safety profile and enables to reduce erythrocyte aggregation after intravenous administration of sodium aminodihydrophthalazinedione solution.

1 cl, 2 dwg, 4 tbl, 5 ex

RU 2 821 033 C1

RU 2 821 033 C1

Настоящее изобретение относится к области здравоохранения. Более конкретно, изобретение относится к раствору аминокдигидрофталазиндиона натрия для внутривенного введения и способу его приготовления.

Аминокдигидрофталазиндион натрия является действующим веществом в составе коммерчески доступных лекарственных средств, относящихся к классу иммуномодуляторов и противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки; вирусных гепатитов; хронических рецидивирующих заболеваний, вызванных вирусом герпеса; заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека; инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний, таких как уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии, хламидийный простатит, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит; гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза; послеоперационной реабилитации больных с миомой матки; осложнений послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста; послеоперационных гнойно-септических осложнений и их профилактики; хронического рецидивирующего фурункулеза и рожи; стенических состояний, невротических и соматоформных расстройств, снижения физической работоспособности; психических, поведенческих и постабстинентных расстройств при алкогольной и наркотической зависимости; воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и горла, заболеваний пародонта; острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся интоксикацией и/или диареей; хронических урогенитальных инфекций, в том числе при проведении иммунореабилитационных мероприятий в межрецидивный период с целью поддержания клинической ремиссии. Инструкция к применению препарата Тамерит®, реестр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru/drugs/tamerit-84753>.

Воспалительные заболевания, на лечение которых направлены препараты, содержащие аминокдигидрофталазиндион натрия, обычно сопровождаются повышением вязкости крови, связанной с агрегацией эритроцитов в крови. Эритроциты – это высокоспециализированные клетки, осуществляющие транспорт кислорода, содержание которых в крови составляет примерно $3,9-5,5 \cdot 10^{12}$ клеток на литр. При воспалении эритроциты образуют агрегаты в крови, что вызывает уменьшение кровотока на уровне микрососудов вплоть до полной закупорки и ведет к снижению эффективности доставки кислорода в ткани. Meiselman H.J. *Biorheology*. 2009; 46(1):1-19. Морозов М.А. и др. Агрегация эритроцитов: Роль в патологии и пути профилактики: пособие для врачей. М., 2010. 12 с. Поэтому, снижение агрегации эритроцитов необходимо для улучшения транспортной функции крови и снабжения тканей кислородом.

Растворы аминокдигидрофталазиндиона натрия для внутримышечного введения известны из уровня техники. Инструкция к применению препарата Тамерит®, реестр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru/drugs/tamerit-84753>. Инструкция к применению препарата Галавит®, реестр лекарственных средств России. <https://www.rlsnet.ru/drugs/galavit-691>.

Однако, растворы аминокдигидрофталазиндиона натрия для внутривенного введения неизвестны из уровня техники.

Авторы изобретения обнаружили, что внутривенное введение раствора аминокдигидрофталазиндиона натрия имеет существенное преимущество перед внутримышечным введением, так как имеет лучший профиль безопасности и обеспечивает снижение агрегации эритроцитов у пациентов с воспалением, тогда как внутримышечное введение таким эффектом не обладает.

Настоящее изобретение относится к раствору для внутривенного введения,

содержащему аминодигидрофталазиндион натрия и растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды для инъекций и раствора 0,9 мас.% хлорида натрия в воде, при следующем соотношении ингредиентов, мг/мл:

5	Аминодигидрофталазиндион натрия	0,25-20,0
	Растворитель	остальное

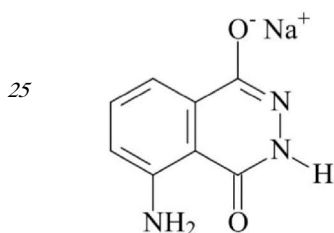
Кроме того, настоящее изобретение относится к способу приготовления раствора для внутривенного введения настоящего изобретения, включающему растворение аминодигидрофталазиндиона натрия в растворителе, выбранном из группы, состоящей из воды для инъекций и раствора 0,9 мас.% хлорида натрия в воде.

Техническим результатом настоящего изобретения является повышение безопасности парентеральной терапии с использованием растворов аминодигидрофталазиндиона натрия, что достигается снижением среднего времени удержания препарата в крови при внутривенном введении раствора настоящего изобретения в сравнении с внутримышечным введением.

Термин «среднее время удержания» означает среднее время пребывания действующего вещества в организме, обозначаемое далее как MRT_{0-t} . Каркищенко НН и др.

Фармакокинетика, Ростов-на-Дону, 2001, 384 с.

Аминодигидрофталазиндион натрия, химическое название 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натриевая соль, относится к классу иммуномодулирующих и противовоспалительных средств, имеет брутто-формулу $C_8H_5Na_2N_3O_2$ и структурную формулу:



30 Раствор настоящего изобретения готовится растворением аминодигидрофталазиндиона натрия в подходящем растворителе.

Предпочтительно, раствор для внутривенного введения настоящего изобретения готовится смешением аминодигидрофталазиндиона натрия с растворителем, выбранным из группы, состоящей из воды для инъекций и раствора 0,9 мас.% хлорида натрия в воде, непосредственно перед введением пациенту, нуждающемуся в этом.

Термин «вода для инъекций» относится к воде, произведенной в соответствии с требованиями фармакопейной статьи ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций».

Раствор 0,9 мас.% хлорида натрия в воде, представляет собой изотонический раствор, известный также как «физиологический раствор».

40 Введение раствора настоящего изобретения пациенту осуществляется путем внутривенной инъекций или инфузии.

Раствор настоящего изобретения может быть использован для лечения пациентов, страдающих от язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки; вирусных гепатитов; хронических рецидивирующих заболеваний, вызванных вирусом герпеса; заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека; инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний, таких как уретрит хламидийной и трихомонадной этиологии, хламидийный простатит, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит; гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза; послеоперационной реабилитации больных с миомой матки; осложнений послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста;

послеоперационных гнойно-септических осложнений и их профилактики; хронического рецидивирующего фурункулеза и рожи; стенических состояний, невротических и соматоформных расстройств, снижения физической работоспособности; психических, поведенческих и постабстинентных расстройств при алкогольной и наркотической зависимости; воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и горла, заболеваний пародонта; острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся интоксикацией и/или диареей; хронических урогенитальных инфекций, в том числе при проведении иммунореабилитационных мероприятий в межрецидивный период с целью поддержания клинической ремиссии.

Количество раствора настоящего изобретения, вводимого пациенту, нуждающемуся в этом, устанавливается практикующим врачом и может обеспечить введение аминоксидигидрофталазиндиона натрия в количестве от 25 до 1000 мг.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу снижения агрегации эритроцитов, включающему внутривенное введение раствора настоящего изобретения субъекту, нуждающемуся в этом. Техническим результатом настоящего изобретения при этом является снижение агрегации эритроцитов в крови, что достигается внутривенным введением раствора настоящего изобретения субъекту, нуждающемуся в этом.

На рис. 1 показан репрезентативный пример фотомикроскопии крови до и после в/в введения препарата в указанных концентрациях, на рис. 2 - репрезентативный пример фотомикроскопии крови до и после в/м введения препарата в указанных концентрациях.

Следующие примеры имеют иллюстративное значение и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1.

Таблица 1 показывает состав раствора для внутривенного введения, приготовленного растворением аминоксидигидрофталазиндиона натрия (АН) в воде для инъекций (вода).

Таблица 1. Состав раствора для внутривенного введения.

Раствор №№	Ингредиенты для приготовления раствора		Содержание АН в растворе, мг/мл
	АН, мг	Вода, мл	
1	25	100	0,25
2	100	100	1,00
3	100	20	5,00
4	200	10	20,0
5	1000	500	2,00

Для приготовления раствора для внутривенного введения аминоксидигидрофталазиндион натрия (АН) растворяют в воде для инъекций (вода) в пропорциях, как указано в таблице 1. Полученный раствор стерильно переносят во флакон/пакет для проведения внутривенной инфузии пациенту, нуждающемуся в этом.

Пример 2.

Таблица 2 показывает состав раствора для внутривенного введения, приготовленного растворением аминоксидигидрофталазиндиона натрия (АН) в физиологическом растворе (физ. раствор).

Таблица 2. Состав раствора для внутривенного введения.

Раствор №№	Ингредиенты для приготовления раствора		Содержание АН в растворе, мг/мл
	АН, мг	Физ.раствор, мл	
6	50	200	0,25
7	100	200	0,50

8	200	200	1,00
9	50	2,5	20,0

Для приготовления раствора для внутривенного введения аминодигидрофталазиндион натрия (АН) растворяют в физиологическом растворе (физ. раствор) в пропорциях, как указано в таблице 2. Полученный раствор стерильно переносят во флакон/пакет для проведения внутривенной инфузии пациенту, нуждающемуся в этом.

Пример 3.

Фармакокинетические исследования растворов для парентерального введения аминодигидрофталазиндиона натрия (АН), полученных растворением АН в воде для инъекций, проводили на кроликах при однократном внутривенном (в/в) и внутримышечном (в/м) введениях АН в дозе 9,1 мг/кг в виде растворов с разной концентрацией. Для этого животных рандомизировали в восемь групп (n=6). В первой группе животные получали в/в инъекцию раствора АН 0,25 мг/мл (раствор №1, пример 1); во второй в/в инъекцию раствора АН 1,0 мг/мл (раствор №2, пример 1); в третьей в/в инъекцию раствора АН 5,0 мг/мл (раствор №3, пример 1); в четвертой в/в инъекцию раствора АН 20,0 мг/мл (раствор №4, пример 1); в пятой в/м инъекцию раствора АН 0,25 мг/мл (раствор №1, пример 1); в шестой в/м инъекцию раствора АН 1,0 мг/мл (раствор №2, пример 1); в седьмой в/м инъекцию раствора АН 5,0 мг/мл (раствор №3, пример 1); в восьмой в/м инъекцию раствора АН 20,0 мг/мл (раствор №4, пример 1), после чего измеряли концентрации АН в крови во времени и определяли среднее время удерживания (MRT_{0-t}) АН в организме. Результаты представлены в таблице 3 как среднее \pm стандартное отклонение MRT_{0-t} .

Таблица 3. Среднее время удержания АН в организме (MRT_{0-t})

Содержание АН в растворе, мг/мл	Среднее время удержания (MRT_{0-t}), ч	
	Внутривенное введение	Внутримышечное введение
0,25	0.18 \pm 0.07*	0.89 \pm 0.82
1,0	0.20 \pm 0.09*	0.91 \pm 0.88
5,0	0.21 \pm 0.10*	0.98 \pm 0.90
20,0	0.24 \pm 0.12*	1.07 \pm 0.99

*Статистически значимое отличие от внутримышечного введения ($p < 0,05$).

Таблица 3 показывает, что среднее время удержания АН в крови существенно ниже (примерно на 45 мин) при внутривенном введении по сравнению с внутримышечным введением, что свидетельствует о большей безопасности раствора для внутривенного введения настоящего изобретения в сравнении с внутримышечным введением при той же дозе вводимого препарата во всем диапазоне исследованных концентраций (0,25-20,0 мг/мл).

Пример 4

Фармакокинетические исследования растворов настоящего изобретения, полученных растворением аминодигидрофталазиндиона натрия (АН) в воде для инъекций, проводили на добровольцах в ходе первой фазы клинических испытаний. Для этого добровольцев рандомизировали в три группы (n=6 в каждой). В первой группе добровольцы получали в/в инъекцию раствора АН 0,25 мг/мл (раствор №6, пример 2); во второй в/в инъекцию раствора АН 0,5 мг/мл (раствор №7, пример 2); в третьей в/в инъекцию раствора АН 1,0 мг/мл (раствор №8, пример 2), после чего измеряли концентрации АН в крови во времени и определяли среднее время удерживания (MRT_{0-t}) действующего вещества в организме. Результаты представлены в таблице 4 как среднее \pm стандартное отклонение среднего MRT_{0-t} .

Таблица 4. Среднее время удержания АН в организме (MRT_{0-t})

	Содержание АН в растворе, мг/мл	Среднее время удержания (MRT _{0-t}), ч
	0,25	0.18 ± 0.09
5	0,50	0.21 ± 0.19
	1,00	0.24 ± 0.07

Таблица 4 показывает, что среднее время удержания АН в крови при внутривенном введении добровольцам составляет 0,18-0,24 ч во всем диапазоне исследуемых доз, что существенно ниже среднего времени удержания АН в крови человека при внутримышечном введении 0,55-0,84 ч, известном из уровня техники (Кузнецова Е.Г. и др. Вестник трансплантологии и искусственных органов, т.23, №2, стр.114-121, г. 2021). Таким образом, раствор для внутривенного введения настоящего изобретения обеспечивает наибольшую безопасность парентеральной терапии с использованием растворов аминодигидрофталазиндиона натрия, что достигается снижением среднего времени удержания препарата в крови при внутривенном введении раствора настоящего изобретения в сравнении с внутримышечным введением.

Кроме того, для всех 18 добровольцев популяции безопасности в составе 3 когорт дозирования параметры физикального осмотра, осмотра места введения исследуемого препарата, ЭКГ в 12 отведениях, значения основных жизненно-важных показателей и лабораторных параметров крови и мочи на протяжении исследования были в пределах нормы, и не было выявлено признаков дозолимитирующей токсичности, не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, не зарегистрировано случаев досрочного прекращения участия, что свидетельствует о высокой общей безопасности раствора настоящего изобретения.

Пример 5

Сравнительная эффективность раствора для внутривенного введения настоящего изобретения и раствора для внутримышечного введения сравнивалась в тесте агрегации эритроцитов. Для этого, у добровольцев проводили исследование крови под микроскопом с фото и видеофиксацией до и после введения соответствующих растворов.

У всех добровольцев (n=10), получавших внутривенно аминодигидрофталазиндион натрия (АН) в дозе 100 мг в виде растворов с концентрацией 0,25 и 20,0 мг/мл (растворы №№6 и 9 из примера 2) был получен достоверный эффект значительного уменьшения агрегации эритроцитов после введения. Рис. 1 показывает репрезентативный пример фотомикроскопии крови до и после в/в введения препарата в указанных концентрация. Агрегаты эритроцитов в виде стопок легко различимы на фото до введения, но их практически нет на фото после введения.

У всех добровольцев (n=10), получавших внутримышечно аминодигидрофталазиндион натрия (АН) в дозе 100 мг в виде растворов с концентрацией 0,25 и 20,0 мг/мл (растворы №№6 и 9 из примера 2) не был выявлен эффект уменьшения агрегации эритроцитов.

Рис. 2 показывает репрезентативный пример фотомикроскопии крови до и после в/м введения препарата в указанных концентрация. Агрегаты эритроцитов в виде стопок легко различимы на фото как до введения, так и после, что указывает на отсутствие эффекта.

Таким образом, внутривенное введение раствора настоящего изобретения имеет существенное преимущество перед внутримышечным введением раствора той же концентрации, так как улучшает реологические свойства крови путем снижения агрегации эритроцитов, тогда как внутримышечное введение нет.

(57) Формула изобретения

Способ снижения агрегации эритроцитов, включающий внутривенное введение субъекту, нуждающемуся в этом, раствора, содержащего аминоксидигидрофталазиндион натрия и растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды для инъекций и раствора 0,9 мас.% хлорида натрия в воде, при следующем соотношении ингредиентов, мг/мл:

Аминоксидигидрофталазиндион натрия	0,25-20,0
Растворитель	остальное

10

15

20

25

30

35

40

45

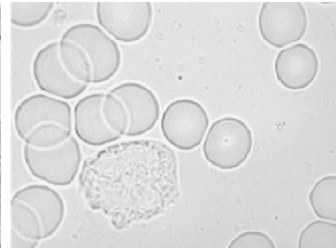
1/2

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ

ДО

ПОСЛЕ

АН 0,25 мг/мл



АН 20,0 мг/мл

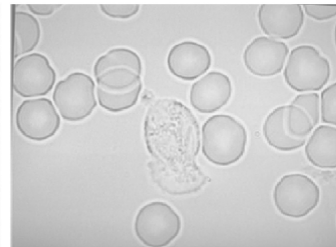


Рис. 1

ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ

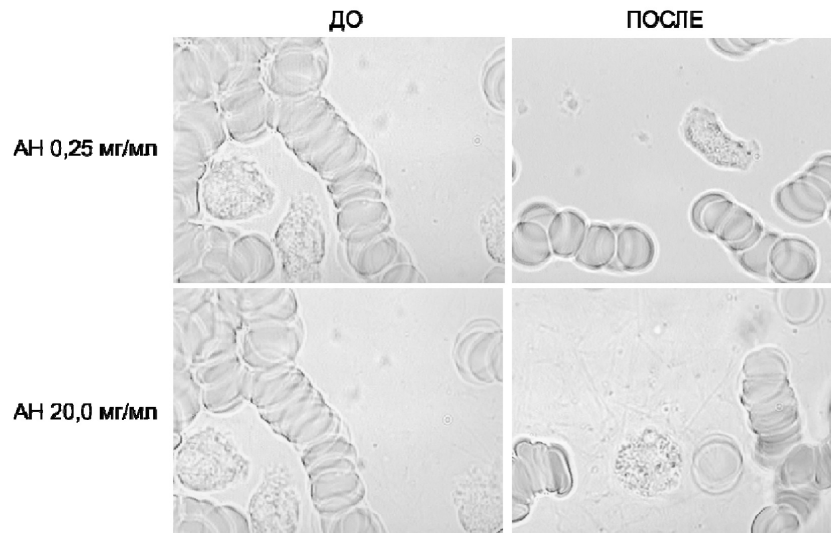


Рис.2