

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390078

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.07

(51) Int. Cl. A61K 31/4152 (2006.01)  
A61K 31/045 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.08.16

(54) СТАБИЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 202010827343.0

(72) Изобретатель:

(32) 2020.08.17

Цянь Юн, Ван Ся, Чжу Си, Лю

(33) CN

Цуньцунь, Ван Фэн, Жэнь Цзиньшэн

(86) PCT/CN2021/112813

(CN)

(87) WO 2022/037537 2022.02.24

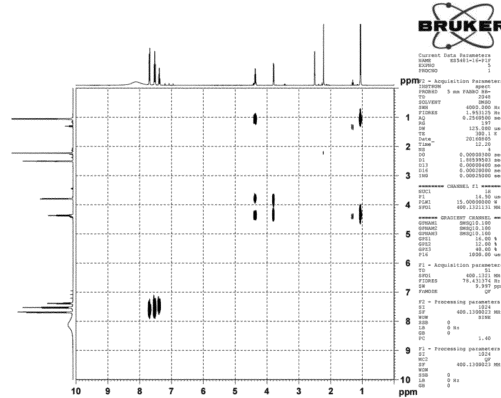
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Нилова М.И. (RU)

СИМСЕР ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ СИМСЕР  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(57) Стабильная фармацевтическая композиция, относящаяся к области медицины. Фармацевтическая композиция, имеющая активные ингредиенты эдаравон и декстрокамфол, которые неожиданно могут контролировать содержание в ней уникальных примеси SCR-756 и примеси SCR-757. Проблемы контроля содержания примесей и качества продукта, которые трудно контролировать, а также короткий срок хранения и т.д., решаются коренным образом.



A1

202390078

202390078

A1

## **СТАБИЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет предыдущей заявки с номером заявки на патент 202010827343.0 под названием "Стабильная фармацевтическая композиция", и поданной заявителем в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 17 августа 2020 года. Предшествующая заявка полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к области медицины и относится к стабильной фармацевтической композиции, в частности фармацевтической композиции, содержащей активные ингредиенты эдаравона (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-она) и декстрокамфола.

### **Предпосылки изобретения**

За последние 15 лет церебральный инсульт приводил к смерти, а также серьезным и длительным неврологическим заболеваниям, занимая второе место в мире и первое место в Китае. В исследовании CHINA QUEST (оценка качества помощи и лечения при инсульте) изучали эпидемиологическую ситуацию при лечении острого церебрального инсульта в Китае. В исследовании предполагают, что пациенты с ишемическим инсультом в Китае поступали в больницу в среднем в течение 20,1 часа с момента начала заболевания; значительное число пациентов поступило в больницу через 24 часа, и эти пациенты не получали эффективного медикаментозного лечения. В инструкциях к ампулам эдаравона (в разделе "применения и дозы"), которые широко применяются для клинического лечения острого ишемического инсульта, четко объясняется, что введение необходимо начинать в течение 24 часов после момента начала заболевания.

Кроме того, контроль качества лекарственных средств постепенно стал основным направлением и проблемой при разработке лекарственных средств.

Таким образом, техническая проблема, которую необходимо срочно решить в данной области техники, состоит в том, чтобы предоставить фармацевтическую композицию на основе эдаравона, обладающую длительным периодом лечения, значительным эффектом лечения, хорошей стабильностью и высокой лекарственной безопасностью.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия и растворитель, при этом содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия, соразтворитель и растворитель, при этом содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл, например 0,97-1,03 мг/мл, в качестве примера 0,95 мг/мл, 0,96 мг/мл, 0,97 мг/мл, 0,98 мг/мл, 0,99 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,01 мг/мл, 1,02 мг/мл, 1,03 мг/мл, 1,04 мг/мл и 1,05 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления содержание метабисульфита натрия составляет 1,0 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение эдаравона и декстрокамфола в фармацевтической композиции составляет 1: 1-4 : 1; например 2: 1; 2,5:1; 3:1 или 3,5:1.

В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение эдаравона и декстрокамфола в фармацевтической композиции составляет 4: 1.

В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение эдаравона, декстрокамфола и метабисульфита натрия в фармацевтической композиции составляет 4:1:2.

Согласно техническому решению по настоящему изобретению содержание эдаравона в фармацевтической композиции составляет 1,0-3,0 мг/мл, например 1,5-2,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления содержание эдаравона в фармацевтической композиции составляет 2,0 мг/мл.

Согласно техническому решению по настоящему изобретению содержание декстрокамфола в фармацевтической композиции составляет 0,2-1,0 мг/мл, например 0,3-0,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления содержание декстрокамфола в фармацевтической композиции составляет 0,5 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления содержание эдаравона, декстрокамфола и метабисульфита натрия в фармацевтической композиции составляет 2,0 мг/мл, 0,5 мг/мл и 1,0 мг/мл соответственно.

В некоторых вариантах осуществления соразтворитель выбирают из пропиленгликоля, этанола или трет-бутанола.

В некоторых вариантах осуществления растворитель выбирают из воды для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления соразтворитель и растворитель представляют собой пропиленгликоль и воду для инъекций соответственно.

Согласно техническому решению по настоящему изобретению содержание соразтворителя в фармацевтической композиции составляет 0,01-0,15 мл/мл, например 0,03-0,12 мл/мл, в качестве примера 0,05 мл/мл, 0,08 мл/мл и 0,1 мл/мл.

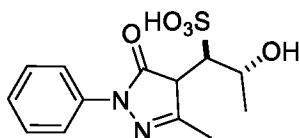
В некоторых вариантах осуществления содержание эдаравона, декстрокамфола, метабисульфита натрия и пропиленгликоля в фармацевтической композиции составляет 2,0 мг/мл, 0,5 мг/мл, 1,0 мг/мл и 0,08 мл/мл соответственно.

В некоторых вариантах осуществления содержание эдаравона, декстрокамфола, метабисульфита натрия и пропиленгликоля в фармацевтической композиции составляет соответственно 2,0 мг/мл, 0,5 мг/мл, 1,0 мг/мл и 0,08 мл/мл, а остаток составляет вода для инъекций.

Согласно иллюстративному варианту осуществления настоящего изобретения доза (однократная доза) фармацевтической композиции в виде раствора составляет 5 мл и содержит 10 мг эдаравона, 2,5 мг декстрокамфола, 5 мг метабисульфита натрия и 0,4 мл пропиленгликоля, остальное составляет вода для инъекций.

Согласно техническому решению по настоящему изобретению активные ингредиенты фармацевтической композиции представляют собой эдаравон и декстрокамфол.

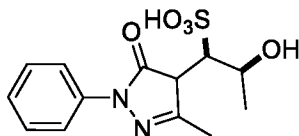
Согласно техническому решению по настоящему изобретению фармацевтическая композиция может также содержать соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула I.

Кроме того, весовое соотношение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и эдаравона составляет 0,3% или меньше, например, 0,29% или меньше, 0,28% или меньше, 0,27% или меньше, 0,26% или меньше, 0,25% или меньше, 0,2% или меньше, 0,15% или меньше и 0,1% или меньше.

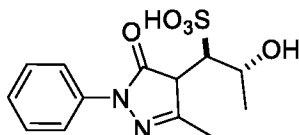
Согласно техническому решению по настоящему изобретению фармацевтическая композиция может также содержать соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула II.

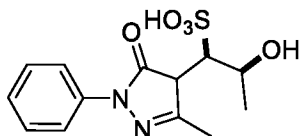
Кроме того, весовое соотношение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и эдаравона составляет 0,3% или меньше, например, 0,29% или меньше, 0,28% или меньше, 0,27% или меньше, 0,26% или меньше, 0,25% или меньше, 0,2% или меньше, 0,15% или меньше и 0,1% или меньше.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, где фармацевтическая композиция содержит эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия, соразтворитель и растворитель, содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл, и фармацевтическая композиция также содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль при весовом соотношении с эдаравоном, составляющем 0,3% или меньше,



Формула I.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, где фармацевтическая композиция содержит эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия, соразтворитель и растворитель, содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл, и фармацевтическая композиция также содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль при весовом соотношении с эдаравоном, составляющем 0,3% или меньше,

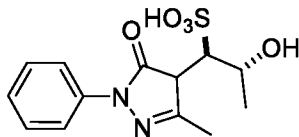


Формула II.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, где фармацевтическая композиция содержит эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия, соразтворитель и растворитель, содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл, и фармацевтическая композиция также содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль при весовом соотношении с эдаравоном, составляющем 0,3% или меньше, и соединение формулы II или

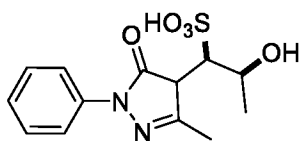
его фармацевтически приемлемую соль при весовом соотношении с эдаравоном, составляющем 0,3%.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула I.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное формулой II, или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула II.

В соответствии с техническим решением по настоящему изобретению фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного металла, такую как соль калия, соль натрия или соль лития.

Настоящее изобретение также предусматривает применение вышеуказанной фармацевтической композиции в получении фармацевтического препарата для лечения церебрального инсульта.

Настоящее изобретение также предусматривает применение вышеупомянутой фармацевтической композиции для лечения церебрального инсульта.

Настоящее изобретение также предусматривает вышеупомянутую фармацевтическую композицию для лечения церебрального инсульта.

Настоящее изобретение также предусматривает применение вышеуказанной фармацевтической композиции в получении лекарственного средства для лечения бокового амиотрофического склероза или связанных с ним нарушений.

Настоящее изобретение также предусматривает применение вышеупомянутой фармацевтической композиции для лечения бокового амиотрофического склероза или связанных с ним нарушений.

Настоящее изобретение также предусматривает вышеупомянутую фармацевтическую композицию для лечения бокового амиотрофического склероза или с ним нарушений.

Настоящее изобретение также предусматривает способ предупреждения и/или лечения церебрального инсульта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного

количества фармацевтической композиции или фармацевтического препарата субъекту, подлежащему лечению, такому как человек.

Настоящее изобретение также предусматривает способ предупреждения и/или лечения бокового амиотрофического склероза или связанных с ним нарушений, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтического препарата субъекту, подлежащему лечению, такому как человек.

Настоящее изобретение также предусматривает применение соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, упомянутых выше, для контроля качества фармацевтической композиции или фармацевтического препарата.

Настоящее изобретение также предусматривает применение соединения, представленного формулой II, или его фармацевтически приемлемой соли, упомянутых выше, для контроля качества фармацевтической композиции или фармацевтического препарата.

Настоящее изобретение также предусматривает способ получения соединения формулы I или его таутомера, характеризующийся тем, что способ включает проведение реакции восстановления промежуточного соединения 2 с получением соединения формулы I или его таутомера,



Настоящее изобретение также предусматривает способ получения соединения формулы II или его таутомера, характеризующийся тем, что способ включает проведение реакции восстановления промежуточного соединения 2 с получением соединения формулы II или его таутомера,



Согласно техническому решению по настоящему изобретению промежуточное соединение 2 подвергают реакции в присутствии восстанавливающего средства и растворителя с получением соединения формулы I или его таутомера.

Согласно техническому решению по настоящему изобретению промежуточное соединение 2 подвергают реакции в присутствии восстанавливающего средства и растворителя с получением соединения формулы II или его таутомера.

В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из борогидрида натрия, борогидрида калия, борогидрида лития, борогидрида цинка, цианоборогидрида натрия, триацетоксиборогидрида натрия и/или цианоборогидрида лития.

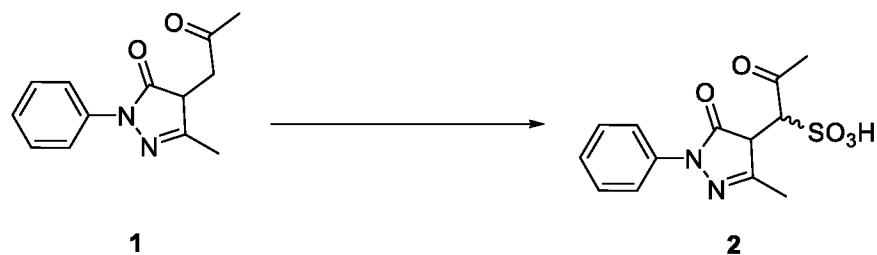
В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство выбрано из борогидрида натрия.

В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из протонных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления растворитель выбирают из одного или нескольких из воды, метанола, этанола, пропанола и изопропанола.

В некоторых вариантах осуществления растворитель выбран из метанола.

Настоящее изобретение также предусматривает способ получения промежуточного соединения 2, характеризующийся тем, что способ включает взаимодействие промежуточного соединения 1 с сульфонирующим средством с получением промежуточного соединения 2,

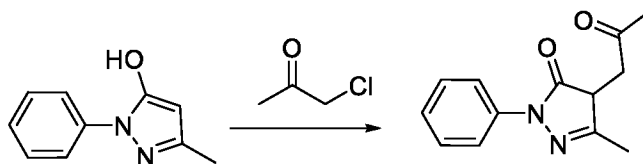


В некоторых вариантах осуществления сульфонирующее средство представляет собой триоксид серы и/или аддукт триоксида серы.

В некоторых вариантах осуществления сульфонирующее средство представляет собой продукт присоединения триоксида серы к диоксану.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение 1 может быть получено в ходе реакции, описанной ниже.





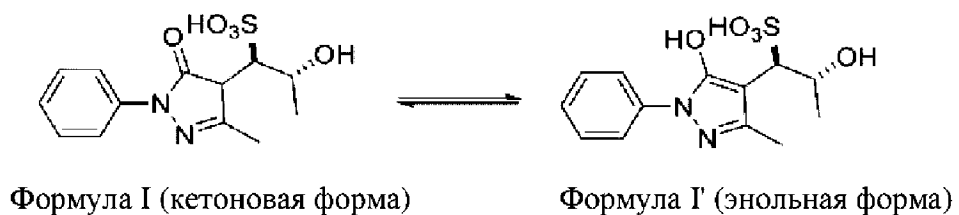
Положительные эффекты настоящего изобретения

Во время разработки лекарственного препарата авторы настоящего изобретения обнаружили, что фармацевтические композиции, содержащие активные ингредиенты эдаравон и декстрокамфол, склонны к наличию двух примесей, которые имеют новую структуру: примесь SCR-756 и примесь SCR-757. При образовании содержание примесей SCR-756 и SCR-757 обычно превышает порог выявления, составляющий 0,1%, и их содержание трудно контролировать в приемлемых пределах. Кроме того, испытания стабильности показали, что содержание примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общее количество примесей эдаравона увеличиваются с повышенной скоростью при повышении температуры хранения и продлении периода хранения. Кроме того, вышеупомянутые проблемы не могут быть эффективно решены с помощью обычных способов контроля температуры, значения pH, соразвителя, времени приготовления и других факторов на этапах способа. Однако авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили вследствие большого количества экспериментов, что количество метабисульфита натрия сильно влияет на содержание примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общее содержание примесей в фармацевтической композиции, и если количество метабисульфита натрия является слишком низким или слишком высоким, то примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общее содержание примесей нельзя эффективно контролировать. Таким образом, с добавлением метабисульфита натрия и регулированием его количества в подходящем диапазоне, содержание примесей в композиции и качество продукта, которые трудно контролировать, повышение содержания примесей с высокой скоростью вследствие повышения температуры хранения или продления срока хранения и другие технические проблемы эффективно решаются в настоящем изобретении. В частности, содержание примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общее содержание примесей эдаравона в фармацевтической композиции можно неожиданно контролировать, и проблемы, связанные с примесями и качеством продукта, которые трудно контролировать, короткий срок хранения, лекарственная безопасность и т. д. решаются коренным образом.

Термин "таутомер" в данном документе относится к структурным изомерам, имеющим различные энергетические уровни, которые взаимопревращаются посредством низкого энергетического барьера. Там, где возможна таутомеризация (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Например, протонные таутомеры

(также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращение посредством миграции протона, такое как кето-енольная изомеризация и имина-енаминовая изомеризация. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

Специалисту в данной области техники должно быть известно, что  $\alpha$ -Н-содержащие карбонильные соединения проявляют кетон-енольную таутомерию, и таутомеры являются взаимопревращаемыми и как правило существуют в равновесной форме. Следовательно, специалисту в данной области техники должно быть известно, что все соединения формулы I и формулы II в настоящем изобретении проявляют таутомерию, и таутомеры являются взаимопревращаемыми. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения для удобства описания и выражения соединения с таутомерией могут быть представлены только кетоновой формой (такие как соединение формулы I или формулы II) или только енольной формой (такие как соединение формулы I' или формулы II'). Соединения, представленные в данном документе формулой I или формулой II, включают одновременно соединения в кетоновой форме и соответствующие соединения в енольной форме.



### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен спектр COSY SCR-756;  
на фиг. 2 представлен спектр HSQC SCR-756;  
на фиг. 3 представлен спектр HMBC SCR-756;  
на фиг. 4 представлен спектр COSY SCR-757;  
на фиг. 5 представлен спектр HSQC SCR-757 и  
на фиг. 6 представлен спектр HMBC SCR-757.

### Подробное описание вариантов осуществления

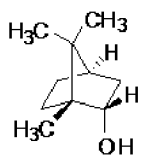
Технические решения по настоящему изобретению будут подробно описаны ниже в связи с конкретными примерами. Следует понимать, что следующие примеры предназначены только для иллюстрации и объяснения настоящего изобретения, и их не следует понимать как ограничивающие объем правовой охраны настоящего изобретения.

Все методики, достигнутые на основе вышеупомянутого содержания настоящего изобретения, подпадают под объем правовой охраны настоящего изобретения.

Если не указано иное, исходные материалы и реагенты, используемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью известных в данной области техники способов.

Пример 1. Исследование количества метабисульфита натрия и относящихся к нему веществ

Пропиленгликоль нагревали до 50-60°C, добавляли эдаравон и смесь перемешивали до полного растворения с получением медицинского раствора. Медицинский раствор охлаждали до 25°C или ниже, добавляли декстрокамфол (структура представляет собой



и смесь перемешивали до полного растворения. Метабисульфит натрия добавляли к соответствующему количеству воды (25°C или меньше) и смесь перемешивали до растворения. Раствор метабисульфита натрия медленно добавляли к медицинскому раствору при перемешивании, а затем медленно добавляли воду, чтобы сделать количество близким к количеству состава. pH довели до  $4,5 \pm 0,2$  с помощью 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты и раствора гидроксида натрия, добавляли воду для достижения количества состава, и полученный медицинский раствор фильтровали, герметизировали после заполнения азотом и стерилизовали.

В соответствии с указанным выше способом готовили и получали фармацевтические композиции с содержанием метабисульфита натрия, составляющим 0,5 мг/мл, 0,8 мг/мл, 1,0 мг/мл, 1,2 мг/мл и 1,5 мг/мл, а также их конкретные составы, как показано в таблице 1.

Таблица 1. Информация о составе фармацевтических композиций F1-F5

Компоненты состава	F1	F2	F3	F4	F5
Эдаравон	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
Декстрокамфол	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	2,5 мг
Пропиленгликоль (для инъекций)	0,4 мл	0,4 мл	0,4 мл	0,4 мл	0,4 мл
Метабисульфит натрия	2,5 мг	4 мг	5 мг	6 мг	7,5 мг
Хлористоводородная кислота	В достаточно	В достаточно	В достаточно	В достаточно	В достаточно

	м количестве	м количестве	м количестве	м количестве	м количестве
Гидроксид натрия	В достаточно м количестве	В достаточно м количестве	В достаточно м количестве	В достаточно м количестве	В достаточно м количестве
Вода для инъекций	Доведение до 5 мл	Доведение до 5 мл	Доведение до 5 мл	Доведение до 5 мл	Доведение до 5 мл

Анализировали родственные вещества в фармацевтических композициях в таблице 1. Образцы выдерживали при температуре 60°C и определяли содержание примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общее содержание примесей эдаравона в образцах в день 0 и день 10 соответственно. Конкретные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования содержания<sup>[1]</sup> примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общего содержания примесей

Номер партии образца	Примесь	60°C, 0 дней (%)	60°C, 10 дней (%)
F1	SCR-756	0,12	0,39
	SCR-757	0,09	0,32
	Всего примесей	0,48	2,13
F2	SCR-756	0,18	0,47
	SCR-757	0,15	0,40
	Всего примесей	0,66	2,25
F3	SCR-756	0,16	0,29
	SCR-757	0,13	0,25
	Всего примесей	0,57	1,55
F4	SCR-756	0,19	0,39
	SCR-757	0,16	0,34
	Всего примесей	0,64	1,85
F5	SCR-756	0,23	0,38
	SCR-757	0,20	0,33
	Всего примесей	0,77	1,78

Примечания. [1] "Содержание" относится к весовому соотношению примеси SCR-756, примеси SCR-757 и общего содержания примесей и эдаравона в фармацевтической композиции.

Методика анализа родственных веществ: отбирали соответствующее количество образца и разбавляли посредством добавления растворителя, т. е. метанол-вода (объемное соотношение: 32 : 68) для приготовления раствора эдаравона (примерно 0,5 мг/мл) в качестве тестового раствора. Точно измеряли соответствующее количество и в качестве контрольного раствора готовили раствор эдаравона (5 мкг/мл) посредством разбавления растворителем. Контроль примесей SCR-756 и SCR-757 (по 5 мг каждой) точно взвешивали и помещали в мерную колбу на 100 мл. Добавляли растворитель и обрабатывали смесь ультразвуком для облегчения растворения, разбавляли до нужного количества и равномерно встряхивали для получения исходного раствора примесей. Кроме того, 10 мг эдаравона в качестве контроля точно взвешивали, помещали в мерную колбу на 20 мл и растворяли посредством добавления 5 мл метанола. Добавляли 1 мл исходного раствора примесей, смесь разбавляли до нужного уровня посредством добавления растворителя и равномерно встряхивали для получения раствора, пригодного для системы. Определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Общее правило 0512, том IV, Фармакопея Китайской Народной Республики (2015)). В качестве наполнителя использовали силикагель, связанный октадецилсиланом (Agilent Eclipse plus C18 4,6 × 150 мм, 3,5 мкм), в качестве подвижной фазы А использовали 0,5% триэтиламин (рН 6,3, регулировали фосфорной кислотой), а в качестве подвижной фазы В использовали метанол. Элюирование проводили линейным градиентом в соответствии с приведенной ниже таблицей. Длина волны детектора составляла 248 нм. Точно отмеряли 10 мкл пригодного для системы раствора, вводили в жидкостный хроматограф и записывали хроматограмму. Пики примеси SCR-756, примеси SCR-757 и эдаравона появляются последовательно, и время удерживания пика эдаравона составляет около 6 минут. Тестовый раствор и контрольный раствор (по 10 мкл каждого) точно измеряли и по отдельности вводили в жидкостный хроматограф, после чего записывали хроматограммы.

Время (мин.)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0	68	32
8	68	32
15	40	60
30	40	60
31	68	32

## Пример 2

Пропиленгликоль нагревали до 50-60°C, добавляли эдаравон и смесь перемешивали до полного растворения с получением медицинского раствора. Медицинский раствор охлаждали до 25°C и ниже, добавляли декстрокамфол и смесь перемешивали до полного растворения. Антиоксидант (один или два из метабисульфита натрия, бисульфита натрия или гидрохлорида L-цистеина) добавляли к соответствующему количеству воды при температуре 25°C или ниже и смесь перемешивали до растворения. Вышеупомянутый раствор антиоксиданта медленно добавляли к медицинскому раствору при перемешивании, а затем медленно добавляли воду, чтобы сделать количество близким к количеству состава. рН доводили до  $4,5 \pm 0,2$  с помощью 0,1 моль/л соляной кислоты и раствора гидроксида натрия, добавляли воду для достижения количества состава (как показано в таблице 3), и полученный медицинский раствор фильтровали, герметизировали после заполнения азотом и стерилизовали. Исследовали главным образом внешний вид образцов и примеси эдаравона, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 3

Из расчета на 3000 флаконов	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Эдаравон (г)	30	30	30
Декстрокамфол (г)	7,5	7,5	7,5
Метабисульфит натрия (г)	15	15	-
Бисульфит натрия (г)	-	-	15
L-цистеина гидрохлорид (г)	-	7,5	7,5
Пропиленгликоль (л)	1,2	1,2	1,2
Вода для инъекций, довести до (л)	15	15	15

Таблица 4

Образец	Номер состава	Внешний вид	Примеси, связанные с эдаравоном (%)
До стерилизации	Состав 1	Бесцветная прозрачная жидкость	0,29

	Состав 2	Бесцветная прозрачная жидкость	0,28
	Состав 3	Бесцветная прозрачная жидкость	0,38
После стерилизации	Состав 1	Бесцветная прозрачная жидкость	0,42
	Состав 2	Бесцветная прозрачная жидкость	0,49
	Состав 3	Бесцветная прозрачная жидкость	0,53
После стерилизации 40°C, 1 месяц	Состав 1	Бесцветная прозрачная жидкость	0,58
	Состав 2	Бесцветная прозрачная жидкость	0,56
	Состав 3	Бесцветная прозрачная жидкость	0,66

Количество связанных с эдаравоном примесей в составах 1 и 2 было значительно ниже, чем в составе 3.

Способ анализа связанных веществ был следующим.

Определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Приложение VI E, том II, Фармакопея Китайской Народной Республики (2010)). В качестве наполнителя использовали силикагель, связанный октадецилсиланом (Waters sunfire C18, 4,6 × 250 мм, 5,0 мкм), в качестве подвижной фазы А использовали 0,02 моль/л раствора ацетата аммония (рН 4,0 регулировали ледяной уксусной кислотой), а в качестве подвижной фазы В использовали ацетонитрил. Элюирование проводили линейным градиентом в соответствии с приведенной ниже таблицей.

Длина волны выявления: 254 нм.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Объем введения: 20 мл.

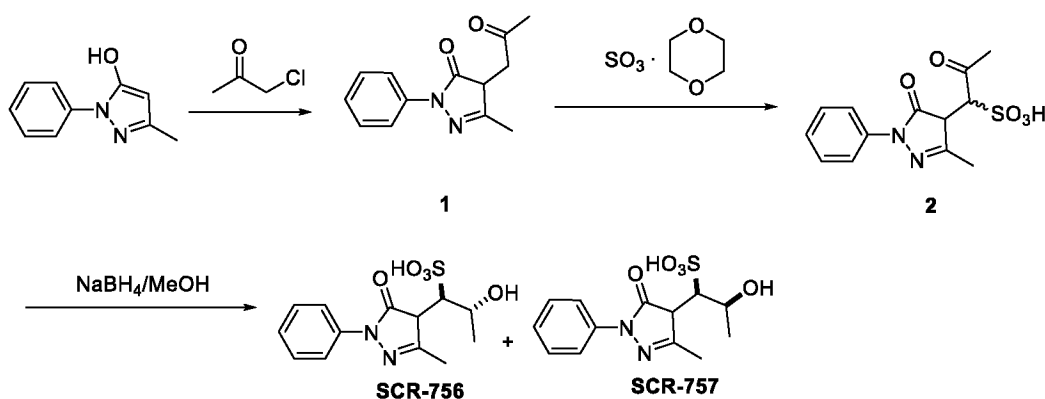
Растворитель: 0,02 моль/л раствора ацетата аммония (рН 4,0, регулировали ледяной уксусной кислотой) и ацетонитрила (объемное соотношение: 80:20).

Тестовый раствор: отбирали 5 мл образца, помещали в мерную колбу на 20 мл и разбавляли до нужного уровня посредством добавления растворителя для получения тестового раствора.

Контрольный раствор: точно отмеряли 1 мл тестового раствора, помещали в мерную колбу на 200 мл и разбавляли до нужного уровня посредством добавления растворителя для получения контрольного раствора.

Время (мин.)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0	80	20
30	80	20
40	40	60
60	40	60
61	80	20

Пример 3. Получение соединений SCR-756 и SCR-757.



Этапы синтеза.

(1) Получение промежуточного соединения 1

К 1,25 л безводного этанола порциями добавляли Na (39,92 г), поддерживая постоянную температуру в диапазоне 25–40°C, и смесь перемешивали при 50°C до полного растворения Na и осветления раствора. Эдаравон (250 г, твердое вещество) добавляли порциями при 0–5°C в темном месте, защищенном от света, и смесь перемешивали до получения мутной жидкости. Систему защищали баллоном с N<sub>2</sub> и защищали от света черным пластиковым пакетом. Хлорацетон (203,11 г) растворяли в 750 мл безводного этанола для приготовления раствора этанола, и раствор добавляли непосредственно в



капельную воронку. Вышеупомянутый раствор этанола добавляли по каплям при температуре от  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ , при этом систему защищали баллоном с  $\text{N}_2$  и защищали от света черным пластиковым пакетом, смесь перемешивали при температуре от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $5^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. С помощью TLC следили (петролейный эфир : этилацетат = 1:1) чтобы большая часть исходного материала, то есть эдаравона, была израсходована. Реакционный раствор выливали в 4 л ледяной воды при перемешивании. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (600 мл\*3), затем суспендировали этилацетатом (200 мл) и фильтровали с получением промежуточного соединения 1 (всего 37 г).

### (2) Получение промежуточного соединения 2

В трехгорлую колбу объемом 3 л добавляли 37 г промежуточного соединения 1. Под защитой баллона с  $\text{N}_2$  через капельную воронку добавляли 650 мл дихлорэтана и 325 мл безводного диоксана. Колбу вакуумировали и смесь перемешивали до полного растворения. Молекулярные сита с размером пор 4A (100 г) и продукт присоединения триоксида серы к диоксану (69,41 г) последовательно добавляли порциями при температуре от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $5^{\circ}\text{C}$  при перемешивании. Смесь нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$ , проводили реакцию в течение 8 часов, а затем охлаждали до  $25^{\circ}\text{C}$ . После фильтрации осадок на фильтре дважды промывали безводным дихлорметаном, осадок на фильтре и безводный дихлорметан (600 мл) перемешивали и фильтровали для удаления крупных частиц молекулярных сит. Фильтрат перемешивали в течение 5 минут, а затем фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали безводным дихлорметаном с получением неочищенного продукта, который суспендировали этанолом и затем фильтровали, получая промежуточное соединение 2 в виде твердого вещества (30 г).

### (3) Получение соединений SCR-756 и SCR-757

В трехгорлую колбу объемом 2 л добавляли промежуточное соединение 2 (30 г). Под защитой баллона с  $\text{N}_2$  добавляли безводный MeOH (600 мл) через капельную воронку. Колбу вакуумировали и смесь перемешивали на бане с сухим льдом. Температуру поддерживали на уровне  $0^{\circ}\text{C}$ - $5^{\circ}\text{C}$ .  $\text{NaBH}_4$  (8,85 г) добавляли порциями. Реакционный раствор перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч, подвергали ротационному выпариванию для удаления растворителя и затем разделяли с помощью HPLC (хроматографическая колонка: YMC-Triart Prep C18 250\*50 мм\*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% трифторуксусной кислоты)-ацетонитрил]; ацетонитрил %: 0%-28,5%, 19 мин.) с получением соединения SCR-756 и соединения SCR-757.

Структуры соединения SCR-756 и соединения SCR-757 подтверждали посредством ядерного магнитного резонанса.

### Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

Прибор: прибор для ядерного магнитного резонанса BRUKER AV-400.

Растворитель: DMSO-d<sub>6</sub>.

Внутренний стандарт: TMS.

Температура: 300 К.

Данные ЯМР <sup>1</sup>H и данные ЯМР <sup>13</sup>C для SCR-756 представлены в таблице 5-1 и таблице 5-2.

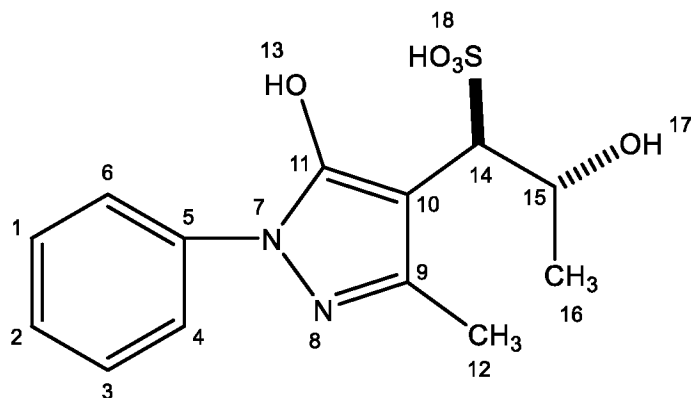


Таблица 5-1. Результаты определения спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H для SCR-756

Химический сдвиг (ppm)	Количество протонов	Форма пика	Химический сдвиг		
			родственных протонов (ppm)	Назначение	Примечания
8,11	3H	brs	/	H <sub>13</sub> /H <sub>17</sub> /H <sub>18</sub>	Активный водород
7,69	2H	d	7,53, 7,38	H <sub>4</sub> /H <sub>6</sub>	$J = 8,4 \text{ Гц}$
7,53	2H	dd	7,69, 7,38	H <sub>1</sub> /H <sub>3</sub>	$J_1 = 7,2 \text{ Гц}, J_2 = 8,4 \text{ Гц}$
7,38	H	dd	7,69, 7,53	H <sub>2</sub>	$J_1 = J_2 = 7,2 \text{ Гц}$
4,38	H	m	3,79, 1,06	H <sub>15</sub>	/
3,79	H	d	4,38	H <sub>14</sub>	$J = 6,0 \text{ Гц}$
2,26	3H	s	/	H <sub>12</sub>	/
1,06	3H	d	4,38	H <sub>16</sub>	$J = 6,0 \text{ Гц}$

Таблица 5-2. Результаты определения спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C для SCR-756

Химический сдвиг	Тип углерода	Назначение	Химический сдвиг	Химические сдвиги дальнедействующих
------------------	--------------	------------	------------------	-------------------------------------

(ppm)			родственных протонов (ppm)	родственных протонов (ppm)
153,1	Четвертичный С	C <sub>11</sub>	/	3,79
148,5	Четвертичный С	C <sub>9</sub>	/	3,79, 2,26
136,3	Четвертичный С	C <sub>5</sub>	/	7,69, 7,53
129,7	Третичный С	C <sub>1</sub> , C <sub>3</sub>	7,53	7,69, 7,38
127,7	Третичный С	C <sub>2</sub>	7,38	7,69
122,7	Третичный С	C <sub>4</sub> , C <sub>6</sub>	7,69	7,69
96,1	Четвертичный С	C <sub>10</sub>	/	4,38, 3,79, 2,26
67,4	Третичный С	C <sub>15</sub>	4,38	3,79, 1,06
63,5	Третичный С	C <sub>14</sub>	3,79	4,38, 1,06
19,9	Первичный С	C <sub>16</sub>	1,06	4,38, 3,79
12,4	Первичный С	C <sub>12</sub>	2,26	/

Данные ЯМР <sup>1</sup>H и данные ЯМР <sup>13</sup>C для SCR-757 представлены в таблице 6-1 и таблице 6-2.

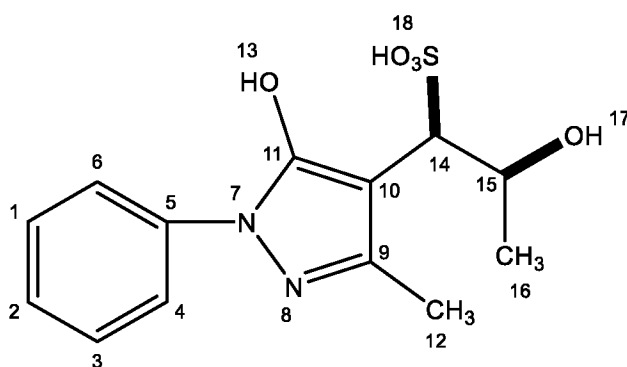


Таблица 6-1. Результаты определения спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H для SCR-757

Химический сдвиг (ppm)	Количество протонов	Форма пика	Химический сдвиг родственных протонов (ppm)	Назначение	Примечания
7,87	3H	brs	/	H <sub>13</sub> /H <sub>17</sub> /H <sub>18</sub>	Активный водород

7,68	2H	d	7,56, 7,42	H <sub>4</sub> /H <sub>6</sub>	$J = 8,4 \text{ Гц}$
7,56	2H	dd	7,68, 7,42	H <sub>1</sub> /H <sub>3</sub>	$J_1 = 7,2 \text{ Гц}, J_2 = 8,4 \text{ Гц}$
7,42	H	dd	7,68, 7,56	H <sub>2</sub>	$J_1 = J_2 = 7,2 \text{ Гц}$
4,86	H	m	3,70, 1,15	H <sub>15</sub>	/
3,70	H	d	4,86	H <sub>14</sub>	$J = 3,2 \text{ Гц}$
2,26	3H	s	/	H <sub>12</sub>	/
1,15	3H	d	4,86	H <sub>16</sub>	$J = 6,4 \text{ Гц}$

Таблицы 6-2. Результаты определения спектроскопии ЯМР <sup>13</sup>C для SCR-757

Химический сдвиг (ppm)	Тип углерода	Назначение	Химический сдвиг родственных протонов (ppm)	Химические сдвиги дальнедействующих родственных протонов (ppm)
154,0	Четвертичный C	C <sub>11</sub>	/	3,70
148,7	Четвертичный C	C <sub>9</sub>	/	3,70, 2,26
135,7	Четвертичный C	C <sub>5</sub>	/	7,68, 7,56
129,9	Третичный C	C <sub>1</sub> , C <sub>3</sub>	7,56	7,68, 7,42
128,1	Третичный C	C <sub>2</sub>	7,42	7,68
122,9	Третичный C	C <sub>4</sub> , C <sub>6</sub>	7,68	7,42
96,9	Четвертичный C	C <sub>10</sub>	/	4,86, 3,70, 2,26
67,4	Третичный C	C <sub>15</sub>	4,86	3,70, 1,15
62,3	Третичный C	C <sub>14</sub>	3,70	4,86, 1,15
22,0	Первичный C	C <sub>16</sub>	1,15	3,70
11,9	Первичный C	C <sub>12</sub>	2,26	/

Кроме того, спектр COSY, спектр HSQC и спектр HMBC SCR-756 и SCR-757 показаны на фиг. 1– 6 соответственно.

Результаты показывают, что SCR-756 имеет структуру, показанную в формуле I, а SCR-757 имеет структуру, показанную в формуле II.

Варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы выше. Однако настоящее изобретение не ограничивается вышеупомянутыми вариантами осуществления. Любые модификации, эквивалентные замены, усовершенствования и т. д., выполненные в пределах сущности и принципов настоящего изобретения, должны быть включены в объем правовой охраны настоящего изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия и растворитель, и при этом содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл;

предпочтительно фармацевтическая композиция содержит эдаравон, декстрокамфол, метабисульфит натрия, соразтворитель и растворитель, и при этом содержание метабисульфита натрия составляет 0,95-1,05 мг/мл.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что весовое соотношение эдаравона и декстрокамфола составляет 1: 1-4 : 1;

весовое соотношение эдаравона и декстрокамфола предпочтительно составляет 4:1;

весовое соотношение эдаравона, декстрокамфола и метабисульфита натрия в фармацевтической композиции предпочтительно составляет 4:1:2.

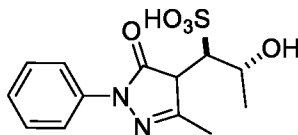
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что содержание эдаравона в фармацевтической композиции составляет 1,0-3,0 мг/мл; предпочтительно содержание эдаравона составляет 2,0 мг/мл;

содержание декстрокамфола в фармацевтической композиции предпочтительно составляет 0,2-1,0 мг/мл, предпочтительно 0,5 мг/мл;

содержание метабисульфита натрия предпочтительно составляет 0,97-1,03 мг/мл, более предпочтительно содержание метабисульфита натрия составляет 1,0 мг/мл;

соразтворитель и растворитель предпочтительно представляют собой пропиленгликоль и воду для инъекций соответственно.

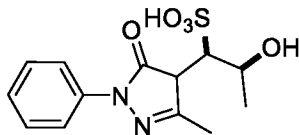
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула I;

весовое соотношение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и эдаравона предпочтительно составляет 0,3% или меньше.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль,

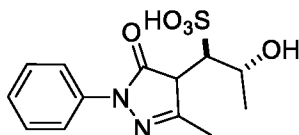


Формула II;

весовое соотношение соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли и эдаварона предпочтительно составляет 0,3% или меньше.

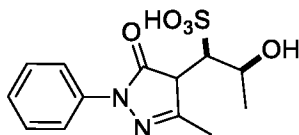
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в весовом соотношении с эдавароном, составляющем 0,3% или меньше, и соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в весовом соотношении с эдавароном, составляющем 0,3% или меньше.

7. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула I.

8. Соединение, представленное формулой II, или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула II.

9. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-6 в получении фармацевтического препарата для лечения церебрального инсульта, бокового амиотрофического склероза или связанных с ними нарушений.

10. Применение соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли по п. 7 и/или соединения, представленного формулой II, или его фармацевтически приемлемой соли по п. 8 в контроле качества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-6 или фармацевтического препарата.





Current Data Parameters  
NAME: 805481-10-F1P  
EXMS: 5  
PROCNO: 1

ppm

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

ppm

===== Acquisition Parameters =====  
INSTRUM spect  
PROBRD 5 mm F400 BB-  
TD 2048  
SOLVENT DMSO  
SWH 4000.000 Hz  
FIDRES 1.853125 Hz  
AQ 0.2360500 sec  
RG 197  
BW 125.000 usec  
TE 300.1 K  
Date\_ 20160805  
Time\_ 12.20  
NS 4  
DS 0.00000300 sec  
SI 1.88599503 sec  
SFB 0.00000400 sec  
D16 0.00020000 sec  
D10 0.00025000 sec

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 14.50 usec  
PLW1 15.0000000 W  
SFO1 400.1321131 MHz

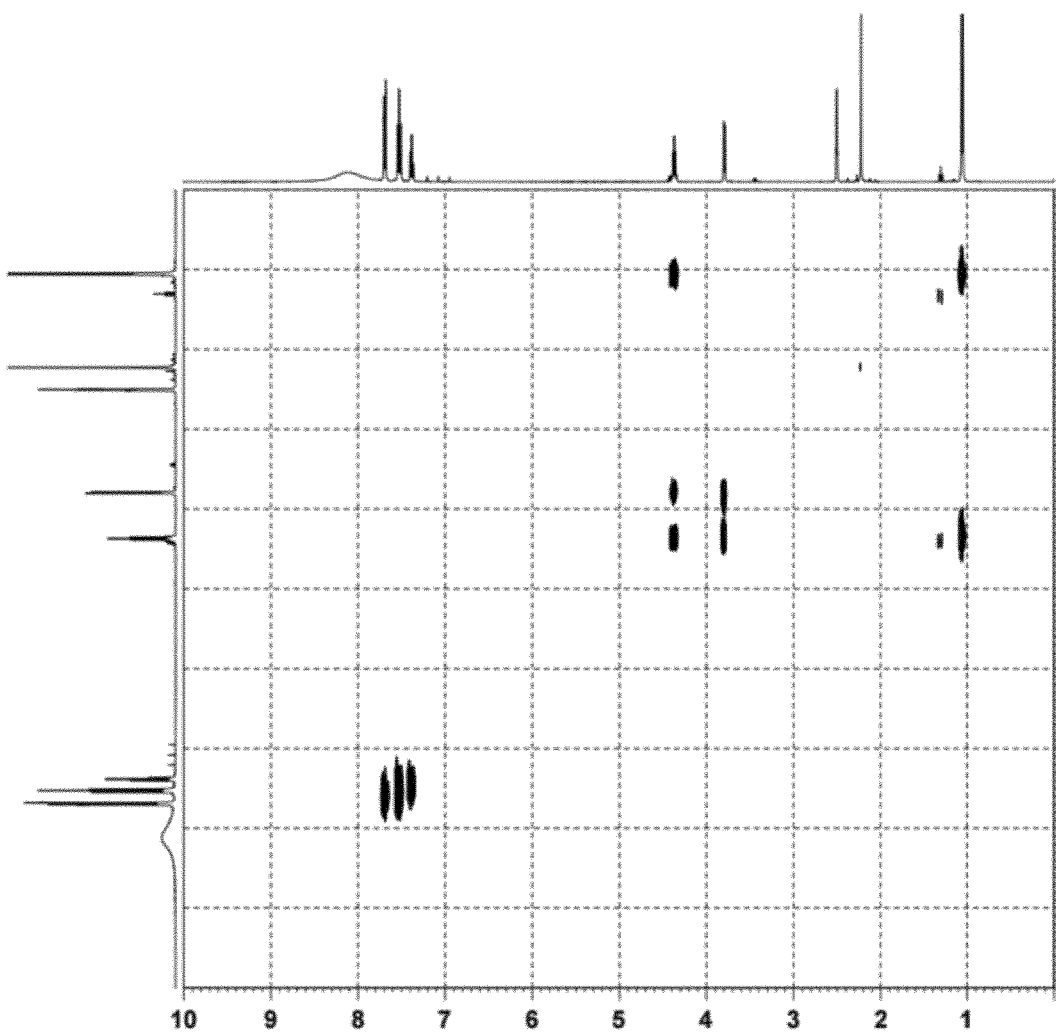
===== GRADIENT CHANNEL =====  
GPMAN1 SMSQ10.100  
GPMAN2 SMSQ10.100  
GPMAN3 SMSQ10.100  
GPE1 18.00 A  
GPE2 12.00 A  
GPE3 40.00 A  
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters  
TD 51  
SFO1 400.1321 MHz  
FIDRES 76.431374 Hz  
SW 9.997 ppm  
F1MODE QF

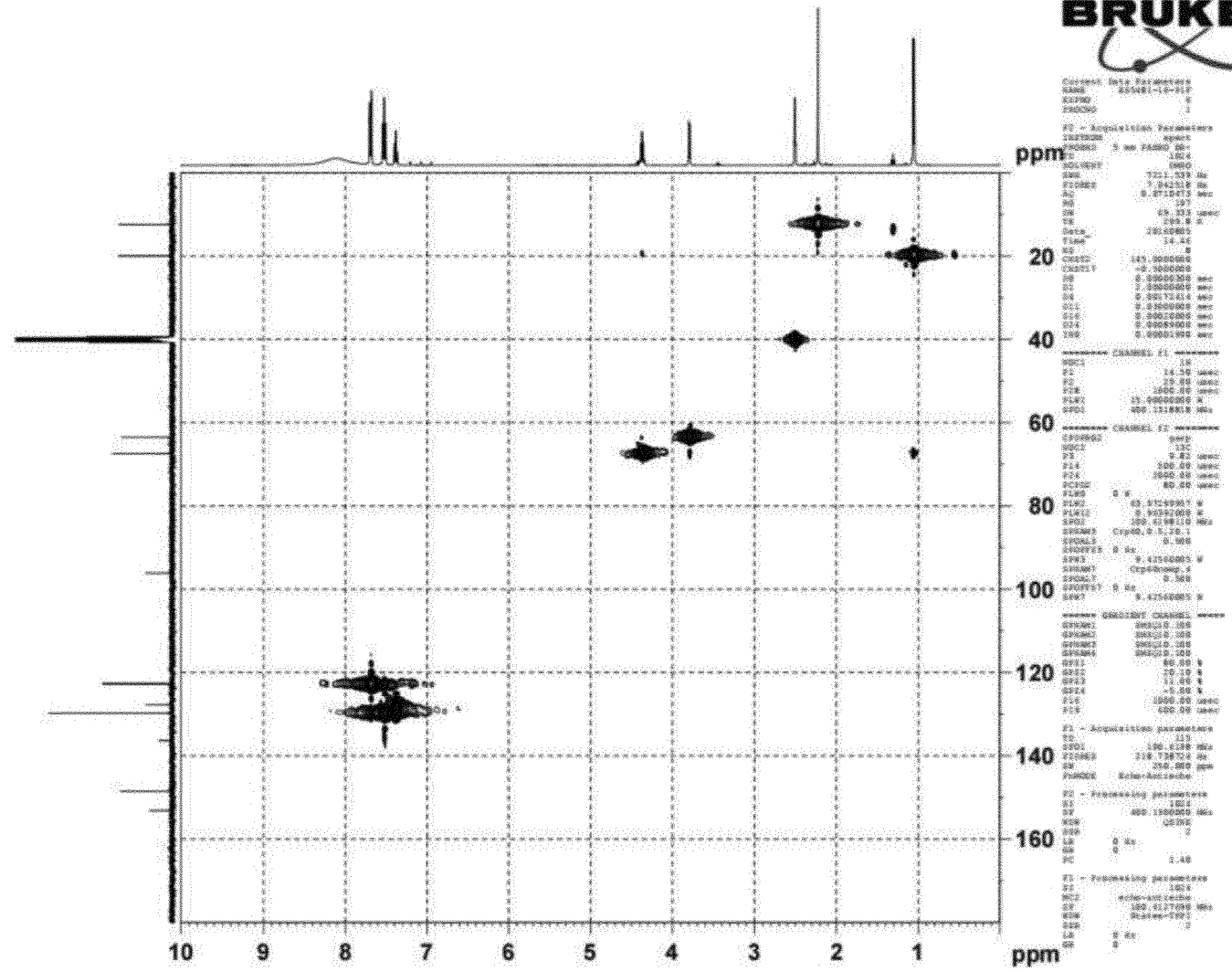
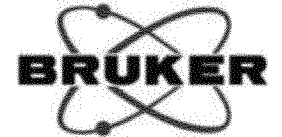
F2 - Processing parameters  
SI 1024  
SF 400.1300023 MHz  
WDW SINE  
SSB 0  
LB 0 Hz  
GB 0  
PC 1.40

F1 - Processing parameters  
SI 1024  
MC2 QF  
SF 400.1300023 MHz  
SSB 0  
LB 0 Hz  
GB 0

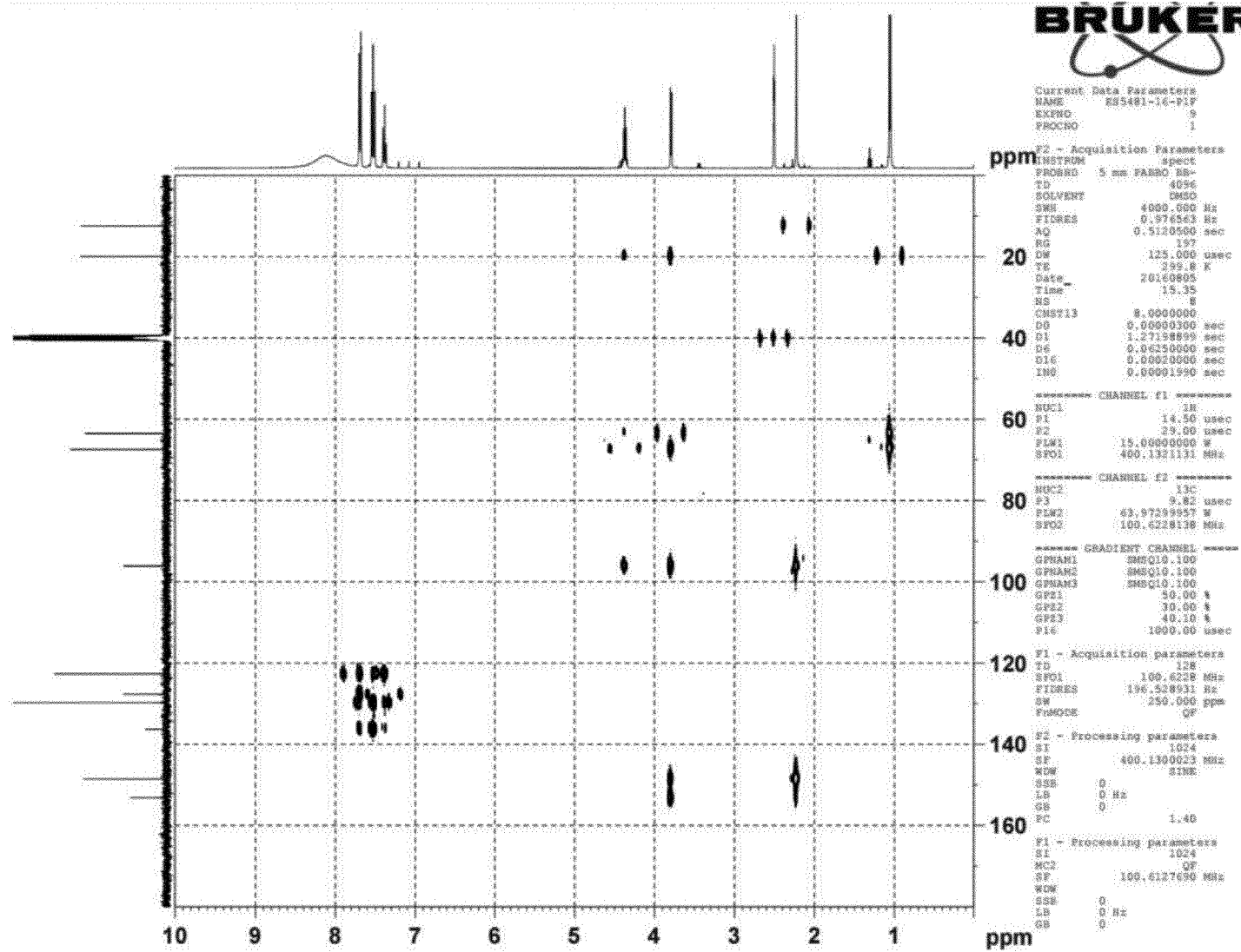
1/6



ФИГ. 1



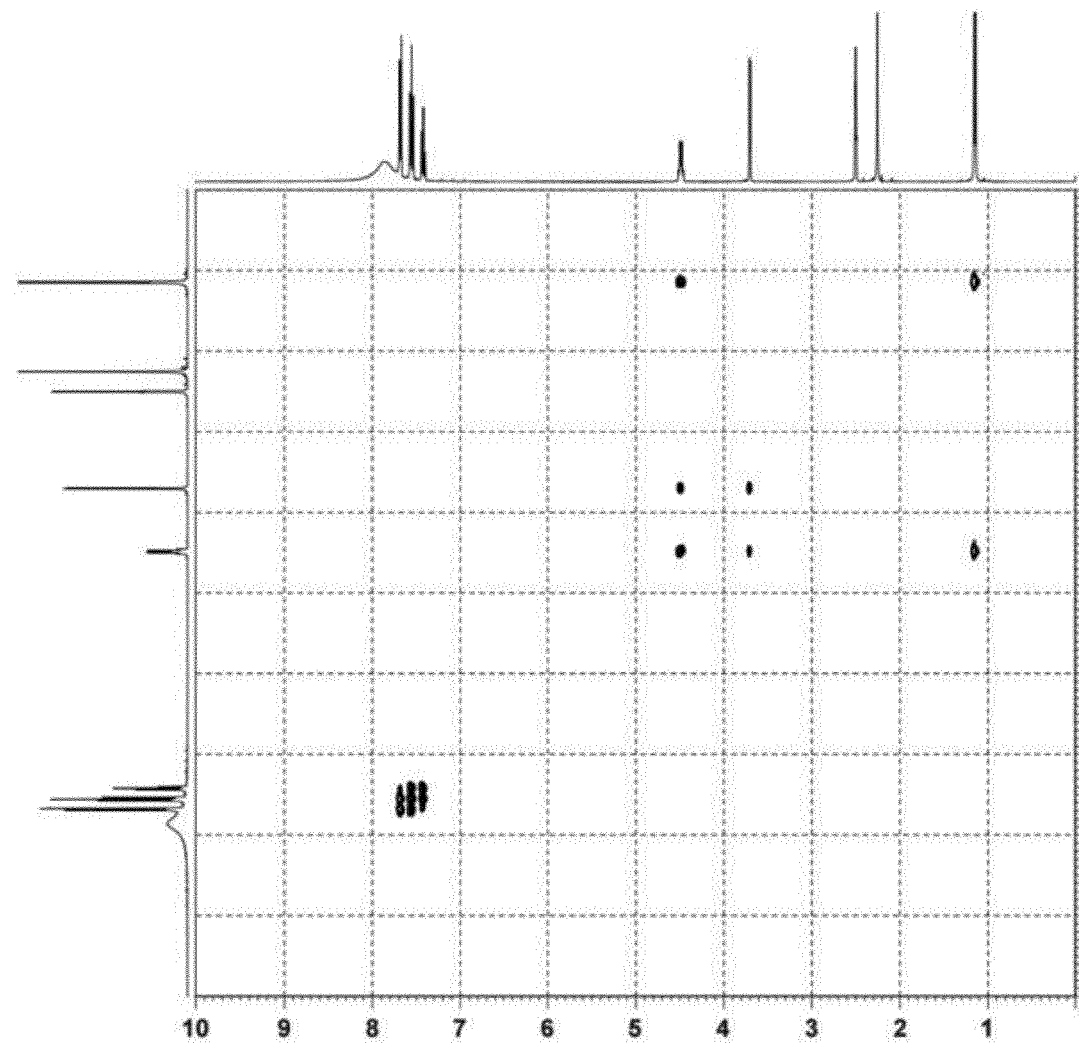
ФИГ. 2



ФИГ. 3



Current Data Parameters  
NAME: 833491-16-F1E-0605  
EXPR: 4  
PROCNO: 1



2 - Acquisition Parameters  
INSTRUM: spect  
PROBHD: 5 mm PABBO BB-  
TD: 2048  
SOLVENT: DMSO  
DWH: 3937.008 Hz  
FIDRES: 1.922367 Hz  
RG: 0.2691460 sec  
RZ: 197  
DW: 127.000 usec  
TE: 300.2 K  
Date\_: 20160805  
Time: 9.34  
NS: 4  
DS: 0.00000300 sec  
DI: 1.88189900 sec  
DLS: 0.00000400 sec  
DLE: 0.00020000 sec  
DRO: 0.00025400 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
NUC1: 1H  
P1: 14.50 usec  
PL1: 15.00000000 W  
SFO1: 400.1320688 MHz

\*\*\*\*\* GRADIENT CHANNEL \*\*\*\*\*  
GPM1: SMQ10.100  
GPM2: SMQ10.100  
GPM3: SMQ10.100  
GPD1: 16.00 %  
GPD2: 12.00 %  
GPD3: 48.00 %  
P15: 1600.00 usec

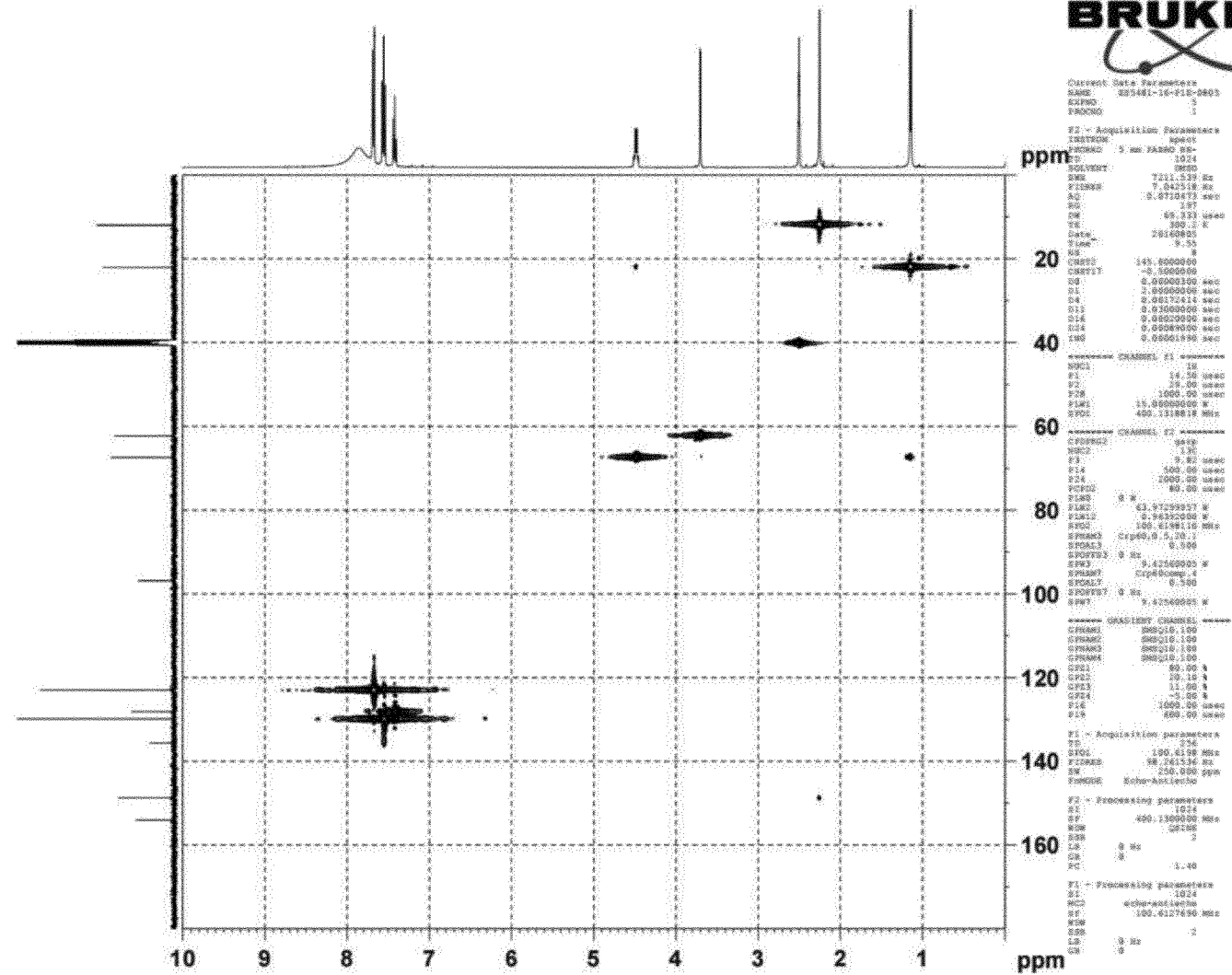
6 F1 - Acquisition parameters  
TD: 128  
SFO1: 400.1321 MHz  
FIDRES: 16.757874 Hz  
SW: 9.839 ppm  
FWDDE: QF

7 F2 - Processing parameters  
SI: 1024  
SF: 400.1309031 MHz  
WDW: SINE  
SSB: 0  
LB: 0 Hz  
GB: 0  
PC: 1.40

8 F1 - Processing parameters  
SI: 1024  
MC2: QF  
SF: 400.1309031 MHz  
WDW: SINE  
SSB: 0  
LB: 0 Hz  
GB: 0

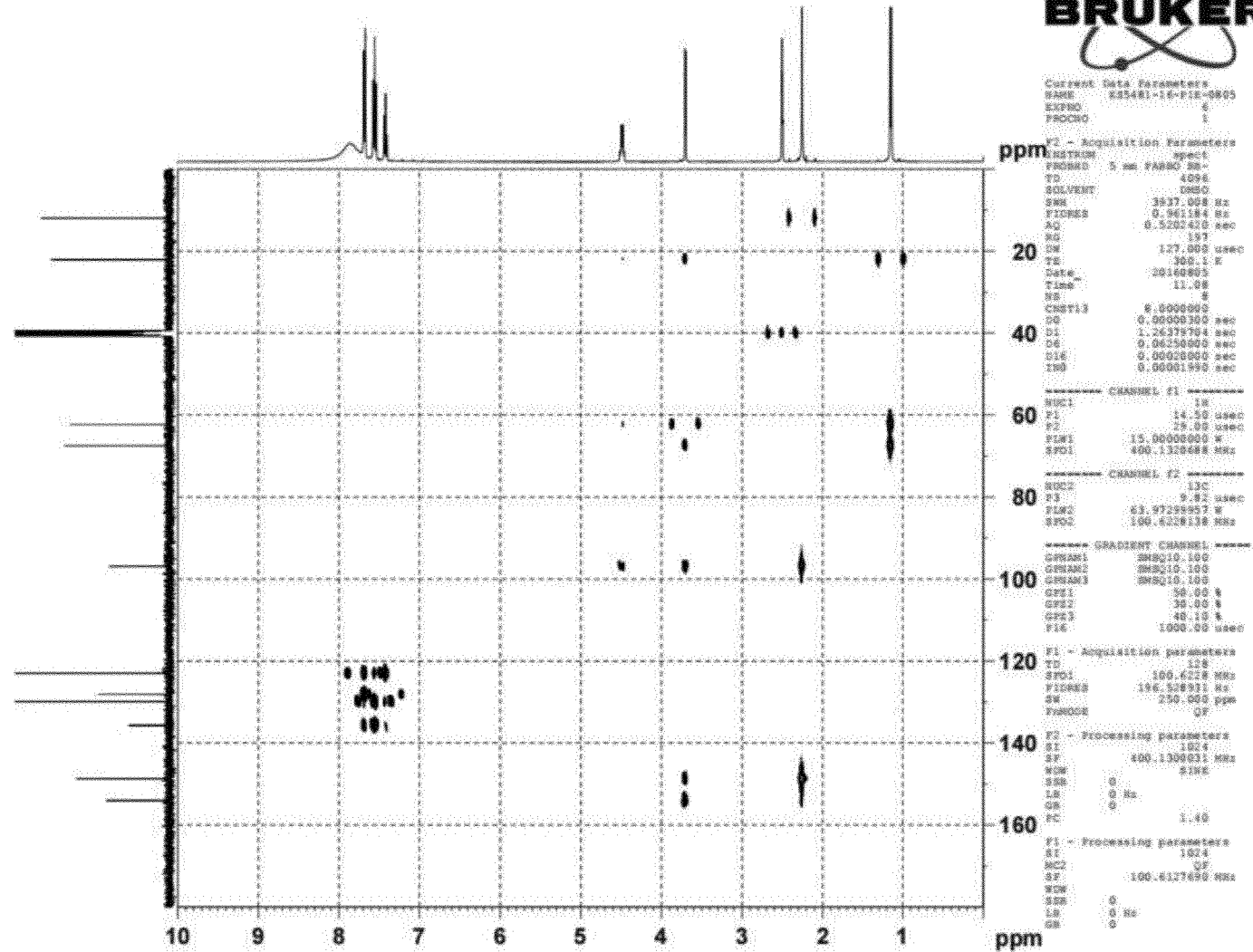
4/6

ФИГ. 4



5/6

ФИГ. 5



ФИГ. 6