

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА , ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации

WO 2019/022639 A1

(43) Дата международной публикации
31 января 2019 (31.01.2019)

WIPO

- (51) Международная патентная классификация :
A 61K 31/5415 (2006.01) A 61K 9/30 (2006.01)
A 61K 47/38 (2006.01) A 61K 9/22 (2006.01)
A 61K 47/12 (2006.01) A 61P 25/18 (2006.01)
A 61K 47/04 (2006.01) A 61P 25/00 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : PCT/RU20 18/000466
- (22) Дата международной подачи :
16 июля 2018 (16.07.2018)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
2017126475 24 июля 2017 (24.07.2017) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА -ИНТЕЛЛЕКТ "
(LTD "VALENTA - INTELLEKT") [RU/RU];
ул.Генерала Дорохова , 18, стр.2 Москва , 119530,
Moscow (RU).
- (72) Изобретатели : СЫРОВ , Кирилл Константинович
(SYROV, Kirill Konstantinovich); ул. Крылатская , 45,
к. 1, кв. 13 1 Москва , 121609, Moscow (RU). НЕСТЕ -
РУК , Владимир Викторович (NESTERUK, Vladimir
Viktorovich); 4-й Войковский пр., 3, кв. 15 Москва ,
125 171, Moscow (RU).
- (74) Агент : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТ -
СТВЕННОСТЬЮ ПАТЕНТНО -ПРАВОВАЯ ФИР -
МА "Ю С" (PATENT & LAW FIRM "YUS",
LIMITED LIABILITY COMPANY); Проспект Мира ,
6 Москва , 129090, Moscow (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : АЕ, АG, АL, АM,
АО, АТ, АU, АZ, ВА, ВВ, ВG, ВН, ВN, ВR, ВW, ВY, ВZ,
СА, СH, СL, СN, СO, СR, СU, СZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Опубликована :
— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING ALIMEMAZINE TARTRATE

(54) Название изобретения : ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ , СОДЕРЖАЩИЙ АЛИМЕМАЗИНА ТАРТРАТ

(57) Abstract: The invention relates to the field of the chemical and pharmaceutical industry and medicine, and concerns methods for producing new formulations of neuroleptics. The present pharmaceutical composition containing alimemazine tartrate and excipients is characterised in that the following are selected as excipients: microcrystalline cellulose, hypromellose, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate.

(57) Реферат : Изобретение относится к области химико -фармацевтической промышленности и медицины и касается способов получения новых препаративных форм нейролептиков . Фармацевтический состав , содержащий алимемазина тартрат и вспомогательные компоненты , отличающаяся тем , что в качестве вспомогательных компонентов выбраны микрокристаллическая целлюлоза , гипромеллоза , кремния диоксид коллоидный и стеарат магния .



WO 2019/022639 A1

Фармацевтический состав , содержащий алимемазина тартрат

Изобретение относится к области химико -фармацевтической промышленности и медицины и касается способов получения новых препаративных форм нейролептиков .

- 5 В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению распространенности психогенных заболеваний , таких как невроз и другие заболевания с нерезко выраженными нарушениями психической деятельности , возникновение , течение , компенсация и декомпенсация которых определяются преимущественно психогенными факторами .
- 10 Среди препаратов , используемых для лечения подобных заболеваний , показал свою эффективность алимемазина тартрат . Впервые препарат был синтезирован в 1958 г. в лаборатории французской фирмы «Theraplix» . Этот препарат быстро стал лидером рынка в своем сегменте , как в Европе , так и в Америке .
- 15 Алимемазина тартрат - антипсихотический препарат , который относится к числу производных фенотиазина - 10-(3-диметиламино -2-метилпропил)-фенотиазина гидротартрат , и по химическому строению близок к дипразину и левомепромазину . Препарат оказывает антигистаминное , спазмолитическое , серотонинблокирующее , умеренное альфа -адреноблокирующее , противорвотное , снотворное , седативное и противокашлевое действие [Ибрагимов Д.Ф. «Алимемазин во врачебной практике »//
- 20 Журн . Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова , 2008; Т.108, №9, С.76-78].
- Выпускается и назначается алимемазин тартрат в основном в таблетках , например , под торговым названием Тералиджен® (Teraligen®) (http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/teraligen.htm) .
- 25 Известен патент RU2384336 на фармацевтический состав , который содержит в качестве активного компонента алимемазин тартрат , а также целевые вспомогательные вещества : лактозу , картофельный крахмал , целлюлозу микрокристаллическую , коллидон , стеарат магния при соответствующем соотношении компонентов . Состав выполнен в форме таблеток , покрытых оболочкой , состоящей из поливинилового спирта , талька , полиэтиленгликоля , титана диоксида ,
- 30 приемлемых красителей . Состав требует приема несколько раз в день .

В настоящее время большую актуальность приобретает вопрос создания пролонгированных лекарственных форм, способных обеспечить длительное действие лекарственного средства с одновременным снижением его суточной дозы.

Известен патент RU2424807, опубликованный 27.07.2011, раскрывающий фармацевтические композиции с пролонгированным действием, используемые для коррекции психосоматических расстройств. Композиции содержат в качестве активного компонента алимемазин тартрат, а также целевые вспомогательные вещества: лактозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, крахмал прежелатинизированный, стеарат магния, кремния диоксид коллоидный при соответствующем соотношении компонентов. Композиция выполнена в форме 5 10 таблеток, покрытых оболочкой, состоящей из поливинилового спирта, талька, полиэтиленгликоля, титана диоксида, приемлемых красителей. Процесс изготовления таблеток осуществляют методом прямого прессования.

Данное решение может быть указано в качестве ближайшего аналога - прототипа. Недостатком данного технического решения является высокое содержание в 15 препарате лактозы, что может вызвать нежелательные эффекты у пациентов с тяжелыми формами непереносимости лактозы (<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/lactoseintolerance/#products>).

Задачей настоящего изобретения является разработка нового фармацевтического состава пролонгированного действия, обладающего 20 психосоматическим действием, содержащего алимемазин тартрат.

Техническими результатами настоящего изобретения являются:

- улучшение фармакокинетических параметров заявленной композиции;
- повышение стабильности композиции.

Поставленная задача осуществляется, а технические результаты достигаются 25 разработкой фармацевтического состава пролонгированного действия, содержащего алимемазина тартрат и вспомогательные компоненты. В качестве вспомогательных компонентов выбраны микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный и стеарат магния. При этом содержание компонентов следующее (в масс. % от общей массы сухой смеси):

- алимемазина тартрат - 10,00-30,00;
- целлюлоза микрокристаллическая - 35,00-42,00;
- гипромеллоза - 33,50-46,00;

3

кремния диоксид коллоидный - 1,00-2,00;

магния стеарат - 0,50-2,00.

В предпочтительных вариантах изобретения :

- упомянутый состав не содержит лактозу ;

5 - фармацевтический состав выполнен в форме капсулы или таблетки ,

- фармацевтический состав выполнен в форме таблетки , представляющей собой ядро , покрытое оболочкой ;

- предпочтительно , фармацевтический состав выполнен в форме таблетки , представляющей собой ядро , покрытое плёночной оболочкой ;

10 - плёночная оболочка составляет 2,50-6,00% от массы ядра .

Наличие плёночной оболочки придает стабильность композиции при хранении и улучшает ее внешний вид .

Плёночная оболочка может включать , без ограничения , поливиниловый спирт , частично гидролизованный поливинилацетат , производные целлюлозы , такие как

15 этилцеллюлоза , гидроксипропилцеллюлоза (ГГЦ) , гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) в качестве пленкообразующих веществ , полиэтиленгликоль ,

пропиленгликоль , глицерин в качестве пластификаторов , лецитин , полисорбат 80 в качестве поверхностно -активных веществ , стеариновую кислоту , тальк в качестве

20 могут быть выбраны из любых красителей или пигментов , одобренных для медицинского применения . Например , красители могут представлять собой диоксид титана , алюминиевые лаки , оксиды железа или природные пигменты (см. патент США US6448323).

25 Плёночное покрытие может наноситься в количестве 2,50-6,00% от массы ядра таблетки .

В наиболее предпочтительном варианте , могут быть получены круглые двояковыпуклые таблетки , покрытые плёночной оболочкой .

Предложенный состав не содержит лактозы , поэтому не будет вызывать нежелательных побочных явлений у пациентов с непереносимостью лактозы .

30 Лекарственные формы ретард (от лат. *retardo* - замедлять , *tardus* - тихий , медленный ; синонимы - ретардеты , лекарственные формы ретардированные) - это пролонгированные лекарственные формы , обеспечивающие в организме запас лекарственного вещества и его последующее медленное высвобождение . Данные

лекарственные формы применяются преимущественно перорально , однако иногда используются и для ректального введения .

Для выбора составов таблеток с модифицированным высвобождением были протестированы вещества -пролонгаторы и наполнители , использование которых
5 позволяет получать пролонгированный фармацевтический с улучшенными фармакокинетическими свойствами . При этом был подобран состав наполнителя и пролонгирующего компонента , который позволяет получать твердую лекарственную форму на обычной схеме производства без специального технологического оборудования . Определено , что необходимыми характеристиками обладает
10 комбинация гипромеллозы и микрокристаллической целлюлозы .

Авторами изобретения неожиданно обнаружено , что состав алимемазина тартрата согласно настоящему изобретению обладает улучшенными фармакокинетическими параметрами и повышенной стабильностью по сравнению с прототипом .

15 Показания к применению состава согласно настоящему изобретению : в качестве седативного (успокаивающего) , анксиолитического (противотревожного) и снотворного средства , деменция (в том числе деменция в связи с эпилепсией) , протекающая с проявлениями психомоторного возбуждения , аффекта , тревоги ; органическое тревожное расстройство ; шизофрения ; расстройства настроения
20 (аффективные расстройства) ; генерализованное тревожное расстройство ; обсессивно - компульсивное расстройство ; реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации ; диссоциативные (конверсионные) расстройства ; соматоформные расстройства ; неутонченное расстройство вегетативной (автономной) нервной системы , другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы ; нервная анорексия ;
25 эмоционально неустойчивое расстройство личности (импульсивный и пограничный типы) ; истерическое расстройство личности , тревожное (уклоняющееся , избегающее) расстройство личности ; стойкое изменение личности после переживания катастрофы ; гиперкинетическое расстройство поведения ; расстройство поведения , ограниченное рамками семьи ; несоциализированное расстройство поведения ; беспокойство ,
30 возбуждение и другие симптомы и признаки , относящиеся к эмоциональному состоянию ; другие невротические расстройства (неврастения , неутонченное невротическое расстройство) ; бессонница неорганической этиологии ; эмоциональные расстройства , начало которых специфично для детского возраста , в качестве

противоаллергического средства, зуд независимо от места и этиологии; астма, поллиноз, коклюш (в качестве противоаллергического средства для купирования кашля, одышки и приступов удушья); неуточненная аллергия.

5 Возможность осуществления изобретения может быть продемонстрирована представленными ниже примерами, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретение.

Пример 1. Получение таблетки пролонгированного действия, покрытой плёночной оболочкой.

10 В установку для грануляции и сушки технологией псевдооживления загружают просеянные микрокристаллическую целлюлозу и аллимеазина тартрат и запускают процесс гранулирования, используя в качестве увлажнителя воду. Процесс сушки продолжают до достижения показателя «потери в массе при высушивании» значения $3,0 \pm 0,5$.

15 По окончании процесса гранулирования полученный сухой гранулят методом сита калибруют через металлическое сито с диаметром отверстий 0,8 мм (фракцию с размером гранул крупнее 0,8 мм протирают через сито принудительно).

20 В смеситель барабанного типа загружают просеянную микрокристаллическую целлюлозу, откалиброванный гранулят и просеянную гипромеллозу. Перемешивают в течение 2-4 минут. Затем загружают просеянный кремния диоксид коллоидный, перемешивают в течение 2-3 минут, затем загружают просеянный магния стеарат, перемешивают в течение 1-2 минут.

Таблеточную массу прессуют на ротационном прессе, используя пунсоны круглой формы (глубокая сфера) диаметром $8,0 \pm 0,2$ мм (для всех дозировок).

На таблетки -ядра наносят готовое пленочное покрытие.

25 Готовые таблетки после анализа контроля качества расфасовывают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги с последующим вложением в картонную пачку.

Таблица 1. Таблетки пролонгированного действия (20 мг, 40 мг и 60 мг), покрытые пленочной оболочкой.

Компоненты лекарственного средства	Функциональное назначение веществ	Количество		
		Состав 1	Состав 2	Состав 3

		Масса , мг	Масс . %	Масса , мг	Масс . %	Масса , мг	Масс . %
Основное вещество							
Алимемазина тартрат	действующее вещество	20	10	40	20	60	30
Вспомогательные вещества							
МКЦ	наполнитель	84	42	73	36,5	70	35
Гипромеллоза	наполнитель (пролонгирующий компонент)	92	46	79	39,5	67	33,5
Кремния диоксид коллоидный	скользящее	2	1	2	1	2	1
Магния стеарат	смазывающее	2	1	4	2	1	0,5
Масса ядра таблетки		200		200		200	
Пленочная оболочка		5		10		12	

Таблица 2. Таблетки пролонгированного действия , покрытые пленочной оболочкой , 20 мг, 40 мг и 60 мг .

Компоненты лекарственного средства	Функциональное назначение веществ	Количество					
		Состав 4		Состав 5		Состав 6	
		Масса , мг	Масс . %	Масса , мг	Масс . %	Масса , мг	Масс . %
Основное вещество							
Алимемазина тартрат	действующее вещество	20	10	40	18,2	60	25
Вспомогательные вещества							
МКЦ	наполнитель	84	42	84	38,2	84	35
Гипромеллоза	наполнитель (пролонгирующий компонент)	91	45,5	91	41,4	91	37,9
Кремния диоксид коллоидный	скользящее	3	1,5	3	1,3	3	1,3
Магния стеарат	смазывающее	2	1	2	0,9	2	0,8
Масса ядра таблетки		200		220		240	
Пленочная оболочка		10		10		10	

Таблетки пролонгированного действия получали, как описано выше, в соответствии с составами, приведенными в Таблицах 1 и 2.

Ядра таблеток покрывали композициями пленочного покрытия (1), (2) или (3) в количестве 5, 10 и 12 мг на таблетку.

5 Композиция пленочного покрытия (1).

Готовая смесь порошков для пленочного покрытия: поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол, тальк, титана диоксид E 171, краситель железа оксид красный E 172, краситель железа оксид желтый E 172.

Композиция пленочного покрытия (2).

10 Смесь ГПМЦ, макрогола 400, полисорбата 80 и диоксида титана (например, Opadry® "White coating premix", компания Colorcon).

Композиция пленочного покрытия (3).

Смесь ГПМЦ, макрогола 400 и мальтодекстрина (например, Opadry® "Clear coating premix", компания Colorcon).

15 Пример 2. Исследование фармакокинетики таблетки пролонгированного действия, покрытой пленочной оболочкой.

С целью подтверждения пролонгированного действия предложенной таблетки пролонгированного действия, покрытой пленочной оболочкой, а также улучшенной фармакокинетики было проведено исследование фармакокинетики композиции алимемазина тартрата в дозировке 60 мг по Примеру 1, Таблица 1, в сравнении с препаратом Тералиджен® (таблетки 5 мг, производства «Хаузанг» («ХГ-Фарм»), Вьетнам), а также композицией согласно патенту RU 2424807 в дозировке 60 мг (прототип). Таблетки Тералиджен® 5 мг вводили в суммарной дозе 60 мг.

25 Цель исследования: определение фармакокинетики алимемазина в плазме крови кроликов после однократного введения трех таблетированных форм алимемазина (Таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, по Примеру 1, Таблица 1, ретард-форма согласно прототипу и таблетки Тералиджен®, 5 мг, «ХГ-Фарм»).

Материалы и методы.

30 Исследование проведено на 10 кроликах-самцах массой $2,4 \pm 0,52$ кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животным однократно через зонд вводили 1 таблетку пролонгированного действия, покрытую пленочной оболочкой, согласно изобретению или 1 ретард-таблетку пролонгированного действия, покрытую

пленочной оболочкой, согласно прототипу, или 12 таблеток Тералиджен® «ХГ-Фарм». Образцы крови отбирали из краевой ушной вены через дискретные интервалы времени (0; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0 и 36,0 часа).

Количественное определение алимемазина в плазме крови кроликов проводили методом ВЭЖХ с пределом детектирования 25 нг/мл.

Полученные экспериментальные данные предварительно были подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica 6.0.

Рассчитывали основные фармакокинетические параметры.

Результаты.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров алимемазина показал, что время достижения максимальных концентраций алимемазина (t_{max}) для заявленных таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, составило $6,8 \pm 0,28$ ч, по прототипу - $4,18 \pm 0,72$ ч, а из таблеток Тералиджен® «ХГ-Фарм» - $2,70 \pm 0,38$ ч (см. Таблицу 2). Между величинами t_{max} для заявленных таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, и таблеток ретард согласно прототипу установлены достоверные различия ($p < 0.05$).

Период полувыведения для пролонгированной лекарственной формы составил $10,84 \pm 2,80$ ч, по прототипу - $10,76 \pm 2,78$ ч, для сравнительных таблеток Тералиджен® «ХГ-Фарм» - $10,29 \pm 1,46$ ч.

Относительная биодоступность алимемазина из таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, по изобретению по отношению к обычным таблеткам Терапиджена® в среднем составляет 87,6 %.

Таким образом, исследования показывают улучшенные фармакокинетические параметры новой таблетки пролонгированного действия, покрытой пленочной оболочкой (время достижения максимальной концентрации), по сравнению с прототипом. Препарат по изобретению высвобождает действующее вещество в соответствии с заданными характеристиками в желудочно-кишечном тракте, при этом сохраняя преимущества в виде короткого периода полувыведения.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры алимемазина в плазме крови кроликов после однократного введения в дозе 60 мг.

	t_{max} час среднее	SD	$Ti/2$, час среднее	SD
Таблетка пролонгированного	6,8	0,28	10,84	2,80

действия , покрытая плёночной оболочкой , алимемазина тартрата согласно настоящему изобретению				
Таблетка -ретард согласно прототипу	4,18	0,72	10,76	2,78
Тералиджен® «Х Г - Фарм »	2,70	0,38	10,29	1,46

Пример 3. Исследование общетоксического действия состава в форме таблетки пролонгированного действия , покрытой пленочной оболочкой .

5 Цель исследования : определение переносимых , токсических и летальных доз и причин наступления гибели животных , оценка степени повреждающего действия препарата при его длительном введении на мелких лабораторных животных , выявление наиболее чувствительных органов и систем организма и исследование степени обратимости вызываемых повреждений

Изучение острой токсичности .

10 Материалы и методы .

Изучение острой токсичности заявленной таблетки пролонгированного действия , покрытой пленочной оболочкой , при однократном внутривенном введении проведено на 20 белых нелинейных мышах -самцах весом 18-20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и корму . Испытывали дозы препарата 180, 250, 320 и 390 мг (по алимемазину)/кг массы тела . На протяжении 14 дней оценивали общее состояние животных . О токсичности препаратов судили по гибели животных и общей картине интоксикации .

15 Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Статистика 6.0.

20 Параметры острой токсичности дали следующие результаты :

$DL_{50}=313$ (301 - 326) мг/кг, $DLi_6=243$ мг/кг, $DL_{84}=403$ мг/кг.

Таким образом , исследованный препарат по параметрам острой токсичности по классификации Hodge и Sterner (1943) может быть отнесен к умеренно токсичным соединениям .

25 Субхроническую токсичность препарата исследовали на 25 белых нелинейных крысах -самцах весом 172-216 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со

10

свободным доступом к воде и корму . Животным опытных групп в течение 30 дней ежедневно один раз в день вводили исследуемый препарат внутривентриально в дозах 6 и 60 мг (по алимемазина тартрату)/кг массы тела в виде взвеси в 2% крахмальном геле, что соответственно , равно и в 10 раз превышает терапевтическую дозу для человека с учетом межвидового пересчета . После окончания эксперимента всех животных умерщвляли для проведения дальнейшего патоморфологического исследования внутренних органов и тканей .

Местно -раздражающее действие оценивали при макроскопическом и микроскопическом исследовании мест введения препаратов - желудочно -кишечного тракта .

Статистическое сравнение опытных и контрольных групп проводили по t-критерию Стьюдента .

Результаты .

В группах животных , получавших внутривентриально суспензии исследуемого препарата в дозе 60 мг/кг, наблюдалась тенденция к снижению скорости прироста массы тела, незначительное , но достоверное увеличение активности трансаминаз крови и снижение спонтанной двигательной активности животных . Изученный препарат в дозах 6 и 60 мг/кг не вызывал отклонений биохимических и гематологических показателей . Не наблюдалось изменения суточного диуреза для групп животных , получавших опытный препарат , по отношению к группе контрольных животных , получавших внутривентриально 2% крахмальным гелем в аналогичном объеме .

Патоморфологическое и микроскопическое исследование внутренних органов свидетельствуют об отсутствии в испытанных дозах выраженных признаков токсического действия препарата на внутренние органы , однако указывают на возможное проявление его местнораздражающего действия на слизистую оболочку желудка после 30 дней внутривентриального введения в дозе , в 10 раз превышающей терапевтическую с учетом межвидового пересчета доз .

Заявленный препарат не проявляет мутагенных свойств в опытах на дрозофилах , не обладает аллергенностью , не обладает репродуктивной токсичностью .

Пример 4. Определение стабильности таблеток пролонгированного действия , покрытых плёночной оболочкой , методом ускоренного старения .

Исследование стабильности проводят в сравнении с композицией согласно прототипу (патенту RU2424807).

5 Цель исследования : определение стабильности пролонгированной лекарственной формы по Примеру 1.

Исследование проведено в ИЦ ПАО «Валента Фарм ».

10 Таблетки , полученные в соответствии с Примеру 1 по настоящему изобретению и в соответствии с прототипом , упаковывают в блистеры из алюминиевой фольги ('Alu-Alu') и помещают в климатическую камеру в условия ускоренных испытаний . Содержание действующего вещества алимемазина тартрата определяют методом ВЭЖХ с использованием стандартов .

15 Метод «ускоренного старения » заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности , превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения . При повышенных температурах , как правило , ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико -химические процессы , приводящие со временем к нежелательным изменениям качества . Таким образом , при повышенной температуре промежуток времени , в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в 20 допустимых пределах (экспериментальный срок годности) , искусственно сокращается в сравнении со сроком годности при температуре хранения . Это позволяет значительно сократить время , необходимое для установления срока годности .

25 По результатам , полученным в процессе «ускоренного старения » лекарственного средства , можно решить также обратную задачу , т.е. установить температуру хранения , обеспечивающую какой -либо заданный срок годности .

Срок годности (С) при температуре хранения (t_{xp}) связан с экспериментальным сроком годности (Сэ) при повышенной температуре экспериментального хранения (t_3) следующей зависимостью :

$$C = K \cdot C_{\text{э}},$$

30 где К - коэффициент соответствия рассчитывается как $K = A \frac{t_3 - t_{xp}}{10}$.

Температурный коэффициент скорости химической реакции (A) принят равным 2,5. Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2-4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10°C.

В соответствии с фармакопейной статьей ОФС .1.1.0009.15 значение коэффициента соответствия (K) в зависимости от выбранного температурного интервала (t_3-t_{xp}), равного 30°C, составляет 15,6. Срок экспериментального хранения при выбранном сроке годности 3 года составляет 71 сутки .

Статистическую обработку параметров и оформление результатов исследования проводят в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0.

Показано , что пролонгированная лекарственная форма согласно изобретению обладает статистически достоверно увеличенной стабильностью при хранении по сравнению с прототипом .

Установлено , что после 71 суток хранения в условиях метода ускоренного старения таблетки пролонгированного действия по настоящему изобретению обладают статистически достоверно увеличенной стабильностью и остаются химически чистыми . Таблетки , полученные в соответствии с прототипом , остаются химически чистыми в течение менее 10 суток , далее содержание действующего вещества алимемазина тартрата уменьшается более чем на 3 % . То есть таблетки по настоящему изобретению являются значительно более стабильными по сравнению с прототипом .

Таблица 4. Оценка стабильности при хранении методом ускоренного старения в сравнении с прототипом

Время хранения при (t_3-t_{xp}) = 30°C, сутки	Обнаруженное по данным ВЭЖХ количество действующего вещества алимемазина тартрата в % от теоретического содержания			
	Пример 20 мг	Пример 40 мг	Пример 60 мг	Прототип
0	100	100	100	100
10	100	100	100	99,9
20	99,9	99,9	99,9	99,5
30	99,9	99,9	99,9	99,1
40	99,9	99,9	99,9	98,4

50	99,9	99,9	99,9	98,0
60	99,9	99,9	99,9	97,2
71	99,9	99,9	99,9	96,8

Пример 5. Определение механической прочности и истираемости таблеток пролонгированного действия, покрытых плёночной оболочкой.

5 Определение и нормирование механической прочности таблеток необходимо как в условиях промышленного производства (например, процесс покрытия таблеток и фасовка), так и для обеспечения потребительских свойств препарата (сохранение целостности таблетки при извлечении из упаковки) в соответствии со статьей ОФС .1.4.2.001 1.15.

10 Оборудование представляет собой два расположенных друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Допускается использование прибора, в котором оба зажима могут перемещаться с постоянной скоростью по направлению друг к другу. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зону контакта с таблеткой.

15 Прибор должен обеспечивать прекращение сдавливания при любом нарушении целостности таблеток. Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н (ньютон).

Таблетку помещают между зажимами ребром по отношению к движущейся части прибора. Таблетку, поставленную на ребро, сжимают до разрушения.

20 Измерения проводят для десяти таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки.

Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.

25 Прибор состоит из барабана со съёмной крышкой, диаметром около 200 мм и глубиной около 38 мм, изготовленного из прозрачного синтетического полимера; внутренние поверхности барабана должны быть отполированы и не должны электризоваться. По внутреннему периметру стенки барабана расположены 12 лопастей (35x35 мм) под углом 20° к касательной барабана, которые при его вращении приводят в движение таблетки. Барабан крепится к горизонтальной оси

30 устройства, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин. Прибор должен автоматически выключаться по истечении заданного времени испытания.

14

Десять таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки извлекают из барабана, обеспыливают и снова взвешивают с точностью до 0,001 г. Потеря в массе не должна превышать 3%.

Если после испытания обнаруживают треснутые, расколотые или разбитые таблетки, результат испытания на истираемость признают неудовлетворительным.

Потеря в массе в каждом из дополнительных испытаний или средняя потеря в массе, вычисленная по результатам 3 испытаний, не должна превышать нормированное значение.

По результатам эксперимента полученные согласно заявленному изобретению таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой обладают высокой прочностью более чем 70 Н и прочностью на истираемость не меньше 98,5%.

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав, содержащий алимемазина тартрат и
5 вспомогательные компоненты, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных
компонентов выбраны микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза, кремния
диоксид коллоидный и стеарат магния при следующем содержании компонентов в
масс. %:

алимемазина тартрат - 10,00-30,00;
10 целлюлоза микрокристаллическая - 35,00-42,00;
гипромеллоза — 33,50-46,00;
кремния диоксид коллоидный - 1,00-2,00;
магния стеарат - 0,50-2,00.

2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутый
15 состав не содержит лактозу.

3. Фармацевтический состав по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутый
состав выполнен в форме капсулы или таблетки.

4. Фармацевтический состав по п. 2, отличающаяся тем, что
фармацевтический состав выполнен в форме таблетки, представляющей собой ядро,
20 покрытое оболочкой.

5. Фармацевтический состав по п. 3, отличающаяся тем, что
фармацевтический состав выполнен в форме таблетки, представляющей собой ядро,
покрытое плёночной оболочкой.

6. Фармацевтический состав по п. 5, отличающаяся тем, что плёночная
25 оболочка составляет 2,50-6,00% от массы ядра.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2018/000466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER please see extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61 K, A61 P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CIPO, ChemIDplus Advanced, DWPI, EAPATIS, ESP@CENET, PAJ, PatSearch, PubMed, RUPTO, USPTO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 242807 C2 (MOROZOVA MARGARITA ALEKSEEVNA et al.) 27.07.2011	1-6
A	RU 2384336 C1 (MOROZOVA MARGARITA ALEKSEEVNA et al.) 20.03.2010, the claims, the examples	1-6
A	INSTRUKTSIYA po meditsinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata TERALIDZHEN Valenta, Registratsionnoe udostoverenie LP 000642 - 13.02.17	1-6
A	ER 1064937 A1 (SANOFI-SYNTHELABO) 03.0.2001 , items 1, 22 of the claims	1-6
II Further documents are listed in the continuation of Box C. D See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 17 October 2018 (17.10.2018)	Date of mailing of the international search report 25 October 2018 (25.10.2018)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

International application No.

PCT/RU 2018/000466

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K9/30 (2006.01)

A61K9/22 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">A 61K , A 61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">CIPO, ChemIDplus Agvanced, DWPI, EAPATIS, ESP@CENET, PAJ, PatSearch, PubMed, RUPTO, USPTO</p>																
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>RU 242807 C2 (МОРОЗОВА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА и др.) 27..07.2011</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>RU 2384336 C 1 (МОРОЗОВА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА и др.) 20.03.2010, формула, примеры</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕРАЛИДЖЕН Валента, Регистрационное удостоверение ЛП 000642 - 13.02.17</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 1064937 A 1 (SANOFI-SYNTHELABO) 03.0.2001, п.л.1, 22</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>		Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	RU 242807 C2 (МОРОЗОВА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА и др.) 27..07.2011	1-6	A	RU 2384336 C 1 (МОРОЗОВА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА и др.) 20.03.2010, формула, примеры	1-6	A	ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕРАЛИДЖЕН Валента, Регистрационное удостоверение ЛП 000642 - 13.02.17	1-6	A	EP 1064937 A 1 (SANOFI-SYNTHELABO) 03.0.2001, п.л.1, 22	1-6
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №														
A	RU 242807 C2 (МОРОЗОВА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА и др.) 27..07.2011	1-6														
A	RU 2384336 C 1 (МОРОЗОВА МАРГАРИТА АЛЕКСЕЕВНА и др.) 20.03.2010, формула, примеры	1-6														
A	ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ТЕРАЛИДЖЕН Валента, Регистрационное удостоверение ЛП 000642 - 13.02.17	1-6														
A	EP 1064937 A 1 (SANOFI-SYNTHELABO) 03.0.2001, п.л.1, 22	1-6														
<p>П последующие документы указаны в продолжении графы C. П данные о патентах -аналогах указаны в приложении</p>																
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Особые категории ссылочных документов :</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“γ” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом -аналогом</p> </td> </tr> </table>		<p>* Особые категории ссылочных документов :</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“γ” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом -аналогом</p>													
<p>* Особые категории ссылочных документов :</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“γ” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом -аналогом</p>															
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">17 октября 2018 (17.10.2018)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">25 октября 2018 (25. 10.2018)</p>															
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г -59, ГСП -3, Россия, 125993 Факс : (8^95) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо :</p> <p style="text-align: center;">Лузина Н.Н.</p> <p>Телефон № (8-499) 240-25-91</p>															

A 61K 31/5415 (2006.01)

A 61K 47/38 (2006.01)

A 61K 47/12 (2006.01)

A 61K 47/04 (2006.01)

A 61K 9/30 (2006.01)

A 61K 9/22 (2006.01)

A 61P 25/18 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)