

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391113** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.30

(22) Дата подачи заявки
2021.12.09

(51) Int. Cl. *C07D 213/73* (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
G03B 42/02 (2021.01)

(54) **НОВЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ 4-АМИНОПИРИДИНА И ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **2020140804**

(32) **2020.12.10**

(33) **RU**

(62) **202291696; 2021.12.09**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Переверзев Антон Петрович, Порохня
Мария Викторовна (RU)**

(74) Представитель:

**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Стукалова В.В., Коптева Т.В.,
Гавриков К.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к области медицины, фармакологии и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новым полиморфным формам и аморфной фазе 4-аминопиридина, и включающим их активной фармацевтической субстанции, фармацевтической композиции и лекарственной форме, которые могут использоваться для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом.

A1

202391113

202391113

A1

НОВЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ 4-АМИНОПИРИДИНА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

Изобретение относится к области медицины, фармакологии и химико-фармацевтической промышленности, а именно, к новым полиморфным формам и аморфной фазе 4-аминопиридина, и включающим их активной фармацевтической субстанции, фармацевтической композиции и лекарственной форме, которые могут использоваться для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом.

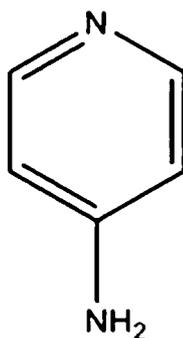
Рассеянный склероз (РС) является сложным и многофакторным заболеванием, затрагивающим центральную нервную систему (ЦНС), с переменными и непредсказуемыми периодами внезапного, иногда продолжительного ухудшения и временного улучшения, и может проявляться в целом ряде признаков и симптомов с течением времени. Клинические симптомы рассеянного склероза в основном включают двигательные нарушения, в том числе прогрессирующие затруднения при ходьбе, отсутствие физической координации, утомляемость, головокружение, нарушения зрения и памяти, а также чувствительность к теплу. Непосредственной причиной функциональных нарушений при рассеянном склерозе является блокада проводимости аксонов на фоне очагов демиелинизации, которые в свою очередь опосредованы аутоиммунным процессом неопределенной этиологии. По мере прогрессирования заболевания сами аксоны могут постепенно разрушаться, что приводит к вторичной потере нейронов в ЦНС.

Несмотря на то что патологический процесс при РС может непредсказуемым образом затухать и снова активизироваться, выделяют некоторые типичные варианты его течения: рецидивирующе-ремиттирующее течение, первично- и вторично-прогрессирующий РС, прогрессирующий РС с обострениями. Независимо от того, какая форма рассеянного склероза у пациента, частой симптоматикой при РС являются двигательные расстройства, такие как мышечная слабость разной степени выраженности, монопарез, парапарез, гемипарез, тетрапарез, поражения пирамидного тракта, пирамидно-мозжечковый синдром и др. Одним из видов двигательных расстройств при РС является нарушение походки (в том

числе уменьшение скорости ходьбы), которое имеется даже у пациентов на ранней стадии заболевания. Нарушения ходьбы ухудшают качество жизни пациента с рассеянным склерозом, нарушают его социальную жизнь, приводят к инвалидизации.

5 Терапевтической стратегией лечения РС, основанной на патофизиологии демиелинизированных аксонов, является блокада калиевых каналов. Одним из представителей блокаторов калиевых каналов на поверхности нервных клеток является 4-аминопиридин (4-AP), который также известен как фампридин или дальфампридин. Благодаря блокированию калиевых каналов клетки увеличивается время потенциала действия, что приводит к повышенному выбросу нейромедиаторов в нервно-мышечных
10 синапсах.

Структурная формула 4-аминопиридина:



Формула I

15 В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях, в которых пациенты принимали таблетки 4-аминопиридина с пролонгированным высвобождением и дозировкой 10 мг дважды в день с интервалом около 12 часов, скорость ходьбы увеличивалась примерно у одной трети пациентов (средняя скорость ходьбы после терапии была примерно на 25% выше первоначальной) [1].

20 Из уровня техники известен способ лечения боли и спастичности, а также способ лечения боли у пациентов с поврежденным спинным мозгом. Способ включает введение 4-

аминопиридина в дозах от 15 до 30 мг внутривенно, что эффективно для снижения боли трудноустраняемого характера при повреждении спинного мозга [2].

Структура определенного химического состава в результате какого-либо физико-химического воздействия (механического, термического, давление, влажность, растворение в различных растворителях при различных условиях) может в сильной степени изменять свои свойства. 5 большей частью это обуславливается изменением кристаллической структуры или искажением этой структуры под действием внешних сил или внутренних напряжений. Некоторые фармацевтически активные вещества могут образовывать кристаллические структуры более, чем одного типа. Такие вещества имеют 10 идентичную структурную формулу, но характеризуются различными молекулярными формами (полиморфы). Кроме этого, фармацевтически активное вещество может находиться в аморфной фазе. Аморфное состояние вещества отличается от кристаллического отсутствием упорядоченности во взаимном расположении атомов или молекул в веществе, которая повторяется на неограниченно больших расстояниях (дальний 15 порядок взаимного расположения молекул), межмолекулярным расстоянием и более высокой внутренней энергией.

Метод порошковой рентгеновской дифрактометрии позволяет идентифицировать даже небольшие изменения в состоянии атомной решетки кристалла, не улавливаемые другими методами. Рентгенография поликристаллических образцов позволяет определять состояния 20 твердого тела (кристаллическое, разные его формы, аморфное, или их комбинации). Значение структурных исследований весьма велико. Определение связи между атомной структурой и свойствами вещества позволяет устанавливать рациональный контроль за технологическими процессами, раскрывать причины изменения этих свойств под действием того или иного фактора, дает возможность более сознательно управлять 25 технологическим процессом создания фармацевтических субстанций и изменять его в нужном направлении.

В основе рентгенофазового анализа (РФА) лежат следующие принципы:

- порошковая дифракционная картина (положение характеристических пиков рентгеновской дифрактограммы) является индивидуальной характеристикой фазы вещества;

- каждая кристаллическая фаза дает всегда одинаковый дифракционный спектр, присущий только данной кристаллической фазе (полиморфной форме вещества);

- рентгендифракционный спектр от смеси индивидуальных фаз является суперпозицией их дифракционных спектров.

Рентгенограммы кристаллических веществ дают отдельные, резко выраженные узкие линии (четкие пики), а аморфных — широкий размытый максимум (гало).

10 Разные кристаллические и аморфные формы определенного активного вещества, могут обладать различными свойствами, такими как профиль растворения, температура плавления, стабильность, гигроскопичность, форма частиц, плотность, биодоступность, электризуемость, прессуемость, сыпучесть и т.д. Данные свойства тщательно анализируются и учитываются при изготовлении лекарственных средств. В частности,

15 сильная электризуемость и низкая прессуемость не позволяют получить лекарственную форму, такую как таблетка. Лекарственные соединения должны обладать способностью хорошо растворяться и храниться в течение длительных периодов времени, не проявляя значительного изменения физико-химических свойств, например, не обводняться, что может приводить как к изменению химического состава лекарственно средства, так и к

20 разрыхлению и рассыпанию лекарственной формы, например, таблетки.

Из уровня техники [3] известно, что 4-аминопиридин может существовать в виде восьми полиморфных форм I-VIII, охарактеризованных посредством порошковых рентгенограмм, имеющих дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ , составляющих для полиморфной формы I 18.940° , 20.040° , 24.381° , 29.601° .

25 для полиморфной формы II 20.101° , 21.380° , 24.361° , 29.260° , 30.140° , 33.039° .

для полиморфной формы III 18.980° , 24.321° , 38.619° .

для полиморфной формы IV 20.020° , 20.119° , 24.259° , 24.419° , 29.200° .

для полиморфной формы V 14.160°, 18.979°, 19.980°, 21.340°, 24.361°, 29.259°.

для полиморфной формы VI 20.179°, 24.440°, 29.300°.

для полиморфной формы VII 20.019°, 24.319°, 29.120°.

для полиморфной формы VIII 20.060°, 24.401°, 29.280°.

- 5 Указанные полиморфы I-VIII фампридина используют для приготовления составов для лечения рассеянного склероза.

Данных о том, как полиморфы 4-аминопиридина ведут себя при длительном хранении, данных об их гигроскопичности в [3] не представлено.

- 10 В кристаллической форме также известно существование кристаллогидрата 4-аминопиридина, охарактеризованного посредством порошковой рентгенограммы, имеющего дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ , составляющих 12,523°, 13,761°, 22,525°, 24,383°, 25,455°, 30,632°, 34,050° ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) [4].

- 15 В качестве прототипа настоящего изобретения можно считать решение, описанное в источнике [5], из которого известно кристаллическое соединение фампридина, охарактеризованное посредством порошковой рентгенограммы, имеющей дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ , составляющих: 20,0°, 20,1°, 21,4°, 24,3°, 24,4°, 29,2°, 29,3°, 33,1° \pm 0,2° [5]. Задача указанного изобретения состоит в минимизации количества примесей в субстанции фампридина.

- 20 Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка стабильных при хранении, негигроскопичных, экономически целесообразных, промышленно реализуемых препаративных полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина.

- 25 Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что полученные полиморфные формы и аморфная фаза 4-аминопиридина, ранее неизвестные в уровне техники, обладают пониженной гигроскопичностью и повышенной стабильностью при хранении, а активная фармацевтическая субстанция, содержащая указанные новые полиморфные формы 4-аминопиридина, обладает улучшенной пресуемостью с хорошими показателями

сыпучести без заметных электростатических явлений, при этом сохраняя свою терапевтическую эффективность.

Таким образом, техническими результатами настоящего изобретения являются:

- 5 - повышение стабильности при хранении (в течение 3 лет) новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина;
- повышение долгосрочной (в течение 10 лет) стабильности новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина;
- повышение фотостабильности новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина;
- 10 - уменьшение гигроскопичности новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина;
- улучшение прессуемости с сохранением хороших показателей сыпучести без заметных электростатических явлений фармацевтических субстанций, содержащих новые полиморфные формы 4-аминопиридина;
- 15 - расширение арсенала средств, подходящих для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом;
- улучшение биодоступности и увеличение терапевтической эффективности;
- новые виды биологической активности;
- снижение вероятности возникновения побочных эффектов, улучшенный профиль
- 20 безопасности.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается получением новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина, охарактеризованных посредством порошковой рентгенограммы, имеющей дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ ($\pm 0,2^\circ$), составляющих: полиморфная форма 1 типа -

25 17,5°, 21,7°, 24,9°; полиморфная форма 2 типа - 25,5°, 27,3°, 28,5°; аморфная фаза характеризуется наличием размытого максимума, где в ряде измерений на фоне упомянутого размытого максимума могут различаться максимумы более четких пиков при значениях 2θ ($\pm 0,2^\circ$), составляющих: 16,5°, 22,5°, 34,5°.

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и специальные термины, использованные в данном контексте, имеют общепринятое в данной области техники значение.

- 5 Термин «походка» в контексте настоящего изобретения представляет собой совокупность индивидуальных особенностей, определяющая манеру пешего передвижения (ходьбы) отдельно взятого человека.

Термин «эксципиент» в контексте настоящего изобретения характеризует вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе
10 производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

«Фармацевтическая композиция» в контексте настоящего изобретения обозначает композицию, включающую в себя новую полиморфную форму или аморфную фазу 4-аминопиридина и, по крайней мере, один из эксципиентов, применяемых в данной области
15 техники, где «эксципиент» в контексте настоящего изобретения выбран из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых носителей, вспомогательных средств, таких как растворители, разбавители, консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты,
20 фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусная кислота, бензойная кислота, хлорбутанол, сорбиновая кислота, парабены, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли и подобные им соединения. Фармацевтическая композиция может
25 включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью

агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, таких как гидрофильные полимерные замедлители высвобождения, например, производные целлюлозы, в частности, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленоксид, желатин, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, альгинаты, карбомеры, гидрофобные замедлители высвобождения, такие как глицерилбегенат, моностеарат алюминия. Примерами подходящих носителей, растворителей и разбавителей являются вода, этанол, полиспирты, буферные растворы, а также их смеси, растительные масла (такие, например, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, например, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль. Примерами скользящих агентов являются кремния диоксид коллоидный, крахмал, тальк и тому подобное. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, капсулы, пеллеты, драже, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, ректальные, интраназальные или внутриглазные формы введения.

Термин «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего изобретения означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат (снимают симптомы) этим веществом или композицией.

«Фармацевтически приемлемая соль» в контексте настоящего изобретения означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений. В частности, соли оснований могут быть

получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валераты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные [6]. Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях. К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты – лизин, орнитин и аргинин.

Термин «лекарственное средство» (препарат) в контексте настоящего изобретения означает вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и других готовых лекарственных форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции и прочего.

Выражение «находится в твердой форме» в данном контексте характеризует фармацевтические композиции и лекарственные средства твердой, плотной или вязкой консистенции, при этом частицы активно взаимодействуют между собой.

5 Термин активная фармацевтическая субстанция (АФС) в контексте настоящего изобретения означает продукт синтеза, содержащий любое вещество или смесь веществ синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, предназначенный для производства лекарственных средств, который в процессе производства лекарственного средства (препарата) становится активным ингредиентом этого лекарственного средства. Такие продукты предназначены
10 для проявления фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни, или для воздействия на структуру или функцию организма [7].

Термины «содержащий», «содержит» в контексте настоящего изобретения означает, что указанные фармацевтические композиции и лекарственные средства включают
15 перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термин «эффективное количество» в контексте настоящего изобретения относится к количеству фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или нарушения является достаточным для
20 воздействия такого лечения на заболевание, нарушение или симптом. "Эффективное количество" может изменяться в зависимости от того, в какой форме находится вещество (какая его полиморфная форма, изомер, соль и т.д.), заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, тяжести заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, возраста субъекта, подлежащего лечению,
25 и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Надлежащее количество в каждом конкретном случае будет очевидно специалисту в данной области или может быть определено путем стандартных экспериментов.

Термин «дозировка», используемый здесь, характеризует содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы, или единицу объема, или единицу массы в соответствии с лекарственной формой либо для некоторых видов лекарственных форм количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени.

Термин «порошок», используемый здесь означает состояние вещества, при котором твёрдое вещество или вещества, входящие в его состав, находятся в свободной дисперсной системе без дисперсионной среды с дисперсионной фазой (кристаллической или аморфной) в виде твёрдых частиц различной формы.

10 «Кристаллическая фаза» в контексте настоящего изобретения определяет пространственно однородное, равновесное состояние вещества, характеризующееся определенным элементарным составом и структурой. Кристаллическая фаза может быть представлена различными кристаллическими формами, имеющими одинаковый химический состав, но характеризующимися различными структурой и размером кристалла.

15 «Полиморфная форма» в контексте настоящего изобретения обозначает конкретную кристаллическую фазу одного химического соединения, отличающуюся от других набором характеристических пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы. Полиморфная форма включает, в частности, псевдополиморфы, такие как гидраты (например, в кристаллической форме присутствует связанная вода) и сольваты (например, связанные растворители, иные чем вода) одного и того же соединения. Таким образом, полиморфные формы по настоящему изобретению представляют собой различные кристаллические формы, имеющие одну и ту же структурную формулу, но при этом каждая полиморфная форма может обладать различными физико-химическими свойствами. Поэтому одно соединение может существовать в различных полиморфных формах, каждая из которых имеет различные и отличные от других свойства, такие как профиль растворимости, гигроскопичность, форма частиц, стабильность, биодоступность, электризуемость, сыпучесть, прессуемость и прочие, и характеризуется определенным набором характеристических пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы.

Термин "аморфная фаза" в контексте настоящего изобретения означает твердое вещество, которое не обладает различимой кристаллической решеткой, и в котором отсутствует неограниченно повторяющаяся на больших расстояниях упорядоченность во взаимном расположении молекул в веществе, присущая кристаллам. В частности, аморфной называют фазу, которая характеризуется размытым максимумом (гало) и почти не демонстрирует резких пиков на рентгеновской дифрактограмме, однако при некоторых измерениях на фоне размытого максимума могут выявляться различимые пики.

«Порошковая рентгеновская дифракция» - это аналитический метод, с помощью которого измеряют и определяют углы связей и расстояния в кристаллических веществах, используя дифракцию рентгеновского излучения. Порошковая рентгеновская дифракция является эффективным инструментом для идентификации различных кристаллических фаз за счет их уникальных дифрактограмм.

Термин "значение 2 тета", или " 2θ ", относится к позиции пика на основе экспериментальной настройки эксперимента по дифракции рентгеновских лучей и представляет собой общепринятую единицу по оси абсцисс на дифракционных картинах. Экспериментальная настройка требует, что, если отражение дифрагируется, когда входящий луч образует угол тета (θ) с определенной плоскостью решетки, отраженный луч записывают при угле 2 тета (2θ).

Термин «размытый максимум» (гало) в контексте настоящего изобретения характеризует порошковую рентгенограмму аморфного вещества.

Термин «рентгеновская плотность вещества» характеризует плотность вещества, рассчитанную при помощи рентгенографического исследования. Эта так называемая рентгенографическая плотность не зависит от нарушений кристаллической структуры реального вещества.

Термин «пикнометрическая плотность вещества» в контексте настоящего изобретения представляет собой плотность вещества, определяемую путем измерения объема,

занимаемого известной массой порошкообразного вещества, который эквивалентен объему газа или жидкости, вытесненного веществом, определяемому с помощью пикнометра.

Термин «удельная площадь поверхности вещества» обозначает суммарную поверхность всех частиц измельченного вещества, разделенную на его массу.

- 5 Термин «средний медианный размер частиц» в контексте настоящего изобретения относится к частному от деления суммы измерений медианного размера всех измеренных измеримых частиц на общее число измеренных частиц. «Медианный размер частиц» при этом обозначает, что примерно 50% всех измеримых измеренных частиц имеют размер, меньший указанного значения медианного размера частиц, и что примерно 50% всех
- 10 измеримых измеренных частиц имеют размер больший, чем указанное значение медианного размера частиц.

Используемый в тексте термин "примерно" обозначает приблизительно плюс или минус десять процентов от указанной величины.

- Термин «примеси» в контексте настоящего изобретения представляет собой показатель
- 15 качества фармацевтической субстанции, характеризующий содержание в фармацевтической субстанции допустимых примесей, попавших в субстанцию в процессе ее синтеза, как производственных, так и родственных, а также образующихся в ходе ее деградации при хранении и выражающийся в процентах. Источником примесей могут
- 20 являться используемые в синтезе исходных веществ реактивы, катализаторы, технологическое оборудование, остатки фильтрующих материалов, недостаточно очищенное исходное сырье, использующиеся для синтеза фармацевтических субстанций.

- Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается
- получением новой полиморфной формы 4-аминопиридина, охарактеризованной
- 25 посредством порошковой рентгенограммы, имеющей дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ ($\pm 0,2^\circ$), составляющих: $17,5^\circ$, $21,7^\circ$, $24,9^\circ$.

Одним из вариантов является полиморфная форма 4-аминопиридина, охарактеризованная посредством порошковой рентгенограммы, имеющей дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ , составляющих: $17,5^\circ$, $21,7^\circ$, $24,9^\circ$, $25,2^\circ$.

5 Поставленная задача решается, а заявленный технический результат также достигается получением новой полиморфной формы 4-аминопиридина, охарактеризованной посредством порошковой рентгенограммы, имеющей дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ ($\pm 0,2^\circ$), составляющих: $25,5^\circ$, $27,3^\circ$, $28,5^\circ$.

10 Одним из вариантов является полиморфная форма 4-аминопиридина, охарактеризованная посредством порошковой рентгенограммы, имеющей дифракционные максимумы пиков при значениях 2θ , составляющих: $25,2^\circ$, $25,5^\circ$, $27,3^\circ$, $28,5^\circ$.

Полиморфные формы 4-аминопиридина согласно настоящему изобретению могут быть в форме индивидуального полиморфа или смеси двух или более полиморфов при использовании.

15 В рамках настоящего изобретения полиморфные формы 4-аминопиридина могут быть получены различными методами, включая кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, кристаллизацию из сверхкритической жидкости, метод распыленной сушки, сублимацию, замену растворителя, твердофазное превращение из другой фазы, и тд. Методы кристаллизации или перекристаллизации веществ из смеси растворителей включают: резкое понижение температуры смеси растворителей, 20 выпаривание растворителей, добавление антирастворителя к смеси растворителей, внесение затравки в перенасыщенную систему, лиофилизацию смеси растворителей, и тд. В частности, при изменении условий кристаллизации (температура, давление, растворитель, концентрация, скорость кристаллизации, образование зародышей кристаллизации, присутствие примесей и их концентрация и т.п.) могут образовываться 25 различные полиморфные формы или сольваты 4-аминопиридина.

Поставленная задача решается, а заявленный технический результат также достигается созданием активной фармацевтической субстанции 4-аминопиридина, содержащей вышеупомянутые полиморфные формы 4-аминопиридина или их смесь, а также примеси.

5 Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где упомянутая фармацевтическая субстанция находится в форме порошка.

Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где рентгеновская плотность упомянутой субстанции составляет $1.301 \text{ г/см}^3 (\pm 0,2 \text{ г/см}^3)$.

Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где пикнометрическая плотность упомянутой субстанции составляет $1.265 \text{ г/см}^3 (\pm 0,05 \text{ г/см}^3)$.

10 Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где удельная площадь поверхности упомянутой активной фармацевтической субстанции составляет $0,65 \pm 0,06 \text{ м}^2/\text{г}$.

Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где средний медианный размер частиц $d(0,9)$ составляет 25-150 мкм.

15 Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где содержание примеси в виде железа составляет 0,00004 – 0,0009 масс %.

Более предпочтительной является активная фармацевтическая субстанция, где содержание примеси в виде магния составляет 0,000008 – 0,0002 масс %.

20 Поставленная задача решается, а заявленный технический результат также достигается получением новой аморфной фазы 4-аминопиридина.

Более предпочтительной является аморфная фаза 4-аминопиридина, где упомянутая аморфная фаза охарактеризована на порошковой рентгенограмме размытым максимумом.

В одном из вариантов аморфная фаза, охарактеризована на порошковой рентгенограмме размытым максимумом, где размытый максимум представляем собой совокупность нескольких размытых максимумов.

5 Одним из вариантов аморфная фаза, охарактеризована на порошковой рентгенограмме совокупностью размытого максимума и пиков при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,2^\circ$): $16,5^\circ$, $22,5^\circ$, $34,5^\circ$.

10 Поставленная задача решается, а заявленный технический результат также достигается созданием фармацевтической композиции, предназначенной для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом, содержащей в эффективном количестве вышеупомянутые полиморфную форму 4-аминопиридина или активную фармацевтическую субстанцию, или аморфную фазу 4-аминопиридина, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

15 Более предпочтительным является фармацевтическая композиция, где вышеупомянутое симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом в том числе представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

20 Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где упомянутая фармацевтическая композиция находится в твердой форме.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где удельная площадь поверхности упомянутой фармацевтической композиции составляет $0,68 \pm 0,06$ м²/г.

25 Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где пикнометрическая плотность упомянутой композиции составляет $1,263$ г/см³ ($\pm 0,05$ г/см³).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты (фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества). Фармацевтическая композиция наряду с действующим веществом по настоящему изобретению может включать и другие активные субстанции, в том числе обладающие активностью, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов.

При необходимости использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению в клинической практике она может смешиваться с традиционными фармацевтическими носителями.

10 Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой следующие вещества, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в частности (не ограничиваясь указанным): в пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

20 Фармацевтическую композицию, содержащую новые полиморфы и аморфную фазу 4-аминопиридина по настоящему изобретению, можно вводить (не ограничиваясь указанным) посредством перорального, парентерального, ингаляционного, ректального, или местного введения субъекту, который нуждается в лечении или уменьшении клинических симптомов. Для перорального введения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой стандартный состав в виде твердой лекарственной формы, такой как (не ограничиваясь указанным) таблетки, гранулы, порошок, капсулы, жевательные капсулы и т.п., жидкий препарат, такой как (не ограничиваясь указанным) водная или масляная суспензия, такие как сироп, раствор или т.п.. Для парентерального введения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой (не ограничиваясь указанным)

водный раствор, масляной концентрат, лиофилизированный порошок или подобное. В качестве неограничивающего примера предпочтительный состав фармацевтической композиции по настоящему изобретению выбран из таблетки, покрытой оболочкой таблетки или капсулы.

- 5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить с помощью известных общепринятых способов в области фармацевтики.

10 Дозировка полиморфной формы и аморфной фазы 4-аминопиридина согласно настоящему изобретению, при использовании в качестве активного ингредиента (действующего вещества), находится в диапазоне от 0,01 мг до 500 мг, предпочтительно от 0,1 мг до 100 мг.

15 Поставленная задача решается, а заявленный технический результат достигается также созданием лекарственного средства для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом, содержащего в эффективном количестве упомянутые полиморфную форму 4-аминопиридина или активную фармацевтическую субстанцию, или аморфную фазу 4-аминопиридина, или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

20 Более предпочтительным является лекарственное средство, где вышеупомянутое симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом в том числе представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

25 Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое лекарственное средство находится в твердой форме.

Лекарственные формы по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются указанным, таблетки, в частности, буккальные таблетки, шипучие таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки с замедленным/ пролонгированным/модифицированным высвобождением, обычные таблетки, таблетки с контролируемым высвобождением, диспергируемые в полости рта таблетки, лиофилизированные быстрорастворимые таблетки и т.п.; капсулы, такие как твердые капсулы, мягкие капсулы, желатиновые капсулы и т.п.; порошки для инъекций, такие как лиофилизированные порошки для инъекций, обычные порошки для инъекций и т.п.; растворы, аэрозоли, спреи, трансдермальные лекарственные средства, например, пластыри, гранулы, суппозитории и другие лекарственные формы.

Лекарственные средства по настоящему изобретению могут вводиться (не ограничиваясь указанным) перорально, парентерально, ингаляционно, подкожно, внутривенно, местно, ректально. Терапевтическая дозировка лекарственного средства, содержащего новые полиморфные формы или аморфную фазу 4-аминопиридина, или активную фармацевтическую субстанцию, или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению или фармацевтической композиции для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом, которая содержит в терапевтически эффективном количестве новые полиморфные формы и аморфную фазу 4-аминопиридина по настоящему изобретению, у пациентов может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента.

Предметом настоящего изобретения также является применение вышеупомянутых полиморфных форм 4-аминопиридина для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом.

Более предпочтительным является применение вышеуказанных полиморфных форм 4-аминопиридина, где вышеупомянутое симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом в том числе представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента

с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

5 Предметом настоящего изобретения также является применение вышеуказанных полиморфных форм 4-аминопиридина для получения вышеупомянутых активной фармацевтической субстанции или фармацевтической композиции, или лекарственного средства.

10 Предметом настоящего изобретения также является применение вышеуказанной аморфной фазы 4-аминопиридина для получения вышеупомянутых фармацевтической композиции или лекарственного средства.

Предметом настоящего изобретения также является применение вышеуказанной аморфной фазы 4-аминопиридина для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом.

15 Более предпочтительным является применение вышеуказанной аморфной фазы 4-аминопиридина, где вышеупомянутое симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом в том числе представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

Настоящее изобретение дополнительно поясняется, но не ограничивается следующими примерами, которые иллюстрируют настоящее изобретение.

25 **Примеры**

Пример 1. Способ получения нового полиморфа 4-аминопиридина.

Синтез целевого продукта 4-аминопиридина осуществляют по методике, приведённой в источнике [8].

Далее представлен способ получения новых полиморфных форм 4-аминопиридина.

5 **Способ получения нового полиморфа 4-аминопиридина (далее полиморф 1 типа).**

3 г исходного порошка 4-аминопиридина растворяли при температуре 30-40°C в смеси этанол: вода в массовом соотношении 1:20-20:1. Затем под давлением 5-13 МПа в полученный раствор добавляли СК-СО₂ (сверхкритический диоксид углерода). После полного растворения 4-аминопиридина в рабочем растворе сбрасывали давление до атмосферного, что повлекло за собой резкий спад температуры до -5°C. Данный процесс обеспечил эффективное удаление СО₂ из раствора. Полученную смесь отфильтровывали. На выходе получали кристаллические частицы 4-аминопиридина.

Картина порошковой рентгеновской дифракции полиморфа 1 типа была получена с помощью дифрактометра, оборудованного германиевым монохроматором и системой щелей для монохроматизации и фокусировки ($\lambda[\text{CuK}\alpha]=1.5406 \text{ \AA}$), а также позиционно-чувствительным детектором, в угловом диапазоне 6-60° с шагом 0.02° по углу 2θ с использованием геометрии на пропускание.

На спектре порошковой рентгеновской дифрактограммы полиморфа 1 типа наблюдали следующие интенсивные пики при углах дифракции 2θ, ° (± 0,2°): 17,5°, 21,7°, 24,9°, 25,2° (табл. 1).

Таблица 1. Значения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы полиморфа 1 типа. 17,5°, 21,7°, 24,9°, 25,2°

Угол 2θ, °	Относительная интенсивность, %
------------	--------------------------------

<u>17,5°</u>	8,9
<u>21,7°</u>	19,2
<u>24,9°</u>	25,8
<u>25,2°</u>	5,4

Способ получения нового полиморфа 4-аминопиридина (далее полиморф 2 типа).

2,9 г исходного порошка 4-аминопиридина растворяли при температуре 60-78°C в 35 мл метилэтилкетона при интенсивном перемешивании. Полученный раствор замораживали в жидком азоте ($T_{кип} = -196^{\circ}\text{C}$). Замороженный продукт подвергали сублимационной сушке в течение 20-22 ч.

Картина порошковой рентгеновской дифракции полиморфа 2 типа была получена с помощью дифрактометра, оборудованного германиевым монохроматором и системой щелей для монохроматизации и фокусировки ($\lambda[\text{CuK}\alpha]=1.5406 \text{ \AA}$), а также позиционно-чувствительным детектором, в угловом диапазоне 6-60° с шагом 0.02° по углу 2θ с использованием геометрии на пропускание.

На спектре порошковой рентгеновской дифрактограммы полиморфа 2 типа наблюдали следующие интенсивные пики при углах дифракции $2\theta, ^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$: 25,2°, 25,5°, 27,3°, 28,5° (табл. 2).

15 **Таблица 2.** Значения пиков порошковой рентгеновской дифрактограммы полиморфа 2 типа.

Угол $2\theta, ^{\circ}$	Относительная интенсивность, %
25,2°	6,1
25,5°	22,8
27,3°	7,9
28,5°	16,2

Полученные полиморфные формы 4-аминопиридина использовались для получения активной фармацевтической субстанции посредством дополнительной стадии сушки (сушка в потоке CO₂, метод распылительной сушки, сушки под вакуумом и тд.) до постоянной массы. На выходе получали мелкодисперсный белый порошок. Готовую фармацевтическую субстанцию помещали в герметично закрытый флакон.

Для полученной активной фармацевтической субстанции определяли основные физико-химические свойства (табл. 3).

Таблица 3. Результаты определения физико-химических свойств новой субстанции 4-аминопиридина.

Наименование показателя	Методика измерений	Значение показателя (размерность)
Рентгеновская плотность	Рентгенографический анализ	1.301 ± 0,2 (г/см ³)
Пикнометрическая плотность	Пикнометрический метод, при температуре 21,9°С	1.265 ± 0,05 (г/см ³)
Удельная площадь поверхности	Адсорбционный метод с применением модели БЭТ, в качестве адсорбата использован азот, при температуре жидкого азота - 195,95 °С	0,65 ± 0,06 (м ² /г)
Средний медианный размер частиц d (0,9)	Лазерная дифракция	25-150 (мкм)
Содержание примеси в виде железа	Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой	0,00004 – 0,0009 (масс %)
Содержание примеси в виде магния	Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой	0,000008 – 0,0002 (масс %)

Пример 2. Способ получения аморфной фазы 4-аминопиридина.

Аморфную фазу 4-аминопиридина получали следующим образом. К смеси 20 мл метилэтилкетона и 1,0 мл воды добавляли 2,6 г исходного порошка 4-аминопиридина (синтез целевого продукта 4-аминопиридина осуществляют по методике, приведённой в источнике [8]). Далее смесь нагревали до 65°C. Затем полученный раствор выдерживали и охлаждали до комнатной температуры со скоростью от 5 до 10°C/ч при помощи термостата. Далее проводили распылительную сушку полученной суспензии. На выходе получили аморфные частицы 4-аминопиридина.

Картина порошковой рентгеновской дифракции аморфной фазы 4-аминопиридина была получена с помощью дифрактометра, оборудованного германиевым монохроматором и системой щелей для монохроматизации и фокусировки ($\lambda[\text{CuK}\alpha]=1.5406 \text{ \AA}$), а также позиционно-чувствительным детектором, в угловом диапазоне 6-60° с шагом 0.02° по углу 2θ с использованием геометрии на пропускание.

На спектре порошковой рентгеновской дифрактограммы аморфной фазы 4-аминопиридина в некоторых измерениях на фоне размытого максимума были различимы пики при следующих углах 2θ, ° (± 0,2°): 16,5°, 22,5°, 34,5° (табл. 4).

Таблица 4. Значения пиков, различимых на фоне размытого максимума порошковой рентгеновской дифрактограммы аморфной фазы.

Угол 2θ, °	Относительная интенсивность, %
16.51	6.3
22.45	10,1

34.53	5,0
-------	-----

Пример 3. Исследование стабильности при хранении новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина.

5 Стабильность новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина, полученных в Примерах 1-2, оценивали по содержанию субстанции и сравнивали со стабильностью прототипа методом ускоренного старения.

10 Все образцы хранили в стеклянных флаконах, закупоренных резиновыми пробками с алюминиевыми колпачками, в климатической камере в условиях ускоренных испытаний. Содержание действующего вещества определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Показано, что новые полиморфные формы и аморфная фаза 4-аминопиридина, согласно изобретению, обладает статистически достоверно увеличенной стабильностью при хранении по сравнению с прототипом. Результаты представлены ниже в таблице 5.

15 Установлено, что после 71 суток хранения в условиях метода ускоренного старения новые полиморфные формы и аморфная фаза 4-аминопиридина по настоящему изобретению обладали статистически достоверно увеличенной стабильностью и оставались химически чистыми. Субстанция прототипа оставалась химически чистой в течение менее 10 суток, к концу эксперимента содержание действующего вещества уменьшалось более чем на 3%. То
20 есть новые полиморфные формы и аморфная фаза 4-аминопиридина по настоящему изобретению являются статистически значимо более стабильными при хранении по сравнению с прототипом. Использование новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина с повышенной стабильностью может обеспечить увеличение срока годности лекарственного средства.

Таблица 5. Оценка стабильности полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина методом ускоренного старения.

Время хранения при $(t_э-t_{xp}) = 30^\circ\text{C}$, сутки	Обнаруженное по данным ВЭЖХ количество действующего вещества в % от теоретического содержания			
	Полиморфная форма 1 типа 4-аминопиридина по настоящему изобретению, %	Полиморфная форма 2 типа 4-аминопиридина по настоящему изобретению, %	Аморфная фаза 4-аминопиридина по настоящему изобретению, %	Полиморф по прототипу
0	100	100	100	100
10	100	100	100	99,9
20	100	100	100	99,6
30	100	100	100	99,3
40	99,9	99,9	99,9	98,8
50	99,9	99,8	99,7	97,2
60	99,8	99,7	99,5	97,8
71	99,7	99,6	99,4	96,6

- 5 **Пример 4.** Определение гигроскопичности новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина.

Пониженная гигроскопичность является большим преимуществом новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина, полученных в Примерах 1 и 2, при получении и хранении субстанции. В частности, при повышенной гигроскопичности к концу срока годности может наблюдаться обводнение таблеток, что приводит к их разрушению.

Гигроскопичность оценивают при хранении твердого соединения в камерах с постоянной относительной влажностью при комнатной температуре в течение 96 часов. Сравнение

новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина, полученных в Примерах 1 и 2, и полиморфа 4-аминопиридина по прототипу при комнатной температуре показало, что прототип является гигроскопичным и обнаруживает большое увеличение влажности, начиная с 60 % относительной влажности. Новые полиморфные формы и аморфная фаза 4-аминопиридина по настоящему изобретению не обнаруживают никакого существенного увеличения влажности за исключением хранения при относительной влажности выше 90 %. Результаты представлены ниже в таблице 6.

Таблица 6. Оценка гигроскопичности при комнатной температуре в течение 96 часов полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина.

Относительная влажность, %	Прирост влажности, %			
	Полиморфная форма 1 типа 4-аминопиридина по настоящему изобретению, %	Полиморфная форма 2 типа 4-аминопиридина по настоящему изобретению, %	Аморфная фаза 4-аминопиридина по настоящему изобретению, %	Полиморф по прототипу, %
0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	0,0	0,0	0,0	0,07
30	0,0	0,0	0,05	0,21
45	0,10	0,09	0,12	0,40
60	0,29	0,31	0,54	2,21
75	0,51	0,59	0,62	5,55
90	1,9	2,2	2,5	9,32
100	3,7	4,0	4,5	12,5

10

Пример 5. Определение сыпучести и прессуемости активной фармацевтической субстанции, содержащей полиморфные формы 4-аминопиридина.

Улучшение прессуемости и сохранение хорошей сыпучести является большим преимуществом фармацевтических субстанций, содержащих новые полиморфные формы 4-аминопиридина, полученные в Примере 1, при получении и хранении лекарственных форм, например, таких, как таблетки. В частности, если прессуемость фармацевтической субстанции низкая, таблетка получается непрочной, а иногда полностью разрушается при выталкивании из матрицы. Достижение хорошей сыпучести порошков фармацевтических субстанции позволяет повысить производительность таблеточных машин, улучшить качество таблеток, а также влияет на смешиваемость порошков.

Сыпучесть определяли на вибрационном устройстве для снятия характеристик сыпучих материалов.

Навеску фармацевтической субстанции, содержащей полиморф 4-аминопиридина (фармацевтическую субстанцию по прототипу получали аналогичным способом, описанным в Примере 1), массой 50,0 г (с точностью до 0,01 г) засыпали в воронку при закрытой заслонке, включали прибор и секундомер. После 20 секунд утряски, необходимой для получения стабильных показаний, открывали заслонку и фиксировали время истечения материала из воронки. Показатель сыпучести рассчитывали, как среднюю величину, выраженную в граммах в секунду.

При определении прессуемости фармацевтических субстанций, содержащих полиморфные формы 4-аминопиридина, брали навеску порошка указанных субстанций массой 0,3 г, прессовали в матрице с помощью пуансонов диаметром 9 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Полученную таблетку взвешивали на весах, высоту таблетки измеряли микрометром. Далее, используя измеренные величины, рассчитывали коэффициент прессуемости.

Результаты исследований представлены в табл. 7.

Таблица 7. Оценка прессуемости фармацевтических субстанций, содержащих полиморфные формы 4-аминопиридина.

Наименование субстанции	Сыпучесть, г/с	Коэффициент прессуемости
Фармацевтическая субстанция по настоящему изобретению	8,2 ±0,2	18-20
Фармацевтическая субстанция по прототипу	7,9±0,2	15-16

Из таблицы 7 наглядно видно, что показатели прессуемости фармацевтической субстанции по настоящему изобретению выше, чем у фармацевтической субстанции по прототипу. При этом фармацевтическая субстанция по настоящему изобретению неожиданно сохраняет хорошие показатели сыпучести без заметных электростатических явлений.

Пример 6. Исследование влияния новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина на двигательную функцию у крыс в модели рассеянного склероза.

10 Эксперимент проводили на 60 взрослых беспородных крысах, в течение 36 дней. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

В качестве наиболее адекватного метода воспроизведения рассеянного склероза (РС) использовали модель экспериментального аутоиммунного энцефалита (ЭАЭ) на животных. ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инокуляцией в основание хвоста крыс энцефалитогенной смеси — основного белка миелина из спинного мозга быка в полном адьюванте Фрейнда. Состояние опытных животных оценивалось каждый день (фиксируются изменения в весе и клинические симптомы). Через 12 дней у животных фиксировались следующие клинические показатели: вялый хвост и волочение задних лап (обе задние лапы имели некоторое движение, но крыса спотыкалась на них); нарушение координации. Крысы, потерявшие в весе более 20 %, в дальнейшем эксперименте не участвовали.

После того, как ЭАЭ был смоделирован у 100% экспериментальных крыс, животные были рандомизированно разделены на 4 группы по 15 особей в каждой: первая группа- плацебо (носитель- целлюлоза микрокристаллическая); 2 группа- полиморфная форма 1 типа 4-аминопиридина, полученная в Примере 1, в количестве 10 мг (все дозы приведены в пересчете на человека); 3 группа- полиморфная форма 2 типа 4-аминопиридина, полученная в Примере 1, в количестве 10 мг (все дозы приведены в пересчете на человека); 4 группа- аморфная фаза 4-аминопиридина, полученная в Примере 2, в количестве 10 мг (все дозы приведены в пересчете на человека). Составы вводили ежедневно, начиная с 13 дня эксперимента, однократно внутривентрикулярно с помощью зонда в течение 24 дней.

- 10 Двигательную функцию экспериментальных животных регистрировали на основе стандартной оценочной системы (в баллах) по наличию клинических симптомов РС у животных: 0 баллов - полное отсутствие клинических признаков; 1 балл - при поднятии крысы наблюдается частично вялый хвост (отвисает кончик хвоста). На ходьбу животного этот признак не влияет; 2 балла - при поднятии крысы лапы держатся близко друг к другу. Наблюдается нарушение координации при ходьбе. Пальцы одной ступни могут волочиться, но другая лапа не имеет явных ограничений движения; 3 балла - вялый хвост и полный паралич задних конечностей; или вялый хвост и почти полный паралич задних конечностей. Одна или обе задние лапы могут волочиться, но ни одна из них не может двигаться вперед от заднего бедра; или вялый хвост с параличом одной 20 передней и одной задней лапы; 4 балла - вялый хвост, полный паралич задних конечностей и частичный паралич передних конечностей. Крыса ползком перемещается по клетке и продолжает принимать пищу. Когда особь кладут на бок, она не может самостоятельно выпрямиться. Рекомендуется эвтаназия; 5 баллов- крыса найдена мертвой из-за паралича или крысу усыпляют из-за сильного паралича. В 25 данном исследовании начиная с оценки более 3,5 животных умерщвляли. Для наглядности двигательную функцию опытных животных оценивали через 4, 6, 10, 14, 18 и 24 дня эксперимента (после введения исследуемых составов). Результаты эксперимента представлены в таблице 8.

Таблица 8. Исследование влияния новых полиморфных форм и аморфной фазы 4-аминопиридина на двигательную функцию у крыс в модели рассеянного склероза

Группы	Двигательная функция, баллы (среднее \pm стандартная ошибка среднего)						
	Время (количество дней эксперимента после введения исследуемых составов)						
	0	4	6	10	14	18	24
Группа 1 (плацебо)	2,5 \pm 0,3	2,6 \pm 0,3	2,9 \pm 0,2	3,1 \pm 0,2	3,3 \pm 0,2	3,5 \pm 0,2	3,8 \pm 0,2
Группа 2	2,5 \pm 0,3	2,2 \pm 0,2	1,6 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1
Группа 3	2,5 \pm 0,3	2,1 \pm 0,2	1,6 \pm 0,2	1,2 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,3 \pm 0,1
Группа 4	2,5 \pm 0,3	1,9 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1

Из таблицы 8 наглядно видно, что спустя 6 дней после введения новых форм 4-аминопиридина по настоящему изобретению двигательная функция экспериментальных животных значительно улучшилась, в отличие от группы, получавшей плацебо. Животные 2, 3, 4 групп стали передвигаться на четырех лапах, однако наблюдалось нарушение координации и слабость в задних конечностях. Крысы шатались, их хвосты были опущены. На 14 день эксперимента после введения составов у особей 2, 3, 4 групп наблюдался вялый хвост (у некоторых особей только кончик хвоста был вялым), однако на ходьбу это никак не влияло. Напротив, у животных 1 группы наблюдался вялый хвост и паралич задних конечностей (в разной форме проявления). Некоторых особей подвергли эвтаназии. На 18 день у крыс 2, 3, 4 групп из визуальных клинических признаков РС наблюдался только вялый кончик хвоста. Животные передвигались на четырех лапах быстрее, чем спустя 14 дней эксперимента. В дальнейшем развитие моторных дисфункций не наблюдалось.

Пример 7. Получение лекарственного средства в форме таблеток, содержащих аморфную фазу 4-аминопиридина.

Вспомогательные вещества гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния взвешивают в отдельные двойные полиэтиленовые пакеты.

Каждое вспомогательное вещество просеивают через металлическое сито с диаметром отверстий 800 мкм и переносят в биновый смеситель.

Аморфную фазу 4-аминопиридина, полученную в Примере 2, взвешивают в отдельный двойной полиэтиленовый пакет и просеивают через металлическое сито с диаметром 5 отверстий 400 мкм, переносят в биновый смеситель, содержащий вспомогательные вещества. Смешивание проводят в течение 20 минут.

В полученную смесь добавляют отдельно взвешенный и просеянный через сито стеарат магния и перемешивают в течение 5 минут.

10 Полученную фармацевтическую композицию прессуют на ротационном прессе, используя пуансоны.

Таблетки-ядра переносят в коатер и покрывают пленочной оболочкой.

Таблица 9. Состав таблеток, содержащих аморфную фазу 4-аминопиридина.

		мг
Аморфная фаза 4-аминопиридина, полученная в Примере 2	активная фармацевтическая субстанция	10,0
целлюлоза микрокристаллическая	наполнитель	143,0
гидроксипропилметилцеллюлоза	полимер, контролирующий высвобождение	240,0
кремния диоксид коллоидный	скользящее	3,0
магния стеарат	смазывающее	4,0
Опадрай Y-1-7000 (гипромеллоза, титана диоксид Е 171, макрогол)	пленочное покрытие	8,0

Для полученной фармацевтической композиции перед её таблетированием определяли основные физико-химические свойства (табл. 10).

Таблица 10. Результаты определения физико-химических свойств новой фармацевтической композиции 4-аминопиридина.

Наименование показателя	Методика измерений	Значение показателя (размерность)
Пикнометрическая плотность	Пикнометрический метод, при температуре 21,3°C	1.263 ± 0,05 (г/см ³)
Удельная площадь поверхности	Адсорбционный метод с применением модели БЭТ, в качестве адсорбата использован азот, при температуре жидкого азота - 195,95 °C	0,68 ± 0,06 (м ² /г)
Средний медианный размер частиц d (0,9)	Лазерная дифракция	25-150 (мкм)
Содержание примеси в виде железа	Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой	0,00004 – 0,0009 (масс %)
Содержание примеси в виде магния	Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой	0,000008 – 0,0002 (масс %)

5 Изобретение может быть использовано в медицине, химии, фармакологии и химико-фармацевтической промышленности.

Список литературы

1. Andrew R. Blight. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridine // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. - 4 (2). – 2011. – p. 99-109
- 10 2. RU 2160590 C2 (Канэдиан Спайнал Рисерч Организейшн), 20.12.2000;

3. EP 2626347 A1 (Tianjin Michele Sci-Tech Development Co., Ltd.), 14.08.2013;
4. RU 2580837 C1 (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский физико-технический институт (Государственный университет)), 10.04.2016;
- 5 5. WO 2011108009 A2 (Enaltec Labs Pvt. Ltd), 09.09.2011;
6. Berge S.M., et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 1977, v.66, pp.1-19;
7. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств
8. US 8877935 B2 (Garavaglia et al.), 04.11.2014;
- 10 9. ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств;

Формула изобретения

1. Полиморфная форма 4-аминопиридина, отличающаяся тем, что упомянутая полиморфная форма имеет на порошковой рентгенограмме дифракционные максимумы пиков при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,2^\circ$): $25,5^\circ$, $27,3^\circ$, $28,5^\circ$.

2. Полиморфная форма 4-аминопиридина по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая полиморфная форма имеет на порошковой рентгенограмме дифракционные максимумы пиков при следующих углах 2θ , ° ($\pm 0,2^\circ$): $25,2^\circ$, $25,5^\circ$, $27,3^\circ$, $28,5^\circ$.

3. Активная фармацевтическая субстанция 4-аминопиридина, содержащая полиморфную форму 4-аминопиридина по любому из пп.1 или 2, а также примеси.

4. Активная фармацевтическая субстанция по п.3, где упомянутая фармацевтическая субстанция находится в форме порошка.

5. Активная фармацевтическая субстанция по п.4, где рентгеновская плотность упомянутой субстанции составляет $1.301 \text{ г/см}^3 (\pm 0,2 \text{ г/см}^3)$.

6. Активная фармацевтическая субстанция по п.4, где пикнометрическая плотность упомянутой субстанции составляет $1.265 \text{ г/см}^3 (\pm 0,05 \text{ г/см}^3)$.

7. Активная фармацевтическая субстанция по п.4, где удельная площадь поверхности упомянутой активной фармацевтической субстанции составляет $0,65 \pm 0,06 \text{ м}^2/\text{г}$.

8. Активная фармацевтическая субстанция по п.4, где средний медианный размер частиц $d(0,9)$ составляет 25-150 мкм.

9. Активная фармацевтическая субстанция по п.4, где содержание примеси в виде железа составляет 0,00004 – 0,0009 масс %.

10. Активная фармацевтическая субстанция по п.4, где содержание примеси в виде магния составляет 0,000008 – 0,0002 масс %.

11. Фармацевтическая композиция, предназначенная для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом, содержащая в эффективном количестве полиморфную форму 4-аминопиридина по любому из пп.1 или 2 или активную фармацевтическую субстанцию по любому из пп.3-10 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент, и при этом упомянутая композиция находится в твердой форме.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом в том числе представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки

у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

13. Лекарственное средство для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом, содержащее в эффективном количестве полиморфную форму 4-аминопиридина по любому из пп.1 или 2, или активную фармацевтическую субстанцию по любому из пп.3-10, или фармацевтическую композицию по любому из пп.11 или 12.

14. Лекарственное средство по п.13, где симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом в том числе представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

15. Лекарственное средство по п.13, где упомянутое лекарственное средство находится в твердой форме.

16. Применение полиморфной формы 4-аминопиридина по любому из пп.1 или 2 для симптоматического лечения нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом.

17. Применение по п.16, где симптоматическое лечение нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом представляет собой улучшение двигательной функции пациента с рассеянным склерозом и/или улучшение скорости ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или коррекцию нарушений ходьбы у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое лечение нарушений походки у пациента с рассеянным склерозом и/или симптоматическое улучшение ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом.

ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ

PCT

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

(статья 18 и правила 43 и 44 PCT)

Номер дела заявителя или агента P3686PC00	ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ДЕЙСТВИЙ	см. Форму PCT/ISA/220 и, если применимо, пункт 5 ниже.
Номер международной заявки PCT/RU 2021/050427	Дата международной подачи 09 декабря 2021 (09.12.2021)	Самая ранняя дата приоритета 10 декабря 2020 (10.12.2020)
Заявитель ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ"		

Настоящий отчет о международном поиске подготовлен данным Международным поисковым органом и направляется заявителю в соответствии со Статьей 18. Копия отчета направляется в Международное бюро.

Настоящий отчет о международном поиске состоит из 3 листов.

К нему прилагаются копии всех ссылочных документов, указанных в данном отчете.

1. Основа отчета

a. Относительно **языка** международный поиск проведен на основе:

международной заявки на языке, на котором она была подана.

перевода международной заявки на следующий язык _____, который является языком перевода, представленного для целей международного поиска (Правила 12.3(a) и 23.1(b)).

b. Данный отчет о международном поиске подготовлен с учетом **исправления очевидной ошибки**, разрешенного данным Органом или доведенного до сведения данного Органа согласно Правилу 91 (Правило 43.6bis(a)).

c. Относительно лобой **последовательности нуклеотидов и/или аминокислот**, раскрытой в международной заявке, см. графу I

2. **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску** (см. графу II).

3. **Единство изобретения не соблюдено** (см. графу III).

4. В части **названия**.

принят текст, представленный заявителем.

данным Органом установлен следующий текст:

5. В части **реферата**.

принят текст, представленный заявителем.

данным Органом установлен, согласно Правилу 38.2, текст, приведенный в графе IV. Заявитель может в течение одного месяца с даты отправки настоящего отчета о международном поиске представить свои комментарии в данный Орган.

6. В части **чертежей**.

a. С рефератом должна быть опубликована фигура № _____

как предложено заявителем.

как предложено этим Органом, так как заявитель не указал фигуры.

как предложено этим Органом, так как данная фигура лучше характеризует изобретение.

b. реферат будет опубликован без чертежей.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050427

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																				
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>C07D, A61K, A61P, G03B</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>Google Patent, PatSearch, Reaxys, Espacenet, USPTO</p>																				
<p>С. 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>Y</td> <td>WO 2011/108009 A2 (ENALTEC LABS PVT. LTD.), 09.09.2011, пункты 10-11, 13 формулы, [0008]</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2011/108009 A2 (ENALTEC LABS PVT. LTD.), 09.09.2011, пункты 10-11, 13 формулы, [0008]</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>MINO R.CAIRA, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, 1998, p.163-208, см. с. 165 - 166 абзац 1, стр.177-179, Section 3.1, последний абзац на с.191</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Под ред. В.Г. Кукеса, 432 с, 2009, с. 235-246, Глава 11.2. Взаимосвязь кристаллической структуры субстанции вещества, фармакокинетика и эффективности лекарственного средства</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EA 22755 B1 (АКОРДА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.), 29.02.2016, формула изобретения</td> <td>1-30</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	Y	WO 2011/108009 A2 (ENALTEC LABS PVT. LTD.), 09.09.2011, пункты 10-11, 13 формулы, [0008]	1-30	Y	WO 2011/108009 A2 (ENALTEC LABS PVT. LTD.), 09.09.2011, пункты 10-11, 13 формулы, [0008]	1-30	Y	MINO R.CAIRA, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, 1998, p.163-208, см. с. 165 - 166 абзац 1, стр.177-179, Section 3.1, последний абзац на с.191	1-30	Y	Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Под ред. В.Г. Кукеса, 432 с, 2009, с. 235-246, Глава 11.2. Взаимосвязь кристаллической структуры субстанции вещества, фармакокинетика и эффективности лекарственного средства	1-30	A	EA 22755 B1 (АКОРДА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.), 29.02.2016, формула изобретения	1-30
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																		
Y	WO 2011/108009 A2 (ENALTEC LABS PVT. LTD.), 09.09.2011, пункты 10-11, 13 формулы, [0008]	1-30																		
Y	WO 2011/108009 A2 (ENALTEC LABS PVT. LTD.), 09.09.2011, пункты 10-11, 13 формулы, [0008]	1-30																		
Y	MINO R.CAIRA, Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, 1998, p.163-208, см. с. 165 - 166 абзац 1, стр.177-179, Section 3.1, последний абзац на с.191	1-30																		
Y	Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Под ред. В.Г. Кукеса, 432 с, 2009, с. 235-246, Глава 11.2. Взаимосвязь кристаллической структуры субстанции вещества, фармакокинетика и эффективности лекарственного средства	1-30																		
A	EA 22755 B1 (АКОРДА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.), 29.02.2016, формула изобретения	1-30																		
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																				
<p>* Особые категории ссылок документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” 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>“Y” 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>10 марта 2022 (10.03.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>07 апреля 2022 (07.04.2022)</p>																		
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо: Пикина Н.А. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>																		

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Классификация предмета изобретения

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/050427

C07D 213/73 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
G03B 42/02 (2021.01)