

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293261** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.02.29

(22) Дата подачи заявки
2022.12.08

(51) Int. Cl. *A61K 9/28 (2023.01)*
A61K 31/197 (2023.01)
A61K 31/51 (2023.01)
A61K 47/02 (2023.01)
A61K 47/10 (2023.01)
A61K 47/38 (2023.01)
A61J 3/10 (2023.01)
A61P 3/02 (2023.01)
A61P 25/00 (2023.01)
A61P 29/00 (2023.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ГАБАПЕНТИН И БЕНФОТИАМИН, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА НА ЕЕ ОСНОВЕ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ УПОМЯНУТОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ**

(31) **2022122978**

(32) **2022.08.26**

(33) **RU**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"НОВАМЕДИКА" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Иксанов Рустам Мунирович,
Литвинова Елена Юрьевна, Лейкин
Захар Наумович, Кузнецова Ирина
Геннадьевна, Яковлев Дмитрий
Владимирович, Рогожкина Елена
Алексеевна (RU)**

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к области фармацевтики и касается фармацевтических композиций, включающих габапентин, а также лекарственных форм, изготовленных на основе габапентина, способов получения и применения таких композиций и лекарственных форм, используемых, преимущественно, для лечения нейропатической боли. Задачей настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции, которая повысила бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов. Задача решается созданием фармацевтической композиции, нормализующей обменные процессы и обладающей анальгезирующими свойствами, включающей в качестве основных действующих веществ габапентин от 200 до 700 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение габапентина, и бенфотиамин от 80 до 120 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение бенфотиамина, причем количества действующих веществ указаны из расчета на одну дозу.

A1

202293261

202293261

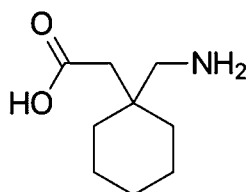
A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ГАБАПЕНТИН И БЕНФОТИАМИН, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА НА ЕЕ ОСНОВЕ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ УПОМЯНУТОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Предлагаемые изобретения относятся к области фармацевтики и касаются фармацевтических композиций, включающих габапентин, а также лекарственных форм, изготовленных на основе габапентина, способов получения и применения таких композиций и лекарственных форм, используемых, преимущественно, для лечения нейропатической боли.

Одним из современных направлений фармацевтики является разработка эффективных лекарственных форм, используемых, преимущественно, для лечения нейропатической боли.

В качестве действующего вещества довольно активно используют габапентин или 1-(аминометил)циклогексануксусная кислота, – антиконвульсант (противоэпилептический препарат) и анальгезирующее средство, использующееся для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли.



Габапентин имеет структурное сходство с нейротрансмиттером ГАМК, но не меняет радиолигандное связывание ГАМК с ГАМК_A или ГАМК_B рецепторами, не метаболизируется в ГАМК или агонист ГАМК-рецепторов и не ингибирует захват или разрушение ГАМК.

Известно, например, изобретение по Евразийскому патенту № 12068 (опубл. 28.08.2009), в котором приводится описание гранулята габапентина, полученного путем гранулирования габапентина с ПЭГ, имеющим температуру плавления в пределах от 50 до 80°C, и содержащих его фармацевтических композиций.

Известно также изобретение по Евразийскому патенту № 12081 (опубл. 28.08.2009), которое относится к фармацевтическим композициям, содержащим габапентин и смесь наполнителей, препятствующих преобразованию габапентина в соответствующую примесь лактама, к способу их приготовления и к капсулам, содержащим указанные композиции.

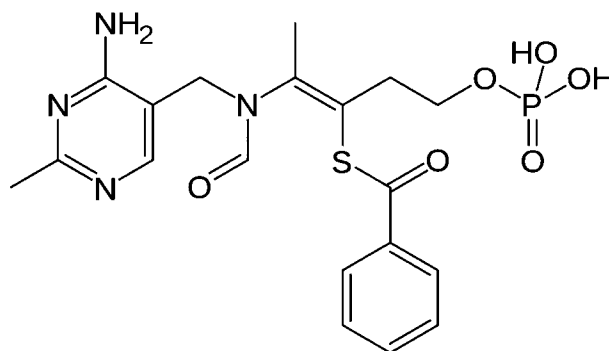
Кроме того, известно изобретение по Евразийскому патенту № 27150 (опубл. 30.06.2017), согласно которому, предложена пероральная фармацевтическая композиция в дозированной форме, не имеющей покрытия, препятствующей злоупотреблению лекарственным средством, допускающим злоупотребление, содержащая физиологически приемлемую пластичную гелеобразную эмульсию типа «масло-в-воде», содержащую лекарственное средство, допускающее злоупотребление, выбранное из группы, состоящей из кодеина, морфина, гидрокодона, оксикодона, диаморфина, петидина, трамадола, бупренорфина, пропоксифена, декстропропоксифена, гидроморфона, оксиморфона, пентазоцина, леворфанола, буторфанола, кетобемидона, фентанила, меперидина, дифеноксилата, венлафаксина, нефопама, карбамазепина, **габапентина**, прегабалина, трициклических антидепрессантов, включая amitриптилин, барбитуратов, включая натриевую соль пентобарбитала, бензодиазепинов, включая диазепам, алпразолам и флунитразепам, амфетаминов, включая амфетамин, декстроамфетамин и l-лизин-d-амфетамин, метилфенидата, золпидема, метадона, мефедрона, тетрагидроканнабинола, кетамина, клонидина, мексилетина и тапентадола, где указанная дозированная форма имеет массу от 50 до 3000 мг. Также предложено применение этой фармацевтической композиции в медицине, в частности, в лечении состояния, реагирующего на указанное лекарственное средство, допускающее злоупотребление, и применение данного лекарственного средства для изготовления фармацевтической композиции по изобретению. Также предложен способ лечения путем введения лекарственного средства в составе эмульсии по изобретению.

Кроме того, из уровня техники известно изобретение по патенту РФ № 2564015 (опубл. 27.09.2015), которое относится к стабильной фармацевтической композиции производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) для твердых капсул, и может быть применено в невропатологии и психиатрии. Фармацевтическая композиция содержит действующее вещество – прегабалин или габапентин в терапевтически принятых дозах и вспомогательные вещества. В качестве вспомогательного вещества дополнительно содержит стабилизирующий агент – микрокристаллическую целлюлозу при следующем соотношении компонентов, мас. %:

габапентин или прегабалин	до 75
микрокристаллическая целлюлоза	15-30
разрыхлитель	5-10
скользящее	3-8

Повышена стабильность фармацевтической композиции.

Анализируя преимущества и недостатки воздействия габапентина на организм человека, а также учитывая тот факт, что, габапентин воздействует на причину возникновения боли, возникла необходимость найти такое действующее вещество, которое обеспечивало бы восстановление функций нерва. Таким действующим веществом оказался бенфотиамин, который препятствуют проведению болевых импульсов от периферических структур к высшим центрам болевой интеграции:



Бенфотиамин, или S-[2-[[[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]формиламино]-1-[2-фосфоноокси)этил]-1-пропенил]бензолкарботиоат, – жирорастворимое производное витамина В₁ (тиамина); фармакологическое действие – В₁-витаминоподобное, восполняет дефицит витамина В₁, нормализует обменные процессы.

Таким образом, возникла необходимость создать фармацевтическую композицию и предложить такую лекарственную форму на основе созданной фармацевтической композиции, которая повысила бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного при введении его в заявленной лекарственной форме для борьбы аллодинией, гипералгезией, патологического зуда и других сенсорных расстройств болевого синдрома, создать такую фармацевтическую композицию и разработать лекарственную форму на ее основе, чтобы получить анальгезирующее средство, использующееся для лечения нейропатической боли, которое одновременно обеспечит воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполнит дефицит витамина В₁, нормализует обменные процессы.

Задачей настоящего изобретения является **создание:**

- фармацевтической композиции, которая повысила бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов,

- лекарственной формы, посредством которой было бы обеспечено, при введении указанного фармацевтического состава, упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающих одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующих обменные процессы и обладающих анальгезирующими свойствами,

- способа получения указанной лекарственной формы на основе предлагаемой фармацевтической композиции, предназначенной для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающей одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующей обменные процессы и обладающей анальгезирующими свойствами.

Техническим результатом, на достижение которого направлена группа предлагаемых изобретений, является

- повышение терапевтической активности заявленного количественного и качественного состава ингредиентов фармацевтической композиции,

- упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для снижения или прекращения нейропатической боли.

Кроме того, техническим результатом является расширение арсенала лекарственных средств, предназначенных для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающих одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующих обменные процессы и обладающих анальгезирующими свойствами.

Поставленная задача решается, а технический результат достигается созданием фармацевтической композиции, нормализующей обменные процессы и обладающей анальгезирующими свойствами, включающей в качестве основных действующих веществ габапентин от 200 мг до 700 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение габапентина, и бенфотиамин от 80 мг

до 120 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение бенфотиамина, причем количества действующих веществ указаны из расчета на одну дозу.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что:

- упомянутая композиция имеет следующий состав, мас. %:

Габапентин	33,40-58,30
Бенфотиамин	9,99-13,35
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) высокомолекулярная	17,24-25,88
ГПМЦ низкомолекулярная	6,74-10,12
Полиэтиленгликоль (ПЭГ) высокомолекулярный	4,29-6,45
Магния стеарат	0,98-1,47
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид)	6,25-9,33

- упомянутая композиция имеет следующий состав из расчета на одну дозу, мг:

Габапентин	200-700
Бенфотиамин	80-120
ГПМЦ высокомолекулярная	155,0-185,6
ГПМЦ низкомолекулярная	60,6-72,6
ПЭГ высокомолекулярный	38,6-46,2
Магния стеарат	8,8-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксида)	55,9-66,5

- в качестве высокомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 164000;

- в качестве низкомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 20000;

- в качестве высокомолекулярного ПЭГ используют ПЭГ 4000.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается созданием пероральной твердой лекарственной формы, нормализующей обменные процессы и обладающей анальгезирующими свойствами, которая включает одну из вышеупомянутых фармацевтических композиций.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается посредством способа получения упомянутой лекарственной формы, который включает подготовку сырья путем просеивания, включает процесс получения гранул каждого действующего вещества, процесс таблетирования, процесс нанесения оболочки, процесс нанесения второго слоя пленочного покрытия, при котором в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой твердой форме.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается посредством способа получения пероральной, твердой лекарственной формы, изготовленной на основе фармацевтической композиции, включающей в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение габапентина, и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение бенфотиамина, причем упомянутый способ включает:

- процесс подготовки сырья путем просеивания его через сито с диаметром отверстия от 250 до 500 мкм,

- процесс получения гранул габапентина путем увлажнения раствором ГПМЦ с молекулярной массой 20000, при этом обеспечивают диаметр гранулята в интервале значений 2-3 мм с последующей его калибровкой до 1 мм и последующей сушкой до остаточной влажности 1-3%,

- процесс получения гранул бенфотиамина в псевдооживленном слое путем распыления раствора ПЭГ и ГПМЦ с молекулярной массой 20000, при этом обеспечивают температуру воздуха в интервале значений 45-55°C, расход гранулирующего агента не более 9%, давление на распыление не более 0,8 бар, - сушку полученных гранул бенфотиамина при температуре не выше 40°C до остаточной влаги не более 1-3%,

- приготовление массы для таблетирования путем смешивания полученных гранул габапентина и бенфотиамина, последующего добавления 8% от общего количества низкомолекулярной ГПМЦ и всего количества высокомолекулярной ГПМЦ,

- перемешивание в смесителе, при скорости не более 25-40 об/мин в течение 15-45 минут до получения однородной массы,

- добавление в полученную однородную массу опудривающего агента и перемешивание в течение 5-15 минут,

- таблетирование полученной на предыдущем этапе массы, причем при таблетировании поддерживают твёрдость таблеток не менее 120 Н,

- покрытие полученных на предыдущем этапе таблеток пленочной оболочкой, состоящей из 24% раствора смеси, включающей ГПМЦ, лактозы моногидрат, высокомолекулярного ПЭГ, титана диоксида, причем нанесение оболочки осуществляют не менее чем в три приема с промежуточным подсушиванием оболочки при температуре 35-38°C, при этом процесс нанесения оболочки осуществляют при температуре не выше 40 °С, расход пленкообразующего покрытия составляет не более 19%, поддерживают давление на распыление не более 0,8 бар, при нанесении второго слоя пленочного покрытия в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой таблетке.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что:

- в качестве опудривающего агента используют магния стеарат;
- таблетирование осуществляют на роторном прессе;
- в качестве высокомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 164000;
- в качестве низкомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 20000;
- в качестве высокомолекулярного ПЭГ используют ПЭГ 4000.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается посредством применения упомянутой фармацевтической композиции для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается посредством применения упомянутой лекарственной формы для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается посредством применения упомянутого способа для получения упомянутой лекарственной формы, предназначенной для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика. Поставленная задача также решается, а технический результат достигается посредством применения упомянутого способа для получения пероральной, твердой лекарственной формы, изготовленной на основе упомянутой фармацевтической композиции, предназначенной для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

Технический результат достигается тем, что на основе предлагаемой фармацевтической композиции, эффективной для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающей воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющей дефицит витамина В1, нормализующей обменные процессы и обладающей анальгезирующими свойствами, включающей в качестве основных действующих веществ габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, предложена лекарственная форма, изготовленная на основе вышеуказанной фармацевтической композиции, пероральная, твердая, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, а также предложен способ получения лекарственной формы, выполненной пероральной, твердой, изготовленной на основе вышеуказанной фармацевтической композиции, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, способ включает подготовку сырья путем просеивания, включает процесс получения гранул каждого действующего вещества, процесс таблетирования, процесс нанесения оболочки, процесс нанесения второго слоя пленочного покрытия, при котором в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой таблетке.

Технический результат достигается тем, что предложена фармацевтическая композиция, обеспечивающая повышение терапевтической активности количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для лечения эпилепсии, снижение или прекращение нейропатической боли, обеспечивающая одновременно питание нервных окончаний, восполняющая дефицит витамина В1, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, количественный и качественный состав ингредиентов фармацевтической композиции, представлен в Таблице 1, примеры количественного и качественного состава ингредиентов фармацевтической композиции представлены в Таблице 2:

Таблица 1. Количественный и качественный состав ингредиентов фармацевтической композиции

Наименование	Мас, %	Количество, мг
Габапентин	33,40-58,30	200-700
Бенфотиамин	9,99-13,35	80-120
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) высокомолекулярная	17,24-25,88	155,0-185,6
ГПМЦ низкомолекулярная	6,74-10,12	60,6-72,6
Полиэтиленгликоль (ПЭГ) высокомолекулярный	4,29-6,45	38,6-46,2
Магния стеарат	0,98-1,47	8,8-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и диоксида титана)	6,25-9,33	55,9-66,5
Всего	100	598,9-1201

Технический результат достигается тем, что предложена фармацевтическая композиция, обеспечивающая повышение терапевтической активности количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающая одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющая дефицит витамина В1, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, при следующем составе ингредиентов, мас. %:

Габапентин	33,40-58,30
Бенфотиамин	9,99-13,35
ГПМЦ (м.м. 164000)	17,24-25,88
ГПМЦ (м.м. 20000)	6,74-10,12
ПЭГ 4000	4,29-6,45
Магния стеарат	0,98-1,47
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид)	6,25-9,33

Технический результат также достигается тем, что предложена фармацевтическая композиция, обеспечивающая повышение терапевтической активности количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающая одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющая дефицит витамина В1, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин модифицированного высвобождения и бенфотиамин модифицированного высвобождения, при следующем составе ингредиентов, мг:

Габапентин	200-700
Бенфотиамин	80-120
ГПМЦ (м.м. 164000)	155,0-185,6
ГПМЦ (м.м. 20000)	60,6-72,6
ПЭГ 4000	38,6-46,2
Магния стеарат	8,8-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид)	55,9-66,5

Таблица 2. Примеры количественного и качественного состава ингредиентов фармацевтической композиции в мг и в процентном соотношении в заявленных интервалах

Наименование	Содержание, мас. %	Количество, мг
Габапентин	33,4-57,15-58,28	200-600-700
Бенфотиамин	9,53-9,99-13,35	80-100-120
ГПМЦ (м.м. 164000)	16,22-17,24-25,88	155,0-170,3-185,6
ГПМЦ (м.м. 20000)	6,34-6,74-10,12	60,6-66,6-72,6

Наименование	Содержание, мас. %	Количество, мг
ПЭГ 4000	4,04-4,29-6,45	38,58-42,4-46,2
Магния стеарат	0,93-0,98-1,47	8,83-9,7-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид	5,79-6,25-9,33	55,99-61,00-66,5
Всего	100	899-1201

Примеры количественного и качественного состава ингредиентов фармацевтической композиции представлены в Таблице 2 на граничные значения интервалов и на среднее значение, которое указано для примера, как одно из возможных значений из допустимого интервала.

Технический результат достигается также тем, что на основе вышеуказанной фармацевтической композиции предложена лекарственная форма, пероральная, твердая, обеспечивающая повышение терапевтической активности количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающая одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющая дефицит витамина В1, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, количественный и качественный состав ингредиентов фармацевтической композиции, представлен в Таблице 1.

Технический результат достигается также тем, что на основе вышеуказанной фармацевтической композиции предложена лекарственная форма, пероральная, твердая, обеспечивающая повышение терапевтической активности количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающая одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющая дефицит витамина В1, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, при следующем составе ингредиентов, мас. %:

Габапентин

33,40-58,30

Бенфотиамин	9,99-13,35
ГПМЦ (м.м. 164000)	17,24-25,88
ГПМЦ (м.м. 20000)	6,74-10,12
ПЭГ 4000	4,29-6,45
Магния стеарат	0,98-1,47
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид	6,25-9,33

Технический результат достигается также тем, что на основе вышеуказанной фармацевтической композиции предложена лекарственная форма, пероральная, твердая, обеспечивающая повышение терапевтической активности количественного и качественного состава ингредиентов, эффективного для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающая одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющая дефицит витамина В1, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, при следующем составе ингредиентов, мг:

Габапентин	200-700
Бенфотиамин	80-120
ГПМЦ (м.м. 164000)	155,0-185,6
ГПМЦ (м.м. 20000)	60,6-72,6
ПЭГ 4000	38,6-46,2
Магния стеарат	8,8-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид	55,9-66,5

Примеры количественного и качественного состава ингредиентов лекарственной формы представлены в Таблице 2, как в миллиграммах, так и в процентном соотношении, на граничные значения интервалов и на среднее значение, которое указано для примера, как одно из возможных значений из допустимого интервала.

Технический результат достигается также тем, что предложен способ получения лекарственной формы, выполненной пероральной, твердой, изготовленной на основе

вышеуказанной фармацевтической композиции, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, способ включает подготовку сырья путем просеивания, включает процесс получения гранул каждого действующего вещества, процесс таблетирования, процесс нанесения оболочки, процесс нанесения второго слоя пленочного покрытия, при котором в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой таблетке, изготовление лекарственной формы осуществляют при следующем соотношении ингредиентов, мас. %

Габапентин	33,40-58,30
Бенфотиамин	9,99-13,35
ГПМЦ (м.м. 164000)	17,24-25,88
ГПМЦ (м.м. 20000)	6,74-10,12
ПЭГ 4000	4,29-6,45
Магния стеарат	0,98-1,47
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид	6,25-9,33

Кроме того, технический результат достигается также тем, что предложен способ получения лекарственной формы, выполненной пероральной, твердой, изготовленной на основе вышеуказанной фармацевтической композиции, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, способ включает подготовку сырья путем просеивания, включает процесс получения гранул каждого действующего вещества, процесс таблетирования, процесс нанесения оболочки, процесс нанесения второго слоя пленочного покрытия, при котором в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой таблетке, изготовление лекарственной формы осуществляют при следующем соотношении ингредиентов, мг

Габапентин	200-700
Бенфотиамин	80-120
ГПМЦ (м.м. 164000)	155,0-185,6
ГПМЦ (м.м. 20000)	60,6-72,6
ПЭГ 4000	38,6-46,2

Магния стеарат	8,8-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид	55,9-66,5

Примеры количественного и качественного состава ингредиентов лекарственной формы, получаемой вышеописанным способом представлены в Таблице 2, как в мг, так и в процентном соотношении на граничные значения интервалов и на среднее значение, которое указано для примера, как одно из возможных значений из допустимого интервала.

Предлагаемый способ получения лекарственной формы, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг модифицированного высвобождения и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг модифицированного высвобождения, включает процесс подготовки сырья путем просеивания его через сито с диаметром отверстия от 250 до 500 мкм, процесс получения гранул габапентина путем увлажнения раствором ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают диаметр гранулята в интервале значений 2-3 мм с последующей его калибровкой до 1 мм и последующей сушкой до остаточной влажности 1-3%, процесс получения гранул бенфотиамина осуществляют в псевдооживленном слое путем распыления раствора ПЭГ и ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают температуру воздуха в интервале значений 45-55°C, расход гранулирующего агента не более 9%, давление на распыление не более 0,8 бар, после окончания процесса получения гранул осуществляют сушку полученных гранул при температуре не выше 40°C и остаточной влаги не более 1-3%, затем готовят массу для таблетирования путем смешивания полученных гранул габапентина и бенфотиамина, далее добавляют 8% ГПМЦ (м.м. 20000) и все количество ГПМЦ (м.м. 164000), после чего перемешивают в смесителе, например, коническом, при скорости не более 25-40 об/мин в течение 15-45 минут до получения однородной массы, в полученную однородную массу добавляют опудривающий агент магния стеарат и перемешивают в течение 5-15 минут, затем полученную массу подвергают таблетированию, например, на роторном прессе, при таблетировании поддерживают твердость таблеток не менее 120 Н, после получения таблеток их покрывают пленочной оболочкой, состоящей из 24% раствора смеси, включающей такие ингредиенты, как ГПМЦ, лактозы моногидрат, ПЭГ 4000 и титана диоксид, далее осуществляют нанесение оболочки не менее, чем в три приема с промежуточным подсушиванием оболочки при температуре 35-38 °С, при этом, процесс нанесения оболочки осуществляют

при температуре не выше 40°C, расход пленкообразующего покрытия составляет не более 19%, поддерживают давление на распыление не более 0,8 бар, при нанесении второго слоя пленочного покрытия в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой таблетке.

Разработанные составы в указанных интервалах значений предлагаемых фармацевтических композиции, а также предлагаемая лекарственная форма, изготавливаемая описанным способом на основе предлагаемых составов, обеспечивают устойчивость и стабильность свойств. Полученная лекарственная форма обеспечивает устойчивость, стабильность при хранении и практическое отсутствие побочных эффектов.

Благодаря предлагаемым изобретениям, которые легли в основу изготавливаемых по указанному способу лекарственных форм, можно повысить терапевтическую эффективность заявленного состава посредством:

- лекарственной формы модифицированного высвобождения, изготовленной на основе фармацевтической композиции,
- эффективного периода действия препарата на основе заявленного состава,
- посредством упрощения схемы воздействия применяемой лекарственной формы.

Примеры осуществления изобретения

Пример 1. Получение таблетки, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин и бенфотиамин.

Процесс подготовки сырья путем просеивания его через сито с диаметром отверстия от 500 мкм, процесс получения гранул габапентина путем увлажнения раствором ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают диаметр гранулята в интервале значений 2-3 мм с последующей его калибровкой до 1 мм и последующей сушкой до остаточной влажности 1-3%, процесс получения гранул бенфотиамин осуществляют в псевдооживленном слое путем распыления раствора ПЭГ и ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают температуру воздуха в интервале значений 45-55°C, расход гранулирующего агента не более 9%, давление на распыление не более 0,8 бар, после окончания процесса получения гранул осуществляют сушку полученных гранул при температуре не выше 40°C и остаточной влаги не более 1-3%, затем готовят массу для таблетирования путем смешивания полученных гранул габапентина и бенфотиамин, далее добавляют 8% ГПМЦ (м.м. 20000) и все количество ГПМЦ (м.м. 164000), после чего перемешивают в коническом смесителе при скорости 25 об/мин в течение 40 минут до получения однородной массы, в полученную

однородную массу добавляют опудривающий агент магния стеарат и перемешивают в течение 15 минут, затем полученную массу подвергают таблетированию, например, на роторном прессе, при таблетировании поддерживают твердость таблеток не менее 120 Н, после получения таблеток их покрывают пленочной оболочкой, состоящей из 24% раствора смеси, включающей такие ингредиенты, как ГПМЦ, лактозы моногидрат, ПЭГ 4000 и титана диоксид, далее осуществляют нанесение оболочки не менее, чем в три приема с промежуточным подсушиванием оболочки при температуре 35-38 °С, при этом, процесс нанесения оболочки осуществляют при температуре не выше 40 °С, расход пленкообразующего покрытия составляет не более 19%, поддерживают давление на распыление не более 0,8 бар, при нанесении второго слоя пленочного покрытия в смесь добавляют бенфотиамин в количестве 10% от общего содержания его в готовой таблетке.

Полученные таблетки имеют характеристики, как описано в табл. 1.

Таблица 1. Состав, полученный согласно Примеру 1, из расчета на одну таблетку

Наименование	Масса в таблетке, %	Масса в таблетке, мг
Габапентин	33,40	200
Бенфотиамин	13,35	120
ГПМЦ (м.м. 164000)	25,88	185,6
ГПМЦ (м.м. 20000)	10,12	72,6
ПЭГ (м.м.4000)	6,45	46,2
Магния стеарат	1,47	10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид)	9,33	66,5
Итого	100	701,0

Пример 2. Получение таблетки, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин и бенфотиамин.

Процесс подготовки сырья путем просеивания его через сито с диаметром отверстия от 250 мкм, процесс получения гранул габапентина путем увлажнения раствором ГПМЦ

(м.м. 20000), при этом обеспечивают диаметр гранулята в интервале значений 2-3 мм с последующей его калибровкой до 1 мм и последующей сушкой до остаточной влажности 1-3%, процесс получения гранул бенфотиамина осуществляют в псевдооживленном слое путем распыления раствора ПЭГ и ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают температуру воздуха в интервале значений 45-55°C, расход гранулирующего агента не более 9%, давление на распыление не более 0,8 бар, после окончания процесса получения гранул осуществляют сушку полученных гранул при температуре не выше 40°C и остаточной влаги не более 1-3%, затем готовят массу для таблетирования путем смешивания полученных гранул габапентина и бенфотиамина, далее добавляют 8% ГПМЦ (м.м. 20000) и все количество ГПМЦ (м.м. 164000), после чего перемешивают в коническом смесителе при скорости 40 об/мин в течение 15 минут до получения однородной массы, в полученную однородную массу добавляют опудривающий агент магния стеарат и перемешивают в течение 5 минут, затем полученную массу подвергают таблетированию, например, на роторном прессе, при таблетировании поддерживают твердость таблеток не менее 120 Н, после получения таблеток их покрывают пленочной оболочкой, состоящей из 24% раствора смеси, включающей такие ингредиенты, как ГПМЦ, лактозы моногидрат, ПЭГ 4000 и титана диоксид, далее осуществляют нанесение оболочки не менее, чем в три приема с промежуточным подсушиванием оболочки при температуре 35-38 °С, при этом, процесс нанесения оболочки осуществляют при температуре не выше 40 °С, расход пленкообразующего покрытия составляет не более 19%, поддерживают давление на распыление не более 0,8 бар, при нанесении второго слоя пленочного покрытия в смесь добавляют бенфотиамин в количестве 20% от общего содержания его в готовой таблетке.

Полученные таблетки имеют характеристики, как описано в табл. 2.

Таблица 2. Состав, полученный согласно Примеру 2, из расчета на одну таблетку

Наименование	Масса в таблетке, %	Масса в таблетке, мг
Габапентин	58,30	700
Бенфотиамин	9,99	80
ГПМЦ (м.м. 164000)	17,24	155,0
ГПМЦ (м.м. 20000)	6,74	60,6
ПЭГ (м.м.4000)	4,29	38,6

Магния стеарат	0,98	8,8
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид)	2,46	55,9
Итого	100	1098,9

Пример 3. Получение таблетки, включающей, в качестве основных действующих веществ, габапентин и бенфотиамин.

Процесс подготовки сырья путем просеивания его через сито с диаметром отверстия 400 мкм, процесс получения гранул габапентина путем увлажнения раствором ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают диаметр гранулята в интервале значений 2-3 мм с последующей его калибровкой до 1 мм и последующей сушкой до остаточной влажности 1-3%, процесс получения гранул бенфотиамина осуществляют в псевдоожиженном слое путем распыления раствора ПЭГ и ГПМЦ (м.м. 20000), при этом обеспечивают температуру воздуха в интервале значений 45-55°С, расход гранулирующего агента не более 9%, давление на распыление не более 0,8 бар, после окончания процесса получения гранул осуществляют сушку полученных гранул при температуре не выше 40°С и остаточной влаги не более 1-3%, затем готовят массу для таблетирования путем смешивания полученных гранул габапентина и бенфотиамина, далее добавляют 8% ГПМЦ (м.м. 20000) и все количество ГПМЦ (м.м. 164000), после чего перемешивают в коническом смесителе при скорости не более 15 об/мин в течение 45 минут до получения однородной массы, в полученную однородную массу добавляют опудривающий агент магния стеарат и перемешивают в течение 10 минут, затем полученную массу подвергают таблетированию, например, на роторном прессе, при таблетировании поддерживают твердость таблеток не менее 120 Н, после получения таблеток их покрывают пленочной оболочкой, состоящей из 24% раствора смеси, включающей такие ингредиенты, как ГПМЦ, лактозы моногидрат, ПЭГ 4000 и титана диоксид, далее осуществляют нанесение оболочки не менее, чем в три приема с промежуточным подсушиванием оболочки при температуре 35-38 °С, при этом, процесс нанесения оболочки осуществляют при температуре не выше 40 °С, расход пленкообразующего покрытия составляет 19%, поддерживают давление на распыление не более 0,8 бар, при нанесении второго слоя пленочного покрытия в смесь добавляют бенфотиамин в количестве 15% от общего содержания его в готовой таблетке.

Полученные таблетки имеют характеристики, как описано в табл. 3.

Таблица 3. Состав, полученный согласно Примеру 3, из расчета на одну таблетку

Наименование	Масса в таблетке, %	Масса в таблетке, мг
Габапентин	47,6	500
Бенфотиамин	18,48	100
ГПМЦ (м.м. 164000)	19,46	175,0
ГПМЦ (м.м. 20000)	5,62	50,5
ПЭГ 4000	5,28	41,6
Магния стеарат	1,04	9,0
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид	2,52	60,5
Итого	100	936,6

Пример 4. Анальгетическая активность композиции, включающей в качестве основных действующих веществ габапентин и бенфотиамин.

Анальгетическое действие композиции по изобретению изучали на модели нейропатической боли, вызванной наложением лигатур на седалищный нерв с оценкой изменений тактильной чувствительности. Исследование проводили на половозрелых самцах крыс. Общее количество животных в эксперименте – 80 (разделены на группы по 8 животных).

Для формирования болевого синдрома использовали модель нейропатической боли, вызванной перевязкой седалищного нерва по методу Беннета и Ксие. Операцию проводили на бедренной поверхности тазовой конечности животного. Проксимальнее места трифуркации седалищного нерва накладывали 4 слабо затянутые шелковые лигатуры на расстоянии 1 мм друг от друга и затем ушивали рану. У половины животных была прооперирована правая, у другой половины – левая тазовые конечности.

Оценка тактильной чувствительности проводилась с помощью нитей фон Фрея. Животных помещали в индивидуальные клетки с сетчатым полом и давали адаптироваться к условиям теста в течение 10–15 мин. Ряд откалиброванных волосков фон Фрея с возрастающей в логарифмическом порядке жесткостью наносили на лапу по методу «ур-

down» и оценивали пороги отдергивания лапы. Максимальная длительность воздействия составляла 6 с. За положительный ответ принимали резкое отдергивание лапы при воздействии или сразу после удаления волоска, различные способы уклонения от воздействия.

Введение композиции по изобретению и препаратов сравнения осуществляли внутривенно, начиная с 14-го дня после формирования патологии и продолжали в течение 14 дней. Для изучения анальгетической активности композиции использовались следующие дозы:

Доза 1: 50 мг/кг габапентина + 8,3 мг/кг бенфотиамина (около 0,1 ВТД)

Доза 2: 100 мг/кг габапентина + 16,7 мг/кг бенфотиамина (около 0,3 ВТД)

Доза 3: 200 мг/кг габапентина + 33,3 мг/кг бенфотиамина (около 0,5 ВТД)

Высшая терапевтическая доза (ВТД) комбинированного препарата для крыс составляет 372 мг/кг габапентина + 31 мг/кг бенфотиамина.

Выбор дозировок для исследования осуществлялся с целью нахождения минимально эффективной дозы, поскольку в клинической практике лечение следует начинать в минимально эффективной дозе, требуемой для уменьшения выраженности симптомов. Исходя из пересчета эквивалентных человеческих терапевтических доз и предполагаемых к применению в условиях клинической практики, ожидалось, что Доза 2 окажется минимально эффективной. Также предполагалось, что максимальная изученная в исследовании доза (Доза 3) продемонстрирует значимый анальгетический эффект.

Препараты сравнения вводили в дозах, соответствующих дозам действующих веществ в составе композиции.

Оценка тактильной чувствительности проводилась в 1-й, 7-й и 14-й день введения препаратов. После регистрации исходного уровня тактильной чувствительности (до введения препаратов в данный день) анальгетический эффект оценивали через 30, 60, 120 и 180 мин после введения препаратов (табл. 5).

На всем протяжении терапии (14 дней), в группах, получавших композицию по изобретению наблюдалось существенное снижение тактильной реактивности при введении препаратов в средней и максимальной исследованных дозах, что свидетельствует о наличии выраженного анальгетического эффекта. Результаты в контрольных группах сравнения, содержащих в качестве активного вещества только габапентин или только бенфотиамин в эквивалентных композиции дозах, уступали полученным результатам с применением композиции по изобретению. Изменение тактильной чувствительности при применении

композиции свидетельствует о наличии аддитивного эффекта компонентов комбинации. Таким образом достигается технический результат – повышение терапевтической активности заявленного количественного и качественного состава ингредиентов фармацевтической композиции.

К 7-му дню терапии в группах, получавших композицию в средней и максимальной дозах, наблюдалась тенденция к увеличению порогов реактивности через 24 ч после введения препаратов, а на 14-й день в этих группах наблюдалось статистически значимое изменение порогов. Полученные данные свидетельствуют о наличии у композиции пролонгированного (до 24 ч) обезболивающего эффекта. Наиболее выраженное обезболивающее действие композиции наблюдалось по окончании периода введения препарата, в то время как выраженность анальгетического эффекта монопрепарата сравнения габапентин существенно не изменялась по мере продолжения лечения.

В таблице 4 представлены значения порогов, полученные в день тестирований до введения препаратов.

Таблица 4. Изменение порогов тактильной чувствительности на фоне 14 дней терапии, г, $M \pm S.E.M$, (n=8).

Препарат	Доза активного вещества (габапентин+бенфотиамин), мг/кг	Порог тактильной чувствительности, г		
		1 день терапии	7 день терапии	14 день терапии
Дистиллированная вода	0+0	4,4±0,66	4,2±0,58	4,2±0,67
Композиция	50+8,3	5,1±0,76	7,5±0,96	7,5±1,95
Композиция	100+16,7	5,8±0,37	10,2±1,55	11,7±2,68 ^{#,*}
Композиция	200+33,3	5,7±0,69	9,2±3,00	10,9±2,33 [#]
Габапентин	50+0	5,7±0,55	6,1±0,56	6,1±0,75
Габапентин	100+0	5,4±0,48	7,7±1,32	7,0±0,92
Габапентин	200+0	5,2±0,76	7,8±1,17	7,1±1,81
Бенфотиамин	0+8,3	5,4±0,54	6,3±1,00	7,8±1,27
Бенфотиамин	0+16,7	5,4±0,69	5,4±0,71	6,0±0,76
Бенфотиамин	0+33,3	5,9±0,43	8,7±1,35	9,2±0,81

Примечания:

1 -* - $p < 0,05$, статистически значимое отличие от исходного уровня в данной группе (тест Тьюки);

2 -# - $p < 0,05$, статистически значимое отличие от контрольной группы в данной временной точке (тест Тьюки);

3 - M – среднее;

4 - S.E.M - стандартная ошибка среднего.

Для изучения скорости развития и продолжительности анальгетического действия исследуемых препаратов проводилась оценка тактильной чувствительности на 14-й день эксперимента на фоне двухнедельного курса терапии. Для этого после регистрации исходного уровня тактильной чувствительности (до введения препаратов в данный день) анальгетический эффект оценивался через 30, 60, 120 и 180 минут после введения препаратов. Композиция согласно настоящему изобретению характеризовалась более продолжительным анальгетическим действием (до 180 минут), тогда как значимый анальгетический эффект монопрепарата сравнения габапентин сохранялся (в большинстве случаев) до 120 минут (см. табл. 5).

Таблица 5. Пороги тактильной чувствительности на оперированной лапе после 14 дней терапии, г, $M \pm S.E.M$ (n=8)

Препарат	Доза активного вещества (габапентин +бенфотиамин), мг/кг	Порог тактильной чувствительности на оперированной лапе на 14-й день терапии, указано время относительно введения препаратов в 14-й день				
		0 (исходный уровень)	30 мин	60 мин	120 мин	180 мин
Дистиллированная вода	0	4,2±0,67	4,7±0,78	5,7±1,04	5,2±1,42	4,8±0,65
Композиция	50+8,3	7,5±1,95	9,3±2,25	11,7±2,27	14,6±3,17	12,8±2,24
Композиция	100+16,7	11,7±2,68 [#]	12,6±3,26	18,6±3,50 [#]	20,2±2,71 [#]	21,6±2,92 ^{*,#} .,##
Композиция	200+33,3	10,9±2,33 [#]	16,6±3,98	21,8±3,40 ^{*,#}	20,1±2,72 ^{*,#}	22,5±3,28 ^{*,#} .,##
Габапентин	50+0	6,1±0,75	8,0±1,29	9,1±1,50	9,0±0,71	10,0±1,86
Габапентин	100+0	7,0±0,92	11,7±2,67	17,0±2,44 [*]	16,5±3,65 [*]	12,3±3,17
Габапентин	200+0	7,1±1,81	11,2±1,95	18,8±2,96 ^{*,#}	15,5±2,81	13,4±2,88
Бенфотиамин	0+8,3	7,8±1,27	7,8±1,77	7,7±1,14	7,6±1,02	7,3±1,00
Бенфотиамин	0+16,7	6,0±0,76	5,9±0,83	6,3±0,72	7,2±0,55	6,1±0,77
Бенфотиамин	0+33,3	9,2±0,81	8,3±0,96	8,9±1,33	8,6±1,78	8,9±0,84

Примечания:

1 -^{*} - $p < 0,05$, статистически значимое отличие от исходного уровня в данной группе (тест Тьюки);

2 -[#] - $p < 0,05$, статистически значимое отличие от контрольной группы в данной временной точке (тест Тьюки);

3 -^{##} - $p < 0,05$, статистически значимое отличие в данной временной точке от группы, получавшей бенфотиамин в эквивалентной дозе (тест Тьюки);

4 - M – среднее;

5 - S.E.M - стандартная ошибка среднего.

Введение монопрепарата бенфотиамина не оказывало выраженного анальгетического эффекта, но по мере продолжения курса терапии наблюдалась тенденция к увеличению порогов тактильной реактивности у животных, получавших препарат в максимальной дозе. Поскольку бенфотиамин применяется при лечении различных патологий нервной системы, в том числе при лечении полинейропатий, способствует улучшению функционированию различных многоферментных комплексов в нервной системе, активизирует обменные процессы, можно предположить, что препарат при многократном применении благодаря спектру своей фармакологической активности, может способствовать снижению тактильной реактивности. Полученные данные указывают, что при длительном комбинированном применении с габапентином бенфотиамин способен усиливать его терапевтическое действие. Композиция габапентина и бенфотиамина обладает анальгетическим эффектом, характеризующимся более продолжительным периодом действия по сравнению с терапией с использованием монопрепаратов сравнения (монопрепарата габапентина и монопрепарата бенфотиамина).

Согласно сложившейся клинической практике [Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. «Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли». *РЖБ*. 2018; 4(58):5-41] одним из препаратов для лечения нейропатической боли является габапентин (Нейронтин). В начале лечения дозу габапентина увеличивают постепенно (титруют) с целью уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов. Прием габапентина начинают с 300 мг в сутки (на ночь), затем дозу увеличивают до 600 мг (один прием днем и один прием вечером) и, наконец, дозу повышают до 900 мг 3 раза в день. На фоне приема 900 мг в день анализируют динамику болевого синдрома и в случае отсутствия эффекта дозу поднимают до 1800 мг в день. В некоторых случаях максимальные суточные дозы габапентина могут достигать 3600 мг. Согласно литературным данным [Raouf M., Crumb M., Baker J., et al. "A two-year retrospective study of neuropathic pain management with gabapentin or pregabalin – Are we optimizing use in clinical practice?" Presented at: PAINWeek 2017; September 5-9, 2017; Las Vegas, NV. Poster 69], только 25,2% пациентов с нейропатической болью, принимающих габапентин 3 раза в сутки, смогли достичь терапевтической суточной дозы габапентина, и для достижения этой дозы потребовалось в среднем 270 дней.

После установления терапевтической дозы для конкретного пациента прием всей суточной дозы однократно невозможен, т.к. абсорбция габапентина связана с насыщаемым транспортным переносчиком и увеличение разовой дозы габапентина не приводит к увеличению концентрации вещества в плазме крови. По этой причине для поддержания терапевтических уровней действующего вещества требуются многократный прием препарата в сутки. Лекарственная форма с модифицированным высвобождением позволяет постепенно высвобождать габапентин в течение заданного интервала времени, что поможет оптимизировать поглощение габапентина насыщаемыми переносчиками и достигать терапевтического эффекта при однократном приеме в сутки. Модификация высвобождения габапентина из предлагаемой в изобретении лекарственной формы подтверждается постепенным высвобождением габапентина, 91-97% действующего вещества (в зависимости от дозировки) высвобождается только через 12 часов, что соответствует требованиям к растворению пролонгированных действующих веществ согласно ГФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм.

Настоящее изобретение предусматривает упрощенный режим дозирования (1 раз в сутки вместо 3 раз в сутки) композиции габапентина и бенфотиамина с модифицированным высвобождением, а достижение терапевтической дозы происходит на 14 день от начала приема композиции. Упрощенный режим дозирования позволяет:

- облегчить соблюдение режима терапии за счет однократного приема лекарственного препарата в сутки;
- добиться лучшей переносимости у пациентов при достижении терапевтических доз габапентина за счет модифицированного высвобождения и приема препарата на ночь;
- увеличить число пациентов, достигающих терапевтических доз и сократить временной интервал их достижения благодаря улучшению переносимости терапии;

Таким образом, достигается технический результат – упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для снижения или прекращения нейропатической боли.

Вышеописанные примеры иллюстрируют, но не ограничивают применение указанных составов и способов заявляемых изобретений.

Все представленные изобретения промышленно применимы, прошли лабораторные испытания, реализуемы практически и найдут широкое применение в фармацевтической промышленности, а именно подтверждено:

- применение вышеуказанной фармацевтической композиции,

- применение предложенной лекарственной формы,
- применение способа получения предложенной лекарственной формы.

Каждое из предлагаемых изобретений промышленно применимо в области фармацевтики, обеспечивает устойчивость заявленных свойств, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

Применение предлагаемых изобретений увеличивает ассортиментный перечень лекарственных форм.

Кроме того, предложенный способ получения лекарственной формы обеспечивает устойчивость свойств лекарственной формы, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

Таким образом, достигнут желаемый технический результат **созданием** группы изобретений, предназначенных для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающих одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующих обменные процессы и обладающих анальгезирующими свойствами, а именно, **созданием:**

- фармацевтической композиции, которая повысила бы терапевтическую активность заявленного количественного и качественного состава ингредиентов за счет эффективного и продолжительного действия состава ингредиентов,

- лекарственной формы, посредством которой было бы обеспечено, при введении указанного фармацевтического состава, упрощение схемы воздействия заявляемого качественного и количественного состава ингредиентов для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающих одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующих обменные процессы и обладающих анальгезирующими свойствами,

- а также способа получения указанной лекарственной формы на основе предлагаемой фармацевтической композиции, предназначенной для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающей одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющей дефицит витамина В1, нормализующей обменные процессы и обладающей анальгезирующими свойствами.

Кроме того, техническим результатом является увеличение ассортиментного перечня лекарственных форм, предназначенных для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающих одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующих обменные процессы и обладающих анальгезирующими свойствами.

Предлагаемая группа изобретений промышленно применима, реализована на практике, о чём свидетельствуют предоставленные примеры осуществления изобретений, найдут широкое применение в фармацевтике, как в России, так и за ее пределами для снижения или прекращения нейропатической боли, обеспечивающих одновременно воздействие на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановление функций нерва, восполняющих дефицит витамина В1, нормализующих обменные процессы и обладающих анальгезирующими свойствами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая в качестве действующих веществ габапентин от 200 мг до 700 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение габапентина, и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение бенфотиамина, причем количества действующих веществ указаны из расчета на одну дозу.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция имеет следующий состав, мас. %:

Габапентин	33,40-58,30
Бенфотиамин	9,99-13,35
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) высокомолекулярная	17,24-25,88
ГПМЦ низкомолекулярная	6,74-10,12
Полиэтиленгликоль (ПЭГ) высокомолекулярный	4,29-6,45
Магния стеарат	0,98-1,47
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксид)	6,25-9,33

3. Фармацевтическая композиция по п.1, которая имеет следующий состав из расчета на одну дозу, мг:

Габапентин	200-700
Бенфотиамин	80-120
ГПМЦ высокомолекулярная	155,0-185,6
ГПМЦ низкомолекулярная	60,6-72,6
ПЭГ высокомолекулярный	38,6-46,2
Магния стеарат	8,8-10,1
Пленочная оболочка (смесь ГПМЦ, лактозы моногидрата, ПЭГ 4000 и титана диоксида)	55,9-66,5

4. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 2-3, отличающийся тем, что в качестве высокомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 164000.

5. Фармацевтическая композиция по одному из пп.2-3, отличающийся тем, в качестве низкомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 20000.

6. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 2-3, отличающийся тем, что в качестве высокомолекулярного ПЭГ используют ПЭГ 4000.

7. Пероральная твердая лекарственная форма, нормализующая обменные процессы и обладающая анальгезирующими свойствами, включающая фармацевтическую композицию по одному из пп. 1-6.

8. Способ получения лекарственной формы по п. 7, включающий подготовку сырья путем просеивания, включает процесс получения гранул каждого действующего вещества, процесс таблетирования, процесс нанесения оболочки, процесс нанесения второго слоя пленочного покрытия, при котором в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой твердой форме.

9. Способ получения пероральной, твердой лекарственной формы, изготовленной на основе фармацевтической композиции, включающей в качестве основных действующих веществ, габапентин от 200 мг до 700 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение габапентина, и бенфотиамин от 80 мг до 120 мг и фармацевтически приемлемые ингредиенты, обеспечивающие модифицированное высвобождение бенфотиамина, причем упомянутый способ включает:

- процесс подготовки сырья путем просеивания его через сито с диаметром отверстия от 250 до 500 мкм,

- процесс получения гранул габапентина путем увлажнения раствором ГПМЦ с молекулярной массой 20000, при этом обеспечивают диаметр гранулята в интервале значений 2-3 мм с последующей его калибровкой до 1 мм и последующей сушкой до остаточной влажности 1-3%,

- процесс получения гранул бенфотиамина в псевдооживленном слое путем распыления раствора ПЭГ и ГПМЦ с молекулярной массой 20000, при этом обеспечивают температуру воздуха в интервале значений 45-55°C, расход гранулирующего агента не более 9%, давление на распыление не более 0,8 бар, - сушку полученных гранул бенфотиамина при температуре не выше 40°C до остаточной влаги не более 1-3%,

- приготовление массы для таблетирования путем смешивания полученных гранул габапентина и бенфотиамина, последующего добавления 8% от общего количества низкомолекулярной ГПМЦ и всего количества высокомолекулярной ГПМЦ,

- перемешивание в смесителе, при скорости не более 25-40 об/мин в течение 15-45 минут до получения однородной массы,

- добавление в полученную однородную массу опудривающего агента и перемешивание в течение 5-15 минут,

- таблетирование полученной на предыдущем этапе массы, причем при таблетировании поддерживают твердость таблеток не менее 120 Н,

- покрытие полученных на предыдущем этапе таблеток пленочной оболочкой, состоящей из 24% раствора смеси, включающей ГПМЦ, лактозы моногидрат, высокомолекулярного ПЭГ, титана диоксида, причем нанесение оболочки осуществляют не менее чем в три приема с промежуточным подсушиванием оболочки при температуре 35-38°C, при этом процесс нанесения оболочки осуществляют при температуре не выше 40°C, расход пленкообразующего покрытия составляет не более 19%, поддерживают давление на распыление не более 0,8 бар, при нанесении второго слоя пленочного покрытия в смесь добавляют бенфотиамин в количестве не более 20% от общего содержания его в готовой таблетке.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что в качестве опудривающего агента используют магния стеарат.

11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что таблетирование осуществляют на роторном прессе.

12. Способ по п. 9, отличающийся тем, что в качестве высокомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 164000.

13. Способ по п. 9, отличающийся тем, в качестве низкомолекулярной ГПМЦ используют ГПМЦ с молекулярной массой 20000.

14. Способ по п. 9, отличающийся тем, что в качестве высокомолекулярного ПЭГ используют ПЭГ 4000.

15. Применение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-6 для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

16. Применение лекарственной формы по п.7, для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения

дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

17. Применение способа по п.8 для получения лекарственной формы, предназначенной для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

18. Применение способа по п.9 для получения лекарственной формы, предназначенной для снижения или прекращения нейропатической боли, для одновременного воздействия на патогенетические механизмы формирования нейропатической боли, восстановления функций нерва, восполнения дефицита витамина В1, для нормализации обменных процессов, для использования в качестве анальгетика.

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

Номер евразийской заявки:
202293261

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:
Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 9/22, 9/28, 31/195, 31/197, 31/51, 47/02, 47/10, 47/38, A61P 3/02, 25/00, 29/00, A61J 3/10

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

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ


Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y A	Протокол CNS-GAB-01. Открытое рандомизированное клиническое исследование безопасности и сравнительной фармакокинетики фиксированной комбинации GABVIE (Габапентин + Бенфотиамин), таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 100 мг/600 мг + 100 мг (ООО НовоМедика Иннотех, Россия) и препаратов Нейронтин® и Бенфогамма® при однократном приеме в перекрестных группах и многократном приеме в параллельных группах у здоровых добровольцев, включая оценку влияния приема пищи. [онлайн] 25.06.2020 [найдено 2023-04-17]. Найдено в: < https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/267-25.06.2020.html >	1, 7 15, 16 2-6, 8-14, 17, 18
Y	EP 2207569 B1 (MERCK PATENT GMBH) 27.03.2013, параграфы [0016], [0029]-[0031]	15, 16
A	EP 2929878 A1 (ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET A.S.) 14.10.2015	1-18
A	ALVARADO Alberto Mimenza et al. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. Journal of Diabetes Research, 2016; 2016: 4078695, doi: 10.1155/2016/4078695	1-18
A	MIXCOATL-ZECUATL Teresa et al. Synergistic antiallodynamic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2008, 30(6):431-41, doi: 10.1358/mf.2008.30.6.1232963	1-18

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"
«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 03 мая 2023 (03.05.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



Документ подписан
электронной подписью

Сертификат: 1653480328483
Владелец: С.Н.Аверкиев С.
Действителен: 25.05.2022-25.05.2023

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202293261

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)