

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
22 июня 2023 (22.06.2023)



(10) Номер международной публикации
WO 2023/113650 A1

(51) Международная патентная классификация:

A61K 31/45 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2022/050392

(22) Дата международной подачи:
14 декабря 2022 (14.12.2022)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2021137027 15 декабря 2021 (15.12.2021) RU

(71) Заявитель: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ"**
(LTD "VALENТА-INTELLEKT") [RU/RU]; ул. Ряби-
новая, д. 26, стр. 10, к. 6-26 Москва, 121471, Москва
(RU).

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: **НЕБОЛЬСИН, Владимир Евгеньевич**
(NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich) [RU/RU]; ул. Го-
лицынская, д. 457 Московская обл., Истринский р-н,
дер. Борзые, 143581, Moscovskaya obl., Istrinsky r-n, der.
Borzue (RU).

(72) Изобретатели: **ГОЛУБЕВА, Наталья Александров-
на (GOLUBEVA, Natalia Aleksandrovna)**; ш. Рублев-
ское, 24, корп. 2, кв. 65 Москва, 121615, Moscow (RU).
ШМЕЛЕВА, Варвара Николаевна (SHMELEVA,
Vargvara Nikolaevna); ул. Гочарова, 8/13, кв. 69 Москва,
127254, Moscow (RU). **КИСЕЛЬ, Алексей Николае-
вич (KISEL, Aleksey Nikolaevich)**; ул. Советская, 3, кв.
107 Щелково, 141100, Schelkovo (RU).

(74) Агент: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТ-
СТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИР-
МА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM 'YUS', LIMITED**

LIABILITY COMPANY); Проспект мира, д.6 Москва,
129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE,
KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS,
ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, CV,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

- с отчётом о международной поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы
изобретения и с повторной публикацией в случае
получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в
поданном виде содержит цвет или оттенки серого и
доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF 1-[2-(1-METHYLMIDAZOLE-4-YL)-ETHYL]PERHYDROAZINE-2,6-DIONE FOR TREATING UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES

(54) Название изобретения: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ 1-[2-(1-МЕТИЛИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-ЭТИЛ]ПЕРГИДРОАЗИН-2,6-ДИОН ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

(57) Abstract: The invention relates to pharmacology, medicine and the chemical and pharmaceutical industry, and more particularly to a pharmaceutical composition containing 1-[2-(1-methylimidazole-4-yl)-ethyl]perhydroazine-2,6-dione or its pharmaceutically acceptable salts, and auxiliary substances, said composition having a residual water content of not more than 0.1-10 wt% of its total weight, for the treatment and/or prophylaxis of upper respiratory tract diseases.

(57) Реферат: Изобретение относится к фармакологии, медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к фармацевтической композиции, содержащей 1-[2-(1- метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемые соли, и вспомогательные вещества, остаточный уровень содержания воды в которой не более 0,1-10 масс. % от массы композиции, для лечения и/или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.



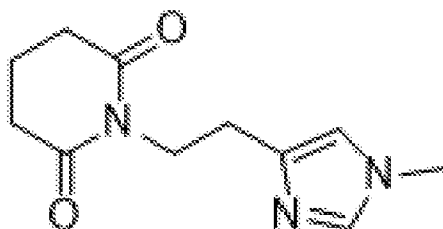
WO 2023/113650 A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ 1-[2-(1-МЕТИЛИМИДАЗОЛ-4-ИЛ)-ЭТИЛ]ПЕРГИДРОАЗИН-2,6-ДИОН ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

Изобретение относится к фармакологии, медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к фармацевтической композиции 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемых солей для лечения и/или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

В настоящее время существует потребность в разработке новых средств и доступных терапевтических форм для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Из уровня техники известно соединение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион (синоним: 1-(2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил)пиперидин-2,6-дион).



Соединение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион известно и описано в заявке на изобретение WO 2014/168522 (опубл. 16.10.2014). В указанной патентной заявке раскрывается способ получения данного соединения, а также исследована его противовирусная активность и применение для лечения риновирусов и других заболеваний верхних дыхательных путей.

В заявке WO 2015/072893 (опубл. 21.05.2015) описано применение 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона для лечения заболеваний, ассоциированных с развитием эозинофильного воспаления, включая эозинофильную астму.

Одним из недостатков многих лекарственных препаратов является недостаточная стабильность действующего вещества в течение срока хранения. Однако стабильность в твердом состоянии и срок хранения активных компонентов являются очень важными факторами. Лекарственное средство и фармацевтические композиции должны обладать

способностью храниться в течение значительных периодов времени, не проявляя значимого изменения физико-химических свойств активного компонента.

В создании современных лекарственных препаратов большое значение имеют не только свойства конкретного лекарственного средства, но и научно обоснованный выбор вспомогательных веществ. Это особенно важно в промышленном производстве лекарственных препаратов с длительным сроком годности. Вспомогательные вещества предназначены для формирования, конструирования лекарственных форм и терапевтических систем, придания препаратам стабильности. В свете биофармацевтической концепции вспомогательные вещества должны обеспечивать надлежащий фармакологический эффект и фармакокинетические параметры лекарственного препарата [1].

При разработке фармацевтической композиции авторы настоящего изобретения столкнулись с проблемой стабильности активного компонента, а также со сложностями при создании прочной твёрдой дозированной лекарственной формы, обеспечивающей высокий уровень биодоступности 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона.

Было неожиданно обнаружено, что ключевым фактором, позволяющим достигнуть стабильности активного компонента при получении лекарственного средства, и, как результат, стабильности лекарственного средства на протяжении всего срока годности, и достаточного уровня биодоступности, является остаточное содержание воды в фармацевтической композиции в количестве не более 0,1-10 масс.% от массы композиции.

Принимая во внимание, что другие соединения из класса пиперидин-дионов являются стабильными при высокой влажности, в том числе в составе водных суспензий, авторы настоящего изобретения обнаружили, что уровень влажности конечной композиции является критически важным для сохранения стабильности и биодоступности 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание стабильной фармацевтической композиции, обеспечивающей высокий уровень высвобождения активного компонента.

Техническим результатом, заявленного изобретения является:

-расширение арсенала противовирусных средств и средств для лечения и/или профилактики заболеваний дыхательных путей;

-повышение долгосрочной стабильности лекарственного препарата, содержащего 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов;

-создание фармацевтической композиции, обеспечивающей высокий уровень высвобождения активного компонента;

-создание смеси для таблетирования и готовой лекарственной формы, обладающей повышенными механическими свойствами.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 10 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 9 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 8 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 7 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 6 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 5 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 4 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 3 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 2 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 1 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 0,5 масс.% от массы композиции.

В одном из вариантов настоящего изобретения остаточное содержание воды в фармацевтической композиции составляет предпочтительно не более 0,1 масс.% от массы композиции.

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

Термин «лекарственное начало», «лекарственная субстанция», «лекарственное вещество» означает физиологически активное вещество (действующее вещество) синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства). В настоящем изобретении активным веществом является 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты.

Термин «лекарственное средство» означает вещество (или комбинацию веществ), вступающее в контакт с организмом человека или животного, проникающее в органы и ткани организма человека или животного, и предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Термин «фармацевтическая субстанция» означает обладающее фармакологической активностью действующее вещество, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Термин «лекарственный препарат», «препарат» означает лекарственное средство в виде лекарственной формы, применяемой для лечения и профилактики заболевания.

Термин «лекарственная форма» означает состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, и по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть выполнена в лекарственной форме в виде таблетки, предпочтительно, таблетки, покрытой пленочной оболочкой, капсулы, гранул или порошка.

Термин «сольват» используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин «гидрат» используется, когда указанным растворителем является вода.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» или «соли» включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей могут служить соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромоводородная, фосфорная, серная и хлорная кислоты, или органическими кислотами, такими как уксусная, щавелевая, малеиновая, винная, янтарная, лимонная или малоновая кислоты, или полученные другими методами, используемыми в данной области. К другим фармацевтически приемлемым солям относятся адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептанат, гексанат,

гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурил сульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, полуфумарат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундеканат, валериат и подобные.

Термины «содержащий», «содержит» означает, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термины «лечение», «терапия» охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

Термин «профилактика», «предотвращение» охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относятся а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния или заболевания.

Термин «наполнитель» или «разбавитель» означает вспомогательные вещества, используемые для придания твердым лекарственным формам заданного объема или массы. В качестве наполнителей могут быть использованы крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар), лактоза безводная, лактоза моногидрат, магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая (каолин), желатин, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), метилцеллюлоза (МЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный,

глицин (аминоуксусная кислота), декстрин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит, маннит, пектин и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «связывающие» означает вещества, входящие в состав таблетлируемой массы для придания ей необходимой вязкости. В качестве связывающих: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), оксиэтилцеллюлоза (ОЭЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ); поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), альгиновая кислота, натрия альгинат, желатин и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «разрыхлитель» означает вещества, используемые для улучшения распадаемости или растворения, обеспечивая механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. Разрыхлитель может быть представлен одним или несколькими из числа микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натриевой соли гликолята крахмала, крахмала, пектина, желатина, амилопектина, ультраамилопектина, агар-агар, альгиновой кислоты, калия и натрия альгината, твин-80 и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «скользящее вещество» означает вспомогательные вещества, используемые в технологическом процессе производства таблеток на стадии прессования для улучшения текучести гранул или порошка за счет уменьшения трения между частицами. Скользящее вещество может быть представлено одним или несколькими из числа крахмала, талька, полиэтиленоксида-4000, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «смазывающее вещество» или «лубликант» означает вспомогательные вещества, способствующие уменьшению силы трения между поверхностью таблетки и стенками кюветы пуансона, в которой таблетка формируется, используемые в технологическом процессе производства таблеток на стадии прессования. Смазывающее вещество может быть представлено одним или несколькими из числа стеарата магния, стеарата кальция, стеарил fumarата натрия, полиэтиленгликоля (с молекулярной массой выше 3350), лаурилсульфата натрия, талька, минерального масла, лейцина и полоксамера и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «заболевания дыхательных путей» означает заболевания, выбранные из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, болезней голосовых складок и гортани, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии, бронхиальной астмы, хронической

обструктивной болезни легких, муковисцидоза, коронавирусной инфекции COVID-19, заболеваний, вызванных вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, аденовируса, метапневмовируса, коронавируса, в том числе, SARS-CoV-2, вируса Коксаки, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса. Группа не исчерпывается данным списком.

Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают изобретение.

Пример 1. Получение таблеток 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона.

1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион, наполнитель, разрыхлитель, просеивают через сито с установленным диаметром ячеек. Просеянные субстанции помещают в смеситель, где смешиваются в течение времени необходимого для получения однородной смеси.

К полученной смеси добавляют лубриканты, глиданты и другие опудривающие вещества и проводят смешивание.

Полученную таблеточную массу таблетуют на роторном автомате прессования. Таблетки должны быть белого или белого с кремоватым оттенком цвета, с цельными краями, гладкой и однородной поверхностью, без трещин и сколов.

Дополнительно таблетки покрывают пленочным покрытием.

В качестве наполнителя предпочтительно использовать безводную лактозу, лактозу моногидрат и комбинированные наполнители, в составе которых входит лактоза, микрокристаллическую целлюлозу, маннитол или их смеси.

Разрыхлитель выбирают из кросповидона, повидона, коповидона, карбоксиметилкрахмала натрия и их смесей.

Лубрикант выбирают из талька, солей стеариновой кислоты, солей стерилфумарата, кремния диоксида коллоидного и их смесей.

Ниже представлены фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению.

Таблица 1. Фармацевтические композиции 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион.

Состав 1		Состав 2		Состав 3		Состав 4	
Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	20	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	40	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	30	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	35
Лактоза безводная	75	Лактоза безводная	55	МКЦ	65	МКЦ	60
карбоксиметилкрахмал натрия	3,5	карбоксиметилкрахмал натрия	2,5	Кросповидон	2,5	Кросповидон	4
Тальк	0,5	Тальк	1	Тальк	1	Тальк	0,5
Магния стеарат	1	Магния стеарат	1,5	Диоксид кремния коллоидный	1,5	Диоксид кремния коллоидный	0,5
Остаточная влага, % масс. от массы композиции	2	Остаточная влага, % масс. от массы композиции	2	Остаточная влага, % масс. от массы композиции	0,3	Остаточная влага, % масс. от массы композиции	2,7

Состав 5		Состав 6		Состав 7		Состав 8	
Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	25	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	40	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	20	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	35
Лактоза безводная	70	Лактоза безводная	55	МКЦ	75	МКЦ	59
Кросповидон	4,5	Кросповидон	3	Повидон	3,5	Повидон	5
Тальк	0,25	Тальк	1,5	Тальк	0,5	Тальк	0,5
Диоксид кремния коллоидный	0,25	Диоксид кремния коллоидный	0,5	Магния стеарат	1	Магния стеарат	0,5
Остаточная влага, % масс. от массы композиции	1,5	Остаточная влага, % масс. от массы композиции	2,4	Остаточная влага, % масс. от массы композиции	2,8	Остаточная влага, % масс. от массы композиции	1,8

Состав 9		Состав 10		Состав 11		Состав 12	
Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %	Компоненты	масс. %
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	40	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	33,33	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	35	1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	20
Лактоза безводная	57	МКЦ	63,33	МКЦ	60	Лактоза безводная	80
Повидон	0,5	Карбоксиметилкрахмала натрия	1,83	Карбоксиметилкрахмала натрия	4,9	Остаточная влага % масс. от массы композиции	0,5
Тальк	1,5	Тальк	0,5	Тальк	0,1		
Диоксид кремния коллоидный	1	Магния стеарат	1	Остаточная влага % масс. от массы композиции	2,7		
Остаточная влага % масс. от массы композиции	1,0	Остаточная влага % масс. от массы композиции	2,5				

Пример 2. Исследование стабильности при хранении фармацевтической композиции 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона.

Стабильность фармацевтических композиций 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона, оценивали по содержанию 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона и сравнивали со стабильностью прототипа (в качестве прототипа использовали композицию состава 1 с содержанием воды 15 масс.% от массы композиции).

Все образцы хранили в стеклянных флаконах, закупоренных резиновыми пробками с алюминиевыми колпачками, в климатической камере при температуре 60 °С в условия ускоренных испытаний. Содержание действующего вещества определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения.

Срок годности (С) при температуре хранения (t_{xp}) связан с экспериментальным сроком годности (C_3) при повышенной температуре экспериментального хранения (t_3) следующей зависимостью:

$$C = K \cdot C_3,$$

где коэффициент соответствия $K = A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}}$.

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

В соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.1.0009.15 значение коэффициента соответствия (К) в зависимости от выбранного температурного интервала ($t_3 - t_{xp}$), равного 35°, составляет 24,7. Срок экспериментального хранения при выбранном сроке годности 3 года составляет 45 суток.

В результате исследований было обнаружено, что полученные составы (составы 1-12 соответственно), обладают увеличенной стабильностью при хранении по сравнению с прототипом. Результаты представлены ниже в таблице 1.

Было выявлено, что после 45 суток хранения в условиях метода ускоренного старения составы по настоящему изобретению с содержанием остаточной воды в количестве от 0,1 до 10 масс.% от массы композиции обладали статистически достоверно увеличенной стабильностью по сравнению с прототипом (статистический уровень значимости $p < 0,05$). Прототип оставался стабильным в течение менее 15 суток, далее содержание 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона уменьшалось более чем на 3 %.

Таблица 1. Оценка стабильности фармацевтических композиций 1-[2-(1-метилпиперазин-4-ил)-этил]пиперидпроазин-2,6-диона методом ускоренного старения в сравнении с прототином.

Время хранения при (t _с -t _{кр}) = 35°C, сутки	Обнаруженное по данным ВЭЖХ количество действующего вещества в масс. % от теоретического содержания													
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7	Состав 8	Состав 9	Состав 10	Состав 11	Состав 12	Прототип	
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5	99,9±0,1	99,9±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	99,9±0,1	99,9±0,1	100,0±0,1	99,9±0,1	99,9±0,1	100,0±0,1	99,3±0,1	99,3±0,1
10	99,8±0,1	99,9±0,1	100,0±0,01	100,0±0,01	99,9±0,1	99,9±0,1	99,8±0,1	99,7±0,1	99,8±0,1	99,9±0,1	99,8±0,1	99,9±0,1	98,4±0,2	98,4±0,2
15	99,6±0,1	99,7±0,1	99,9±0,1	99,8±0,01	99,8±0,1	99,7±0,1	99,6±0,2	99,6±0,1	99,7±0,1	99,6±0,2	99,6±0,1	99,8±0,1	97,9±0,2	97,9±0,2
20	99,3±0,1	99,4±0,1	99,6±0,1	99,5±0,01	99,6±0,2	99,4±0,1	99,3±0,2	99,4±0,2	99,5±0,1	99,3±0,2	99,4±0,2	99,6±0,2	96,8±0,3	96,8±0,3
25	99,0±0,1	99,3±0,1	99,4±0,1	99,3±0,2	99,3±0,2	99,1±0,2	99,0±0,2	99,1±0,2	99,0±0,2	99,1±0,2	99,2±0,2	99,3±0,2	95,0±0,3	95,0±0,3
30	98,8±0,2	98,6±0,2	99,2±0,2	99,2±0,2	98,9±0,3	98,6±0,2	98,9±0,3	99,0±0,3	98,7±0,2	98,9±0,3	99,0±0,3	99,1±0,3	94,3±0,4	94,3±0,4
35	98,5±0,3	98,3±0,2	99,0±0,2	98,8±0,3	98,5±0,3	98,3±0,3	98,7±0,4	98,8±0,4	98,4±0,2	98,8±0,4	98,7±0,4	98,9±0,4	92,4±0,5	92,4±0,5
45	98,6±0,4	98,5±0,3	99,0±0,3	98,3±0,3	98,6±0,3	98,1±0,4	98,4±0,5	98,0±0,4	98,3±0,3	98,7±0,5	98,6±0,4	98,5±0,4	90,2±0,6	90,2±0,6

Пример 3. Предпочтительные составы 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона.

Частным случаем новой фармацевтической композиции является лекарственная форма, характеризующейся тем, что она включает в качестве активного начала 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-диона, в качестве вспомогательных веществ карбоксиметилкрахмал натрия, лактозу безводную, магния стеарат, тальк при следующем содержании ингредиентов, масс.%. Дополнительно таблетка может быть покрыта пленочной оболочкой.

10

<i>Ингредиент</i>	<i>Масс. %</i>
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	20-40
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
лактоза безводная	60-80
Карбоксиметилкрахмал натрия	0,5-5
Тальк, магния стеарат	0,1-2,5
<i>Пленочная оболочка</i>	3-5

Наиболее предпочтительной является следующая композиция:

Компоненты	масс.%
1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион	33,33
Лактоза безводная	63,33
Карбоксиметилкрахмала натрия	1,84
Тальк	0,50
Магния стеарат	1,00

Также данная фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме капсул, помещенных в желатиновую оболочку, в форме гранул и порошка для растворения.

15

Список литературы

1. В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, И.А. Девяткина, А.И. Тенцова, В.А. Денисов
- 5 Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов Фарматека. – 1998. – № 6. – С. 34–36.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей, содержащая 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион или его фармацевтически приемлемые соли, а также вспомогательные вещества, остаточный уровень содержания воды в которой от 0,1 до 10 масс. % от массы композиции.

2. Композиция по п.1, где вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей наполнитель, разрыхлитель, и лубрикант.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, где наполнитель выбран из группы, включающей лактозу безводную, микрокристаллическую целлюлозу или их смесь.

4. Фармацевтическая композиция по п. 2, где разрыхлитель выбран из кросповидона, повидона, коповидона, карбоксиметилкрахмала натрия или их смеси,

5. Фармацевтическая композиция по п. 2, где лубрикант выбран из талька, солей стеариновой кислоты, солей стеарилфумарата, кремния диоксида коллоидного или их смеси.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция содержит 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион в количестве 20-40 масс. %.

7. Фармацевтическая композиция по п.2, где композиция содержит наполнитель в количестве 60-80 масс. %.

8. Фармацевтическая композиция по п.2, где композиция содержит разрыхлитель в количестве 0,5-5 масс. %

9. Фармацевтическая композиция по п.2, где композиция содержит лубрикант в количестве 0,1-2,5 масс. %.

10. Фармацевтическая композиция по п.2, которая содержит ингредиенты в следующих количествах:

- 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион: 20-40 масс. %;
- наполнитель: 60-80 масс. %;
- разрыхлитель: 0,5-5 масс. %
- лубрикант: 0,1-2,5 масс. %.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, которая содержит следующие ингредиенты:

- 1-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион 33,33 масс. %

- Лактоза безводная 63,33 масс. %
- Карбоксиметилкрахмал натрия 1,84 масс. %
- Тальк 0,50 масс. %
- Магния стеарат 1,00 масс. %.

12. Лекарственное средство, содержащее композицию по пп. 1-11 для лечения и/или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

13. Лекарственное средство по п. 12, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции COVID-19.

14. Лекарственное средство по п. 13, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии.

15. Лекарственное средство по п. 12, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из болезней голосовых складок и гортани, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

16. Лекарственное средство по п. 12, характеризующееся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, аденовируса, метапневмовируса, коронавируса, вируса Коксаки, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

17. Готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей в виде твердой лекарственной формы, причем упомянутая готовая лекарственная форма содержит фармацевтическую композицию по пп.1-11.

18. Готовая лекарственная форма по п. 17 характеризующаяся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции COVID-19.

19. Готовая лекарственная форма по п. 18, характеризующаяся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии.

20. Готовая лекарственная форма по п. 17, характеризующаяся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из болезней голосовых складок и гортани, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

21. Готовая лекарственная форма по п. 17, характеризующаяся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, аденовируса, метапневмовируса, коронавируса, вируса Коксаки, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

22. Готовая лекарственная форма по п. 17 в виде таблетки, капсулы, гранул или порошка.

23. Готовая лекарственная форма по п. 22 в виде таблетки, где таблетка покрыта пленочной оболочкой.

24. Готовая лекарственная форма по п. 23, где пленочная оболочка составляет от 1 до 10 масс%.

25. Применение фармацевтической композиции по п. 1-11 или готовой лекарственной формы по пп. 17 для лечения и/или профилактики заболеваний верхних дыхательных путей.

26. Применение по п. 25, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции COVID-19.

27. Применение по п. 26, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из ринита, синусита, риносинусита, фарингита, назофарингита, тонзиллита, вазомоторного и аллергического ринита, бронхита, бронхиолита, пневмонии.

28. Применение по п. 25, характеризующееся тем, что заболевания выбраны из группы, состоящей из болезней голосовых складок и гортани, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза.

29. Применение по п. 25, характеризующееся тем, что заболевания вызваны вирусом, выбранным из группы, состоящей из риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, вируса гриппа, аденовируса, метапневмовируса, коронавируса, вируса Коксаки, энтеровируса, ротавируса, вируса герпеса.

30. Применение фармацевтической композиции по пп. 1-11 или готовой лекарственной формы по п. 17 для приготовления лекарственного средства по п. 12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2022/050392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see supplemental sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/45, 31/454, 47/02, 47/12, 47/26, 47/36, 9/14, 9/20, 9/28, 9/48, A61P 11/00, 31/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RU 2552929 C1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU "FARMINTERPRAISEZ") 10.06.2015, the abstract, the claims, table 1, compound 5, page 10, line 23- page 11, lines 5-28, pages 15-16, example 3	1-10,12,14-15,17 19-20,22-25,27- 28, 30
Y		11
X	RU 2562773 C2 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU "FARMINTERPRAISEZ") 10.09.2015, the claims, example 11, page 93, lines 40-48, page 94, lines 1-10, 13-14, page 95, lines 1-29	1-10,12-14,16-19 21-27,29-30
Y	WO 2011/151086 A1 (ASTELLAS DEUTSCHLAND GMBH et al.) 08.12.2011, point 1 of the claims, 10-13, 16, page 7, lines 31-32	11
Y	WO 03/074041 A1 (NOVARTIS AG) 12.09.2003, the claims	11
A	Tekhnologiiia lekarstvennykh form. Uchebnik v 2-kh tomakh. Tom 2, pod red. Ivanovoi L. A. Moscow, "Meditsina", 1991, pages 169-170	1-30
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 March 2023 (27.03.2023)		Date of mailing of the international search report 13 April 2023 (13.04.2023)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/45 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2022/050392

<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>A61K 31/45, 31/454, 47/02, 47/12, 47/26, 47/36, 9/14, 9/20, 9/28, 9/48, A61P 11/00, 31/12</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>PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS</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>X</td> <td>RU 2552929 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.06.2015, реферат, формула, таблица 1, соединение 5, страница 10, строка 23-страница 11, строки 5-28, страницы 15-16, пример 3</td> <td>1-10, 12, 14-15, 17, 19-20, 22-25, 27-28, 30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>RU 2562773 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.09.2015, формула, пример 11, страница 93, строки 40-48, страница 94, строки 1-10, 13-14, мраница 95, строки 1-29</td> <td>1-10, 12-14, 16-19, 21-27, 29-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2011/151086 A1 (ASTELLAS DEUTSCHLAND GMBH et al.) 08.12.2011, пункты 1, 10-13, 16 формулы, страница 7, строки 31-32</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 03/074041 A1 (NOVARTIS AG) 12.09.2003, формула</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х томах. Том 2, под ред. Ивановой Л. А. Москва, "Медицина", 1991, страницы 169-170</td> <td>1-30</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	RU 2552929 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.06.2015, реферат, формула, таблица 1, соединение 5, страница 10, строка 23-страница 11, строки 5-28, страницы 15-16, пример 3	1-10, 12, 14-15, 17, 19-20, 22-25, 27-28, 30	Y		11	X	RU 2562773 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.09.2015, формула, пример 11, страница 93, строки 40-48, страница 94, строки 1-10, 13-14, мраница 95, строки 1-29	1-10, 12-14, 16-19, 21-27, 29-30	Y	WO 2011/151086 A1 (ASTELLAS DEUTSCHLAND GMBH et al.) 08.12.2011, пункты 1, 10-13, 16 формулы, страница 7, строки 31-32	11	Y	WO 03/074041 A1 (NOVARTIS AG) 12.09.2003, формула	11	A	Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х томах. Том 2, под ред. Ивановой Л. А. Москва, "Медицина", 1991, страницы 169-170	1-30
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																					
X	RU 2552929 C1 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.06.2015, реферат, формула, таблица 1, соединение 5, страница 10, строка 23-страница 11, строки 5-28, страницы 15-16, пример 3	1-10, 12, 14-15, 17, 19-20, 22-25, 27-28, 30																					
Y		11																					
X	RU 2562773 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ") 10.09.2015, формула, пример 11, страница 93, строки 40-48, страница 94, строки 1-10, 13-14, мраница 95, строки 1-29	1-10, 12-14, 16-19, 21-27, 29-30																					
Y	WO 2011/151086 A1 (ASTELLAS DEUTSCHLAND GMBH et al.) 08.12.2011, пункты 1, 10-13, 16 формулы, страница 7, строки 31-32	11																					
Y	WO 03/074041 A1 (NOVARTIS AG) 12.09.2003, формула	11																					
A	Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х томах. Том 2, под ред. Ивановой Л. А. Москва, "Медицина", 1991, страницы 169-170	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 ссылочных 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>27 марта 2023 (27.03.2023)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>13 апреля 2023 (13.04.2023)</p>																					
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: Савченко К. Телефон № 8(495)531-64-81</p>																					

A61K 31/45 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)