(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201800465 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.06.21

(51) Int. Cl. ***A61K 9/22*** (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/718 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/58 (2017.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ВАРИАНТЫ)

(96) **2018/EA/0050 (BY) 2018.06.21**

(71) Заявитель:
ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ" (BY)

(72) Изобретатель:
Калиниченко Елена Николаевна, Лихачев Сергей Алексеевич, Буняк Анна Георгиевна (BY)

(74) Представитель:
Вашук Г.В. (BY)

(57) Изобретение относится к пероральному лекарственному средству для лечения аутоиммунных заболеваний, которое может быть использовано в психоневрологии для лечения рассеянного склероза. В соответствии с изобретением описывается лекарственное средство пролонгированного действия (ретардированное) на основе композиции, содержащей кладрибин и рибавирин, в виде кишечнорастворимой таблетки с покрытием. Также описывается способ лечения рассеянного склероза с использованием указанного лекарственного средства.

201800465 A1

201800465 A1

Лекарственное средство пролонгированного действия для лечения рассеянного склероза (варианты)

А 61 К 31/7056

Изобретение относится к фармакологии, в частности, к пероральному лекарственному средству для лечения аутоиммунных заболеваний, которое может быть использовано в психоневрологии для лечения рассеянного склероза, в частности, рассеянного склероза рецидивирующего (ремитирующего) или вторично-прогрессирующего течения.

Рассеянный склероз – это хроническое прогрессирующее (рецидивирующее или прогрессивно-рецидивирующее – в зависимости от типа течения) воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое клинически проявляется рассеянной органической неврологической симптоматикой, патоморфологически – очагами воспаления и демиелинизации с последующим образованием склеротических бляшек в белом веществе головного и/или спинного мозга. Главной задачей при терапии рассеянного склероза является достижение стойкой ремиссии. Основными принципами, на которых основана фармакотерапия рассеянного склероза, является направленность на снижение частоты обострений, выраженности неврологических симптомов, стабилизацию состояния больного, а также воздействие на патологический процесс для предупреждения возникновения дальнейших возможных обострений.

Для лечения рассеянного склероза традиционно применяются глюкокортикостероидные гормоны, оказывающие иммуносупрессивное, противовоспалительное и противоотечное действие и тем самым способствующие регрессу аутоиммунно-воспалительных изменений в мозге и снижению проницаемости гемато-энцефалического барьера (преднизолон, метилпреднизолон, солу-медрол, гидрокортизон, депо-медрол, дексаметазон и синтетический аналог адренокортикотропного гормона – синактен-депо) [1]. Следует отметить, что при проведении терапии с использованием глюкокортикостероидных гормонов положительный эффект лечения становится очевидным в кратчайшие сроки, а нежелательные эффекты, в частности подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение массы тела, язва желудка, остеопороз, психозы, проявляются несколько позднее [2].

Противовоспалительное действие иммуномодуляторов приводит к значительному сокращению числа обострений рассеянного склероза. Однако необратимый неврологический дефицит является следствием не воспалительных, а нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе. Поэтому наличие в спектре фармакологической активности лекарственного средства, предлагаемого для терапии рассеянного склероза, нейропротективных свойств является существенным преимуществом.

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому изобретению является иммуносупрессивная композиция, содержащая в качестве активных компонентов кладрибин (лейкладин®) и рибавирин, которая применяется при изготовлении лекарственного средства в форме лиофилизата. Для лиофилизированной лекарственной формы на основе композиции кладрибина и рибавирина показано иммуносупрессивное действие, которое реализуется

посредством ингибирования или частичного ограничения процесса активирования аутореактивных Т-лимфоцитов на модели Т-клеточного иммунного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа на мышах-гибридах в условиях его внутрижелудочного (в/ж) применения [3].

В сравнении с парентеральным энтеральный путь введения фармакологических средств является более предпочтительным по ряду причин и, прежде всего, ввиду простоты соблюдения пациентом режима приема, снижения стоимости терапии, включающей затраты на медицинское обслуживание. Кроме того, установлено, что наблюдаемые у пациентов с хроническим прогрессирующим рассеянным склерозом побочные эффекты при пероральном приеме кладрибина являются менее выраженными, чем зарегистрированные в условиях назначения внутривенных (в/в) инфузий кладрибина [4].

Ограничением к использованию кладрибина, в том числе в составе сочетанной терапии в условиях введения *per os*, является его низкая биодоступность [5], составляющая около 37-51 % [6], что обусловлено, прежде всего, низкой стабильностью кладрибина в условиях кислой среды желудка (в норме базальный уровень секреции pH в теле желудка соответствует 1,5-2,0). Кладрибин стабилен при щелочной и нейтральной среде в диапазоне температур 37-80 °C; в кислой среде он разрушается даже при температуре в пределах физиологической нормы. При 37 °C и pH = 2 через 6 ч только в растворе определяется 13 % кладрибина, при pH = 1 после 2 ч – менее 2 % кладрибина [7].

Известная композиция оказывает влияние на клеточный иммунный ответ экспериментальных животных. Вместе с тем, следует отметить, что в патогенезе рассеянного склероза важную роль играют не только клеточные, но и гуморальные факторы иммунитета [8]. Поэтому для того, чтобы сделать вывод о возможности отнесения биологически активного вещества или комбинаций на его основе к иммунотропным средствам, эффективным при рассеянном склерозе, следует оценить в первую очередь наличие специфической фармакологической активности в условиях моделирования конкретного патологического состояния на доклиническом этапе исследования с использованием оптимальных тест-систем, а также подтвердить воспроизводимость полученных результатов в условиях клинического использования.

Задачей заявляемого изобретения является разработка лекарственного средства для лечения рассеянного склероза, предусматривающего пероральное введение комбинации кладрибина и рибавирина, которое обеспечивает выраженную терапевтическую эффективность при лечении рассеянного склероза при снижении проявления нежелательных эффектов и/или снижении степени тяжести нежелательных эффектов.

Техническим результатом заявляемого изобретения, который может быть достигнут при его осуществлении, является создание лекарственного средства, обладающего высокой нейропротективной активностью и эффективного при лечении рассеянного склероза.

В соответствии с изобретением описываются варианты лекарственного средства пролонгированного действия для лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза.

Заявляемое лекарственное средство пролонгированного действия для лечения рассеянного склероза в виде кишечнорастворимой таблетки с покрытием имеет следующий состав, в мг/таб.:

состав таблетки-ядра:	
кладрибин	0,75-1,15
рибавирин	75,0-115,0
лактоза моногидрат	62,7-69,3
магния стеарат	1,9-2,1
поливинилпирролидон (повидон)	5,13-5,67
сахар-песок	8,17-9,03
крахмал кукурузный	до 231,0 мг
состав покрытия:	
метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)	3-12
пропиленгликоль	0,8-1,8
титана диоксид	0,1-0,4
тальк	0,9-1,3

Вариант заявляемого лекарственного средства пролонгированного действия для лечения рассеянного склероза в виде кишечнорастворимой таблетки с покрытием имеет следующий состав, в мг/таб.:

состав таблетки-ядра:	
кладрибин	0,75-1,15
рибавирин	75,0-115,0
лактоза моногидрат	62,7-69,3
магния стеарат	1,9-2,1
поливинилпирролидон (повидон)	5,13-5,67
сахар-песок	8,17-9,03
крахмал кукурузный	до 231,0 мг
покрытие:	
Acryl-EZE 93A18597 White (Colorcon ®)	10-20.

Еще одним объектом изобретения является способ лечения рассеянного склероза, включающий введение вышеуказанного лекарственного средства. Лекарственное средство принимают внутрь в течение 7 последовательных дней с последующим перерывом в течение 28 дней (35-дневный терапевтический цикл) на протяжении 4-х циклов. Суточная дозировка таблеток принимается в несколько приемов (2-4 приема) на протяжении дня.

В предпочтительном варианте осуществления указанного способа лечение проводят в отношении рецидивно-ремиттирующей и вторично-прогредиентной формы рассеянного склероза. При рецидивно-ремиттирующей и вторично прогрессирующей формах рассеянного склероза лекарственное средство применяют в дозах 44,1875 мг и 88,375 мг суммарного содержания действующих веществ в таблетке на 1 кг массы тела на цикл, соответственно.

Заявляемое лекарственное средство, выполненное в виде кишечнорастворимых таблеток и предлагаемое для лечения рассеянного склероза, отличается высокой

биодоступностью и доказанной нейропротективной активностью на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), что указывает на его корригирующее влияние на неврологический компонент рассеянного склероза. Преимущество заявляемой комбинированной лекарственной формы заключается в том, что лечебная эффективность и токсикологическая безопасность активных ингредиентов значительно изменяется в положительную сторону по сравнению с монопрепаратом.

Всасывание кладрибина происходит главным образом с участием нуклеозидного транспортера (ENT1) тонкого кишечника [9], тогда как абсорбция рибавирина обеспечивается пуриновым (CNT2) [10] и ENT1 транспортерами кишечника [9]. С учетом этих данных, использование систем доставки, обеспечивающих поступление активных компонентов описанной комбинации непосредственно в тонкий кишечник, способствует повышению их биодоступности и позволяет снизить вводимые дозы фармакологически активных веществ.

Покрытие кишечнорастворимыми оболочками позволило создать лекарственные формы пролонгированного действия (ретардированные) с отсроченным высвобождением активных компонентов. Обладая алкалифильными свойствами, покрытие обеспечивает прохождение таблетки через кислую среду желудка в неизменном состоянии, а после его солюбилизации – высвобождение активных компонентов в кишечнике. Этот подход позволил использовать активные компоненты в более низких дозах, что в свою очередь сопряжено со снижением проявления токсических эффектов препарата.

Заявляемое лекарственное средство позволяет снизить частоту обострений и выраженность неврологических симптомов, добиться стабилизации состояния больного, при этом оно воздействует на этиопатологический компонент заболевания, способствуя предупреждению возникновения возможных обострений. Использование специальных систем доставки действующих веществ лекарственного средства позволяет повысить их биодоступность в условиях перорального введения.

Наиболее релевантной моделью рассеянного склероза на лабораторных животных является модель экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) [11, 12], позволяющая изучать потенциальное нейропротективное действие фармакологических веществ и лекарственных средств. ЭАЭ имеет сходные с рассеянным склерозом клинические и патогенетические проявления. Болезнь проявляется у лабораторного животного параличом одной из задних конечностей и сопровождается смешанной периваскулярной инфильтрацией лимфоцитов и макрофагов в головном и спинном мозге [11]. Наиболее подходящим объектом для моделирования ЭАЭ являются морские свинки.

Клинические испытания лекарственного средства являются необходимым этапом разработки любого нового препарата или расширения показаний для применения уже известного лекарственного средства. Выявленные фармакологические эффекты, полученные на экспериментальных моделях с использованием животных, должны быть подтверждены в рамках контролируемых клинических испытаний, которые являются наиболее научно обоснованным способом получения достоверных результатов. В настоящее время

предпочтение отдается такому дизайну клинического испытания лекарственных средств, при котором обеспечивается получение наиболее достоверных данных, к примеру, при проведении проспективных контролируемых сравнительных рандомизированных и, желательно, двойных слепых исследований.

Терапевтическая эффективность заявляемого средства подтверждена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом, мультицентровом клиническом испытании I-II фазы с участием 65 пациентов с клинически установленным диагнозом рассеянного склероза, рецидивирующего (ремиттирующего) или вторично-прогрессирующего течения. Заявляемое лекарственное средство является комбинированным препаратом, оказывающим сочетанное иммуномодулирующее и противовирусное действие, позволяет качественно провести контролируемое лечение и уменьшить медикаментозную нагрузку на больного.

Активными веществами заявляемой лекарственной формы, получившей название «Лейковир®», являются кладрибин и рибавирин, которые определяют фармакодинамические процессы лекарственного средства. Установлено, что оба действующих вещества влияют синергетически как антипролиферативные агенты прежде всего на гемопоэтические клетки, включая лимфоциты; проявляют иммуносупрессивный эффект в отношении Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, угнетают функциональную активность активированных Т-клеток, воспалительные и аутоиммунные процессы в организме, влияют на экспрессию регуляторных и воспалительных цитокинов и хемокинов. Активные вещества имеют также существенные фармакодинамические различия, которые, видимо, играют важную роль в формировании механизмов полезного действия лекарственного средства при рассеянном склерозе.

Ниже приведенные примеры иллюстрируют заявляемое изобретение, но не ограничивают его.

Пример 1. Получение лекарственного средства в виде таблетки с кишечнорастворимым покрытием.

Взвешивают рассчитанные количества ингредиентов для приготовления смеси для таблетирования (кладрибин - 10,0 г; рибавирин - 1000,0 г; лактоза моногидрат - 660,0 г; магния стеарат - 20,0 г; повидон - 50,4 г; сахар-песок - 80,6 г; крахмал кукурузный – 379 г), просеивают, при просеивании контролируют гранулометрический состав. Отмеривают необходимое количество спирта, воды и готовят раствор увлажнителя на основе кладрибина и повидона, контролируя полноту их растворения. Взвешенные и просеянные компоненты: рибавирин, лактозу моногидрат, сахар белый и часть крахмала кукурузного помещают в емкость высокоскоростного смесителя-гранулятора, смешивают и постепенно при смешивании добавляют раствор увлажнителя. Увлажненную смесь продолжают перемешивать для получения влажной сгранулированной массы. Полученный влажный гранулят калибруют и сушат в до остаточной влажности 1-3%. Высушенный гранулят помещают в ёмкость смесителя-гранулятора, добавляют магния стеарат, оставшуюся часть крахмала кукурузного и опудривают.

Смесь для таблетирования загружают в бункер таблеточного пресса и таблетируют в автоматическом режиме. На следующей стадии технологического процесса осуществляют приготовление смеси для покрытия таблеток-ядер пленочной оболочкой. Необходимые компоненты (метакриловой кислоты и этилэкилата сополимер (1:1), пропиленгликоль, титана диоксид, тальк, вода очищенная) взвешивают, отмеривают и смешивают до получения однородной суспензии.

Полученные таблетки-ядра помещают в барабан автоматической системы для нанесения покрытий и осуществляют процесс нанесения оболочки. Покрытие оболочкой осуществляется до тех пор, пока разница между первоначальным и текущим значением средней массы выборки 20 таблеток не составит 10 мг. При достижении массы оболочки 10 мг процесс покрытия таблеток-ядер останавливают и досушивают. Затем производят фасовку и упаковку покрытых оболочкой таблеток.

Пример 2. Получение лекарственного средства в виде таблетки с кишечнорастворимым покрытием (вариант).

Вариант заявленного лекарственного средства получают в условиях примера 1. В качестве состава покрытия используют готовую смесь для покрытия Acryl-EZE 93A18597 White (Colorcon®), содержащую метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) тип А; тальк; титана диоксид; кремния диоксид коллоидный безводный; натрия бикарбонат; натрия лаурилсульфат.

Пример 3. Изучение фармакокинетики заявляемого лекарственного средства в виде таблеток кишечнорастворимых с использованием однокамерной фармакокинетической модели.

В связи с отсутствием на фармацевтическом рынке лекарственной формы – оригинала и соответствующих литературных данных, фармакокинетические параметры заявляемого лекарственного средства «Лейковир®» в виде таблеток кишечнорастворимых в условиях энтерального введения сравнивали с таковыми для комбинации активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) кладрибина и рибавирина (далее – комбинация АФИ), входящих в состав лекарственного средства «Лейковир®», и вводимых парентерально.

Таким образом, фармакокинетика оральной лекарственной формы «Лейковир®», вводимой внутрь (внутриглоточно, на корень языка экспериментального животного), сравнивается с фармакокинетикой комбинации АФИ, но применяемой подкожно.

В экспериментах использовали половозрелых кроликов-самцов шиншилл массой 2,5-3 кг. Части животных (n = 6) однократно вводили заявляемое лекарственное средство в дозе 150 мг/кг (в пересчете на содержание активных компонентов), остальным (n = 6) – комбинацию активных компонентов в той же дозе. Каждые 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 10 ч после введения образцов с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание действующих веществ в плазме крови. Забор крови осуществляли из краевой вены уха животного.

Результаты изучения фармакокинетики кладрибина и рибавирина в составе заявляемого лекарственного средства «Лейковир®» и комбинации АФИ представлены в таблице 1.

Из представленных данных видно, что кинетика всасывания кладрибина при введении лекарственного средства в виде таблеток в дозе 150 мг/кг орально характеризуется длинным периодом полуабсорбции ($t_{½a}$ =49,5 ч), который, несомненно, обусловлен очень малой величиной константы его абсорбции (k_a = 0,014 $ч^{-1}$). После применения таблеток C_{max} лейкладина составляет 6 мкг/мл, C_o достигает величины 276,4 мкг/мл. Следовательно, фармакокинетические параметры и константа абсорбции кладрибина при введении оральной лекарственной формы «Лейковир®» характеризуют резкое замедление всасывания и поглощения действующего вещества по сравнению с абсорбцией его при введении комбинации подкожно.

Биодоступность кладрибина из оральной лекарственной формы «Лейковир®», рассчитанная по величине AUC препаратов составляет 70%. Поскольку биодоступность кладрибина при введении подкожно выше, чем при внутрисосудистом введении, и составляет 100% от введенной дозы [13, 14], очевидно, что биодоступность кладрибина из оральной лекарственной формы «Лейковир®» весьма высокая.

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры кладрибина и рибавирина в составе заявляемого лекарственного средства «Лейковир®» и комбинации АФИ.

Показатели	Лекарственное средство «Лейковир®»	Комбинация АФИ
1	2	3
кладрибин		
абсорбции	k_a = 0,014 $ч^{-1}$	k_a = 1,5 $ч^{-1}$
	$t_{½\alpha}$ = 49,5 ч	$t_{½a}$ = 0,46 ч
	C_{max} = 6,0 мкг/мл	C_{max} = 19,0 мкг/мл
	C_0 = 276,4 мкг/мл	C_0 = 3,2 мкг/мл
распределения и накопления	V_d = 0,54 л/кг	V_d = 46,7 л/кг
	V_{ss} = 9,93 л/кг	V_{ss} = 7,8 л/кг
	AUC = 30,7 мкг·ч/мл	AUC = 43,9 мкг·ч/мл
элиминации	k_e = 1,11 $ч^{-1}$	k_e = 0,63 $ч^{-1}$
	$t_{½e}$ = 0,62 ч	$t_{½e}$ = 1,11 ч
	Cl = 4,89 мл/ч	Cl = 3,42 мл/ч
	MRT = 2,03 ч	MRT = 2,3 ч
биодоступность кладрибина (f) в составе заявляемого средства «Лейковир®» – 70 %		
1	2	3
Рибавирин		
абсорбции	k_a = 0,972 $ч^{-1}$	k_a = 8,99 $ч^{-1}$
	$t_{½a}$ = 0,713 ч	$t_{½a}$ = 0,077 ч
	C_{max} = 75,5 мкг/мл	C_{max} = 209,8 мкг/мл
	C_0 = 115,6 мкг/мл	C_0 = 172,37 мкг/мл

распределения и накопления	V_d = 1,298 л/кг	V_d = 0,870 л/кг
	V_{ss} = 1,635 л/кг	V_{ss} = 1,138 л/кг
	AUC = 504,24 мкг·ч/мл	AUC = 1275,13 мкг·ч/мл
элиминации	k_e = 0,213 $ч^{-1}$	k_e = 0,105 $ч^{-1}$
	$t_{½e}$ = 3,25 ч	$t_{½e}$ = 6,6 ч
	Cl = 0,300 мл/ч	Cl = 0,118 мл/ч
	MRT = 5,45 ч	MRT = 9,64 ч
биодоступность рибавирина (f) в составе заявляемого лекарственного средства «Лейковир®» – 40 %		

Примечание: k_a – константа скорости абсорбции; $t_{½\alpha}$ – период полуабсорбции; C_{max} – максимальная концентрация; C_0 – кажущаяся начальная концентрация; V_d – кажущийся объем распределения; V_{ss} – стационарный объем распределения; AUC – площадь под фармакокинетичекой кривой; k_e – константа скорости элиминации; $t_{½e}$ – период полуэлиминации; Cl – общий клиренс; MRT – среднее время удержания; f – биодоступность.

Кинетика всасывания рибавирина при введении таблеток «Лейковир®» имеет более длинный период полуабсорбции ($t_{½a}$ = 0,71 ч) и почти на порядок меньшую величину константы абсорбции (k_a равны 0,972 $ч^{-1}$ и 8,99 $ч^{-1}$ соответственно). При этом C_{max} рибавирина составляет 75,5 мкг/мл, а C_0 достигает величины 115.6 мкг/мл. Следовательно, происходит замедление всасывания и поглощения рибавирина по сравнению с тем же процессом после подкожного введения комбинации АФИ. Начальная действующая концентрация рибавирина и C_{max} после введения оральной лекарственной формы «Лейковир®» существенно ниже по сравнению с теми же величинами препарата сравнения.

Пример 4. Нейропротективное действие заявляемого лекарственного средства в виде таблеток кишечнорастворимых на модели ЭАЭ.

Моделирование патологического состояния проводили посредством внутрикожной инокуляции энцефалитогенной смеси экспериментальным животным. В экспериментах использовали половозрелых морских свинок-самцов массой 250-350 г.

Энцефалитогенную смесь, содержащую 100 мг гомогената ткани гомологичного спинного мозга, 0,1 мл изотонического раствора NaCl и 0,15 мл полного адъюванта Фрейнда (содержание сухих, убитых нагреванием *M. tuberculosis* – 5 мг/мл), вводили однократно в подушку правой задней лапы из расчета 5 мкг/особь.

На протяжении 7 последовательных дней морским свинкам, сенсибилизированным энцефалитогенной смесью, контрольной группы 1 (n = 15) в/ж вводили плацебо («нелеченные» животные); основной группы 2 (n = 15) – заявляемое лекарственное средство в дозе 70,5 мг/кг, при этом 1-е введение осуществляли одновременно с инъекцией ЭАЭ-индуцирующей смеси (режим 1); опытной группы 3 (n = 15) – заявляемое лекарственное средство в той же дозе, при этом 1-е введение осуществляли при проявлении первых симптомов ЭАЭ (в среднем 15,2±0,8 сут), т.е. после сенсибилизации морских свинок (режим 2).

Клиническая картина развития и течения ЭАЭ проявлялась постепенно, начиная с вялости животных, нарушения координации движения до парезов, нарушения функций органов малого таза, параличей у части животных и гибели. Показателями развития, течения и тяжести клинической картины ЭАЭ являлись изменение общего состояния и поведения животных, динамика их массы тела, наличие нарушений функций органов малого таза, выраженность неврологических симптомов, длительность инкубационного (латентного) периода (ЛП) проявления симптомов ЭАЭ.

Клинико-неврологическая оценка тяжести развития ЭАЭ у животных проводилась согласно 6-балльной системе международных критериев (0-5), где 0 – отсутствие изменений; 1 – слабые изменения; 2 – легкая форма ЭАЭ; 3 – изменения средней тяжести; 4 – тяжелые изменения; 5 – тяжелая форма ЭАЭ с летальным исходом, после чего рассчитывали энцефалолитический индекс (ЭИ) посредством суммирования баллов.

При определении уровня статистической значимости различий в вариационных рядах здесь и далее использовали методы непараметрической и непараметрической статистики. Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2, а также точного критерия Фишера. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представляли в виде $X \pm S_x$. Статистическую обработку данных проводили с применением программного обеспечения Statistica 6.0, Biostat 4.03.

Клиническая картина ЭАЭ у лабораторных животных контрольной группы характеризовалась ранним появлением первых симптомов, неуклонным прогрессированием заболевания, проявляющимся нарастанием симптоматики, что привело к гибели большинства (86,7 %) «нелеченных» животных (таблица 2). При этом отмечали общую вялость, нарушение координации движений, парезы и параличи сфинктеров, параличи задних конечностей, нарушения функции органов малого таза (недержание мочи, кала).

Таблица 2 – Нейропротективная активность заявляемого лекарственного средства (70,5 мг/кг, в/ж, субхронически) на модели ЭАЭ у морских свинок

Группа, режим введения, n	ЛП, сут	Доля животных с ЭАЭ, %	Доля животных с летальным исходом, %
Группа 1 – активный контроль (n = 15)	15,2±0,8	100 (15/15)	86,7 (13/15)
Группа 2 – заявляемое лекарственное средство, режим 1 (n = 15)	20,0±1,5 °	40,0 * (6/15)	20,0 * (3/15)
Группа 3 – заявляемое лекарственное средство, режим 2 (n = 15)	16,9±1,5	93,3 (14/15)	53,3 (8/15)

Примечание: здесь и далее n – количество животных в группе; * – различия статистически значимы в сравнении с контролем, критерий χ^2 с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Фишера $p<0,05$; ° – то же, t-критерий Стьюдента.

Применение заявляемого лекарственного средства, начиная со дня индукции ЭАЭ (режим 1), способствовало статистически значимому изменению клинической картины у «заболевших» особей, регрессу неврологической симптоматики. Так, у особей группы 2 значения ЛП развития ЭАЭ были достоверно выше таковых в контроле (таблица 2). ЭАЭ различной степени тяжести диагностирован лишь у 40,0 % животных группы 2, тогда как в контрольной группе проявления патологии, преимущественно в тяжелой форме, были у всех особей (100,0 %, таблица 2). Начиная с 13-х суток от момента индукции патологии и до конца периода наблюдения, значения показателя тяжести течения ЭАЭ (ЭИ) у животных, которым применяли заявляемое лекарственное средство в режиме 1, были ниже в 3,0-6,5 раза, чем контроле (таблица 3).

Кроме того, следует отметить, что у животных с ЭАЭ на фоне применения лекарственного средства выявлен достоверно более низкий уровень летальности (20,0 %) в сравнении с таковым в контроле (таблица 2).

Таблица 3 – Влияние заявляемого лекарственного средства (70,5 мг/кг, в/ж, субхронически) на тяжесть клинических проявлений ЭАЭ у морских свинок

Группа, n, режим введения	Энцефалолитический индекс (ЭИ), рассчитанный в различные периоды после индукции ЭАЭ					
	13 сут	18 сут	22 сут	27 сут	30 сут	35 сут
Группа 1 – активный контроль (n = 15)	0,1	1,3	3,0	4,0	4,2	4,3
Группа 2 – заявляемое лекарственное средство, режим 1 (n = 15)	0	0,2	0,6	1,3	1,4	1,4
Группа 3 – заявляемое лекарственное средство, режим 2 (n = 15)	0,3	0,9	1,3	2,3	2,4	2,5

Введение заявляемого лекарственного средства, начиная со дня проявления первых симптомов ЭАЭ (режим 2), не оказывало существенного влияния на длительность инкубационного периода заболевания, кроме того, значения показателя доли животных с ЭАЭ в группах 1 и 3 были сопоставимы (таблица 2). Вместе с тем, использование заявляемого лекарственного средства несколько смягчало течение ЭАЭ, о чем свидетельствуют величины ЭИ, которые, начиная с 18-х суток от момента индукции

патологии и до конца периода наблюдения, были ниже в 1,4-2,3 раз, чем в контроле (таблица 3).

Существенные различия между результатами, полученными в опытных и контрольной группах, свидетельствует о выраженной нейропротективной активности заявляемого лекарственного средства при моделировании аутоиммунного энцефаломиелита у лабораторных животных.

Таким образом, в ходе исследования эффективности комбинированного лекарственного средства на экспериментальной модели, воспроизводящей течение рассеянного склероза, показано, что наиболее целесообразным является режим использования препарата до развития симптомов моделируемой патологии (введение в фазу сенсибилизации), что соответствует современным принципам иммунофармакологии.

Заявленное лекарственное средство может быть эффективным при лечении рассеянного склероза у человека.

Пример 5. Терапевтическая эффективность заявляемого лекарственного средства в виде таблеток кишечнорастворимых в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого, мультицентрового клинического испытания I-II фазы.

В исследовании принимали участие 65 добровольцев – взрослых пациентов (в возрасте 18-50 лет) обоего пола с клинически установленным диагнозом рассеянного склероза, рецидивирующего (ремитирующего) или вторично-прогрессирующего течения в режиме стационарного наблюдения и последующих амбулаторных визитов.

Добровольцы были рандомизированы на группы: больные группы 1 (n = 34) получали плацебо, группы 2 (n = 31) – заявляемое лекарственное средство. Курс лечения состоял из 4-х циклов с интервалами продолжительностью 28 дней. Образцы применяли пациентам внутрь (во время приема пищи или сразу после еды) ежедневно в течение 7 последовательных дней в курсовых дозах 44,1875 и 88,375 мг (в пересчете на содержание активных компонентов) при рецидивно-ремиттирующей и вторично прогрессирующей форме рассеянного склероза, соответственно. Пациентам были даны указания о недопустимости разжевывания таблетки или иного нарушения целостности кишечнорастворимой оболочки таблетки.

Для оценки эффективности терапии рассеянного склероза регистрировали частоту возникновения рецидивов (обострений) у пациентов, количество «активных» очагов демиелинизации по данным магнитно-резонансной терапии (МРТ).

Проводили сравнение данных указанных измерений до начала лечения (исходный уровень) и после окончания терапии (спустя 56 недель после начала лечения). В анализ эффективности включали всех рандомизированных пациентов, которые получали терапию испытуемым лекарственным средством хотя бы в течение 1 полного цикла.

Нейровизуализационные исследования проводили с использованием МРТ головного мозга, при этом для контрастного усиления в/в вводили неионное парамагнитное контрастное средство омнискан. Используемый для контрастного усиления препарат проникает через гемато-энцефалический барьер (при патологических состояниях) и избирательно накапливается в «активных» очагах, обеспечивая лучшее изображение

патологии и поражений с патологической васкуляризацией в головном мозге. При рассеянном склерозе выявляются множественные разнообразных размеров и форм очаги в различных отделах вещества головного и спинного мозга [1]. Применение МРТ с контрастированием позволяет объективизировать активность патологического процесса, особенно при использовании этого метода в динамике у одного и того же больного.

С момента начала терапии и в последующие 56 недель у 14 из 65 включенных в испытание пациентов зарегистрированы обострения основного заболевания, определяемые как появление значимого нового клинического признака (симптома) или значимое клиническое ухудшение уже имеющегося признака (симптома), сохраняющееся на протяжении не менее 24 ч: у 4 из 31 (12,9 %) пациента, принимавшего заявляемое лекарственное средство, и у 10 из 34 (29,4 %) больных, получавших плацебо. При этом на фоне приема заявляемого лекарственного средства рецидивы встречались только у пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой рассеянного склероза (таблица 4). У больных с вторично-прогрессирующей формой рассеянного склероза прием заявляемого лекарственного средства способствовал снижению частоты рецидивов в сравнении с контролем (тенденция, p = 0,059).

Таблица 4 – Влияние заявляемого лекарственного средства, применяемого для терапии рассеянного склероза на частоту рецидивов

Группа, вводимый образец, n	Доля пациентов с рецидивом рассеянного склероза		
	РР, %	ВП, %	РР и ВП, %
Группа 1 плацебо, n = 34	26,7 (4/15)	31,6 (6/19)	29,4 (10/34)
Группа 2, заявляемое лекарственное средство, n = 31	21,1 (4/19)	0,0 (0/12)	12,9 (4/31)

Примечание: РР – рецидивно-ремитирующая форма рассеянного склероза; ВП – вторично-прогрессирующая форма рассеянного склероза.

До начала применения терапии у пациентов экспериментальных групп 1 и 2 количество очагов демиелинизации, накапливающих контрастный препарат, было сопоставимым (40 и 49, соответственно), что свидетельствует об активности патологического процесса у больных обеих групп. Спустя 56 недель после начала использования плацебо у больных с рассеянным склерозом количество «активных» очагов существенно не отличалось от исходных значений (таблица 5). В те же сроки у пациентов на фоне использования заявляемого лекарственного средства количество «активных» очагов демиелинизации снизилось и зарегистрировано только у 2 из 31 пациента (таблица 5). При этом у 1 из указанных субъектов исследования, как в начале, так и в конце исследования

выявлен 1 «активный» очаг, а у 2 пациента количество очагов, накапливающих контрастный препарат, снизилось с 9 до 1.

Анализ нейровизуализационных параметров по данным МРТ головного мозга после приема заявляемого лекарственного средства выявил стабилизацию процесса и отсутствие новых «активных» очагов демиелинизации. Полученные данные указывают на способность заявляемого лекарственного средства восстанавливать нарушенные неврологические функции у больных с разными формами развития рассеянного склероза.

Таблица 5 – Динамика «активных» очагов демиелинизации по данным МРТ с введением контрастного препарата у пациентов с рассеянным склерозом до и после терапии заявляемым лекарственным средством.

Группа, вводимый образец, n	Количество «активных» очагов в головном мозге	
	до проведения терапии	после терапии
Группа 1 плацебо, n = 34	40	41
Группа 2, заявляемое лекарственное средство, n = 31	49	2

Таким образом, применение заявляемого лекарственного средства в виде кишечнорастворимых таблеток при рецидивно-ремиттирующей форме рассеянного склероза в дозе 44,1875 мг суммарного содержания действующих веществ в таблетке на 1 кг массы тела и при вторично прогрессирующей форме рассеянного склероза в дозе 88,375 мг суммарного содержания действующих веществ в таблетке на 1кг массы тела 7-дневными циклами с интервалом в 28 дней на протяжении 4 курсов позволило достоверно повысить степень восстановления нарушенных неврологических функций у больных с разной тяжестью и вариантом развития заболевания.

Пример 6. Токсическая безопасность заявляемого лекарственного средства.

Анализ сравнения результатов по токсической безопасности в ходе лечения пациентов с рассеянным склерозом заявляемым лекарственным средством в виде таблеток кишечнорастворимых и зарегистрированным лекарственным средством «Лейкладин® 0,1 % для инъекций» показал следующее.

В случае лекарственного средства «Лейкладин® 0,1 % для инъекций» (внутривенное введение кладрибина в дозе 0.5 мг/кг массы тела в течение курса, суммарная курсовая доза – 2.5 мг/кг) отмечены: анемия 1 ст. – 20.93%, 2 ст. – 2.3%; лимфопения 1 ст. – 20.93%, 2 ст. – 11.63%; тромбоцитопения 1 ст. – 13.95%.

В случае заявляемого лекарственного средства (таблетки кишечнорастворимые для приема внутрь, суммарная курсовая доза – 3.5 мг/кг) выявлены: анемия – 0%, лимфопения 1 ст. – 12.9%, тромбоцитопения – 0%.

Это свидетельствует, что заявляемая пероральная лекарственная форма проявляет низкую гематотоксичность по сравнению с лейкладином для инъекций.

Более того, сравнительный анализ данных из работы Giovannoni по лекарственному средству кладрибин [15] и заявляемого лекарственного средства показал, что предлагаемый инновационный препарат в виде таблеток кишечнорастворимых, содержащий в своем составе кладрибин и рибовирин, в разы менее токсичен. Так, в случае лекарственного средства кладрибин (Производитель, Merck KGaA) при сравнимой курсовой дозе отмечена лимфопения 1 ст. – 26,3%; 2 ст. – 37.7%; 3 ст. – 24,9%; 4 ст. – 0,7% и только 10,2% пациентов - с 0 степенью. Показаны и другие изменения в формуле крови (гемаглобин, нейрофилы, тромбоциты) со степенью токсичности от 1 до 4. Кроме того, лечение кладрибином в таблетках было связано с повышенным риском развития опоясывающего герпеса [16], что говорит о снижении иммунной защиты организма.

Заявляемое лекарственное средство представляет собой таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и имеет отличительный фармакокинетический профиль от кладрибина в таблетках без оболочки, что благоприятно влияет на снижение токсичности.

Модельная фармакокинетика заявляемого лекарственного средства в виде таблеток кишечнорастворимых для приема внутрь характеризуется рельефным замедлением всасывания кладрибина и постепенным достижением C_{max} = 6000 нг/мл без острого пика, высокой степенью накопления активного вещества в организме (AUC = 30920 нг×ч/мл) при биодоступности таблеток 70%, что свидетельствует о новой лекарственной форме пролонгированного действия. За относительно короткий период времени ($T_{1/2}$=0,62 ч) концентрация кладрибина а в плазме крови снижается на 50%. Этот период для заявляемого лекарственного средства почти в 2 раза короче, чем у комбинации АФИ без формирования таблеточной массы.

Общий клиренс кладрибина из заявляемого средства увеличивается в 1,4 раза, а среднее время существования молекулы активного вещества в организме практически не изменяется (2.03 и 2.3 ч).

Фармакокинетические данные свидетельствуют о взаимодействии кладрибина и рибавирина в составе заявляемого лекарственного средства в виде таблеток на этапах всасывания, распределения и выведения. Взаимодействие не препятствует созданию в плазме крови эффективной концентрации и способствует изменению характера распределения активных веществ в организме и скорости элиминации веществ в сторону оптимизации процессов, что подтверждено клиническими испытаниями.

По данным клинической фармакокинетики таблеток кладрибина [16] после приема внутрь пациентом происходит быстрое всасывание. Cmax в плазме крови составляет 22-29 нг/мл и достигается за 0,5-1,5 часа. AUC = 80-101 нг×ч/мл.

Относительная биодоступность около 40% [16].

Объем распределения кладрибина большой. Vd составляет 482±185 л, а внутриклеточная концентрация препарата в несколько сот раз превышает соответствующую концентрацию в плазме крови.

Период полувыведения кладрибина около 23 часов.

Почечный клиренс (23,1 л/ч) и внепочечный (22,7 л/ч) равнозначны.

Скорость всасывания кладрибина в таблетках – свидетельство того, что препарат всасывается преимущественно в желудке, а жидкие секреты желудка влияют на токсичность кладрибина в сторону ее увеличения. Кладрибин в пероральных таблетках быстро всасывается, но медленно выводится из организма, а избыточно накопившееся количество активных метаболитов в клетках способствует не только повышению терапевтической эффективности, но и развитию многочисленных токсических побочных эффектов [16].

Снижение токсического действия заявляемого лекарственного средства более чем в 10 раз по сравнению с токсичностью кладрибина свидетельствует о весомом преимуществе разработанной лекарственной формы.

Наличие противовирусной активности у заявляемого лекарственного средства имеет важное значение в терапии рассеянного склероза в связи с несомненной ролью вирусных инфекций в возникновении и развитии заболевания.

Возможность использования более удобного пути применения по сравнению с внутривенным введением имеет немаловажное значение.

Заявляемое лекарственное средство в виде таблеток кишечнорастворимых может быть рекомендовано для применения в клинической практике в качестве средства с нейропротективными свойствами для комплексной терапии рецидивно-ремиттирующей и вторично-прогрессирующей форм рассеянного склероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / Лихачев С.А., Войтов В.В, Ващилин, В.В, Ситник Г.Д. // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2009. – № 1. – С. 18-31.

2. Общие принципы системной глюкокортикоидной терапии / А.В. Литвиненко // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 1. – С. 60-64.

3. Патент Республики Беларусь №15534 на изобретение «Иммуносупрессивная композиция»: опубл. 28.02.2012 (прототип).

4. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis / Sipe et al. // Lancet. – 1994. – № 344. – P. 9-13.

5. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration / J. Liliemark, F. Albertioni, M. Hassan, G. Juliusson // Journal of clinical oncology. –1992. – Vol. 10, № 10. – P. 1514-1518.

6. The clinical pharmacokinetics of cladribine / J. Liliemark // Clin. Pharmacokinet. – 1997. – Vol. 32, № 2. – P. 120-131.

7. Stability of 2-chloro-2'-deoxyadenosine at various pH and temperature / A. Tarasiuk, J. Skierski, Z. Kazimierczuk // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. – 1994. – Vol. 42, № 1. – P. 13–15.

8. Воронина, Т.А. Методические указания по изучению иммунотропной активности фармакологических веществ / Р.М. Хаитов, И.С. Гущин, Б.В. Пинегин, А.И. Зебров // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – Ч. 4. – С. 501-514.

9. Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability / A. El-Kattan, M.Varma // Topics on Drug Metabolism / Edited by J. Paxton. – InTech, 2012. – 294 p.

10. Effect of Dietary Purines on the Pharmacokinetics of Orally Administered Ribavirin / L. Linghui et al. // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2009. – Vol. 49, № 6. – P. 661-667.

11. Воронина, Т.А. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит как аутоиммунное состояние / Р.М. Хаитов, И.С. Гущин, Б.В. Пинегин, А.И. Зебров // Руководство по иммунофармакологии / под ред. М.М. Дейла, Дж.К. Формена. – М.: «Медицина». – 1998. – Гл. 7. – С. 77-86.

12. The Relevance of Animal Models in Multiple Sclerosis Research / A. Denic, A.J. Johnson, A.J. Bieber, A.E. Warrington, M. Rodriguez, I. Pirko // Pathophysiology. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 1-16.

13. Albertioni F., Juliusson G., Liliemark J. On the bioavailability of 2-chloro-2′-deoxyadenosine (CdA) // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1993. – V. 44. – P. 579-582.

14. Juliusson G., Heldal D., Hippe E.. et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia // J. Clin. Oncol. – 1995. – V. 13. – P. 989-995.

15. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. – 2010. – V. 362. – P. 416–26.

16. Cook S, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orallY) study // Multiple Sclerosis Journal. – 2010. – V. 17, № 5. – P. 578–593. DOI: 10.1177/1352458510391344)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство пролонгированного действия для лечения рассеянного склероза в виде кишечнорастворимой таблетки с покрытием следующего состава, в мг/таб.:

состав таблетки-ядра:

кладрибин	0,75-1,15
рибавирин	75,0-115,0
лактоза моногидрат	62,7-69,3
магния стеарат	1,9-2,1
поливинилпирролидон	5,13-5,67
сахар-песок	8,17-9,03
крахмал кукурузный	до 231,0 мг

состав покрытия:

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)	3-12
пропиленгликоль	0,8-1,8
титана диоксид	0,1-0,4
тальк	0,9-1,3

2. Лекарственное средство пролонгированного действия для лечения рассеянного склероза в виде кишечнорастворимой таблетки с покрытием (вариант) следующего состава, в мг/таб.:

состав таблетки-ядра:

кладрибин	0,75-1,15
рибавирин	75,0-115,0
лактоза моногидрат	62,7-69,3
магния стеарат	1,9-2,1
поливинилпирролидон	5,13-5,67
сахар-песок	8,17-9,03
крахмал кукурузный	до 231,0 мг

покрытие:

Acryl-EZE 93A18597 White (Colorcon ®)	10-20.

3. Способ лечения рассеянного склероза, отличающийся тем, что пациенту вводят лекарственное средство по пункту 1 или 2.
4. Способ по пункту 3, отличающийся тем, что лекарственное средство по пункту 1 или 2 принимают внутрь в течение 7 последовательных дней с последующим перерывом

в течение 28 дней на протяжении 4-х циклов, при этом суточная дозировка таблеток вводится в несколько приемов, предпочтительно 2-4 приема, на протяжении дня.

5. Способ по пункту 3, отличающийся тем, что лечение проводят в отношении рецидивно-ремиттирующей и вторично-прогредиентной формы рассеянного склероза при этом лекарственное средство по пункту 1 или 2 применяют в дозах 44,1875 мг и 88,375 мг суммарного содержания действующих веществ в таблетке на 1 кг массы тела на цикл, соответственно.

ЕВРАЗИИСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки: 201800465

Дата подачи: 21 июня 2018 (21.06.2018) | Дата испрашиваемого приоритета:

Название изобретения: Лекарственное средство пролонгированного действия для лечения рассеянного склероза (варианты)

Заявитель: ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ"

☐ **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)**

☐ **Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)**

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК: *(см. дополнительный лист)* СПК: *(см. дополнительный лист)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 9/00, 9/20, 9/22, 9/28, 9/32, 31/00, 31/7016, 31/7056, 31/7076, 31/718, 33/00, 33/08, 47/00, 47/02, 47/10, 47/58, A61P 25/28

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	BY 15534 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ") 28.02.2012	1-5
A	GB 2485169 A (JOHANN WOLFGANG GOETHE UNIVERSITAT) 09.05.2012	1-5
A	EA 200501344 A1 (АППЛАЙД РЕЗЕЧ СИСТЕМЗ АРС ХОЛДИНГ Н.В.) 24.02.2006	1-5
A	US 2004/0192690 A1 (IAN RICHARD BUXTON et al.) 30.09.2004	1-5
A	RU 2205631 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "БРЫНЦАЛОВ-А") 10.06.2003	1-5

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"A" документ, определяющий общий уровень техники

"E" 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

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"T" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"Y" 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 действительного завершения патентного поиска: 07 февраля 2019 (07.02.2019)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
РФ, 125993,Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1.Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо :
Т. Ф. Владимирова
Телефон № (499) 240-25-91

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки: 201800465

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:			СПК:		
	A61K 9/22	*(2006.01)*		***A61K 9/20***	*(2013-01)*
	A61K 9/32	*(2006.01)*		***A61K 9/2848***	*(2013-01)*
	A61K 31/7016	*(2006.01)*		***A61K 31/7016***	*(2013-01)*
	A61K 31/7076	*(2006.01)*		***A61K 31/7076***	*(2013-01)*
	A61K 31/7056	*(2006.01)*		***A61K 31/7056***	*(2013-01)*
	A61K 31/718	*(2006.01)*		***A61K 31/718***	*(2013-01)*
	A61K 47/02	*(2006.01)*		***A61K 47/02***	*(2013-01)*
	A61K 47/10	*(2006.01)*		***A61K 47/10***	*(2017-08)*
	A61K 47/58	*(2017.01)*		***A61K 47/58***	*(2017-08)*
	A61P 25/28	*(2006.01)*		***A61P 25/28***	*(2018-01)*

Дополнительный лист