

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201992230** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2020.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 31/501* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2014.12.01

---

(54) **УЛУЧШЕННЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ПИМОБЕНДАНА**

---

(31) P1300702

(72) Изобретатель:

(32) 2013.12.04

Лацаи Петер (HU)

(33) HU

(62) 201600438; 2014.12.01

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

**Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) Данное изобретение направлено на композицию, которая включает частицы пимобендана с цельной оболочкой матрикса носителя, который служит для обеспечения быстрого растворения активного вещества при любых условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте, и, таким образом, для надежного поглощения, а также на способ микроинкапсуляции пимобендана при использовании технологии распылительной кристаллизации и включения покрытых частиц в состав пероральной композиции, например, в состав таблеток.

---

**A1**

**201992230**

**201992230**

**A1**

## УЛУЧШЕННЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ПИМОБЕНДАНА

### 5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к области медицины, в частности, к области ветеринарной медицины. Изобретение относится к усовершенствованиям рецептур для перорального применения ингибитора фосфодиэстеразы пимобендана, предназначенного для лечения застойной сердечной недостаточности, которая возникает по причине недостаточности сердечного клапана или дилатационной кардиомиопатии, и способам получения рецептур.

### ИНФОРМАЦИЯ УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Пимобендан (4,5-дигидро-6-(2-(4-метоксифенил)-1 Н-бензимидазол-5-ил)-5-метил-3(2Н))-пиридазинон) представляет собой производную бензимидазолпиридазона, которая была описана в ЕР 0 008 391 как вещество, имеющее кардиотоническую, гипотензивную и антитромботическую активности.

ЕР 0 439 030 сообщает о низкой растворимости пимобендана в водной среде, которая характеризуется высокой зависимостью от рН. В зависимости от применяемой буферной системы приблизительно от 100 до 300 мг/л растворяется при рН в пределах 1 и 3, но при рН 5 только приблизительно 1 мг/л растворяется в воде. У людей это явление приводит к сильным колебаниям концентраций в крови, которые, как правило, слишком низкие. Эти неудовлетворительные характеристики поглощения объяснялись высокой зависимостью растворимости пимобендана от рН в водной среде и изменчивыми условиями рН в желудочно-кишечном тракте исследуемых субъектов. В соответствии с данным патентом низкая растворимость и высокая зависимость растворимости пимобендана от рН может быть преодолена с помощью использования однородной сухой смеси порошкообразного пимобендана и порошкообразной лимонной кислоты, где указанная выше смесь состоит не более чем приблизительно из одной части по весу пимобендана на не менее чем приблизительно пять частей по весу лимонной кислоты и фармацевтически активных носителей. Указанная смесь заключается в капсулы или подвергается прессованию в таблетки для перорального применения. Считается, что подверженные сильному изменению концентрации в крови могут быть

предотвращены с помощью кислотной микросферы, которая возникает в результате растворения лимонной кислоты и образуются вокруг частиц пимобендана. Указанная микросфера всегда является кислотной и обеспечивает надежное, практически не зависящее от pH растворение и поглощение пимобендана.

WO 2005/084647 относится к новой твердой композиции, которая включает пимобендан, который является гомогенно диспергированным в поливалентной кислоте, выбранной из группы, которая состоит из лимонной кислоты, уксусной кислоты, малеиновой кислоты, винной кислоты или ее ангидрида, и вкусоароматического вещества. В соответствии с указанной выше публикацией большое количество лимонной кислоты и ее кислый привкус нелегко переносится большинством животных. Таким образом, эти рецептуры должны быть насильственно скормлены животным или должны быть перемешаны с едой до их применения. В соответствии с WO 2005/084647 эти трудности могут быть преодолены с помощью применения этой новой композиции, предпочтительно в форме таблеток. Наиболее предпочтительной является таблетка, характеризующаяся тем, что такая таблетка включает 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг или 10 мг пимобендана, и дополнительно включает лимонную кислоту, предпочтительно в количестве 50 мг/г твердой композиции, искусственную ароматическую добавку со вкусом говядины и фармацевтически приемлемые наполнители.

WO 2010/055119 раскрывает новую композицию, которая включает пимобендан и органические карбоновые кислоты, где единственной карбоновой кислотой является янтарная кислота, а весовое соотношение янтарной кислоты к пимобендану равно как минимум 11:1.

WO 2010/010257 относится к использованию композиции покрытия для применения твердой ветеринарной фармацевтической композиции, содержащей пимобендан, при использовании способа нанесения напыления, которое состоит из порошка усиливающего аппетит вещества, связующего вещества и растворителя.

EP 2 338 493 обеспечивает новые кристаллические формы пимобендана, характеристики растворения которых такие, что добавление органической кислоты или ангидрида, таким образом, не является необходимым для обеспечения достаточного растворения вещества.

В соответствии со своими биофармацевтическими свойствами пимобендан может быть отнесен к Классу IV в Биофармацевтической системе классификации (БСК). Это означает, что он проявляет проблемные молекулярные характеристики такие, как низкая растворимость и низкая всасываемость; оба свойства рассматриваются как таковые, которые ограничивают скорость поглощения. Несмотря на это, характеристики недостаточного поглощения пимобендана могут быть объяснены, в первую очередь, высокой зависимостью растворимости от рН в водной среде и варьирующими условиями рН в желудочно-кишечном тракте у животных, которых подвергают лечению. Является известным, что даже рН желудочного сока может колебаться в относительно широком диапазоне, а именно между 1 и 5, в зависимости от присутствия пищи. Было обнаружено, что при голодании значение рН в желудке у собак колеблется от 0,9 до 2,5 в то время как значение рН желудка может проявлять повышение рН на 2-3 единицы в первый час после приема пищи. Также кишечные соки характеризуются варьирующими условиями рН, которые находятся в пределах от 3 до 7,5.

В соответствии с данным уровнем техники недостаточное поглощение пимобендана вследствие высокой зависимости его растворения от рН предотвращается с помощью одновременного применения большого количества органической кислоты в композиции или путем использования другой кристаллической формы (полиморфной формы) данного вещества.

Целью данного изобретения является, таким образом, обеспечение улучшенной композиции пимобендана, которая преодолевает ограничения известного уровня техники.

#### **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Неожиданно автор изобретения преуспел в преодолении высокой зависимости растворения пимобендана от рН и в получении весьма удовлетворительного уровня растворения при любых условиях рН, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте, и, таким образом, в достаточном поглощении даже при значительных колебаниях значения рН в желудочно-кишечном тракте без использования органической карбоновой кислоты или путем модификации кристаллической формы вещества, но с помощью применения способа помещения в липиды (липидного покрытия). Помещенные в липиды частицы пимобендана получают с помощью технологии распылительной

кристаллизации, например, так, как описано в US 4 865 851. Распылительная кристаллизация (также известная как охлаждение распылением) представляет собой один из способов, который применяется для получения микрочастиц или, в частности, микросфер. Они представляют собой твердые сферические частиц, имеющие приблизительный размер в пределах микрометра, в которых лекарственный препарат равномерно распределяется по всему объему частиц. Помещенные в липиды частиц проявляют быстрое и существенное растворение пимобендана из пероральной композиции при любом значении pH, которое встречается в желудочно-кишечном тракте у животных, которые подвергаются лечению, обеспечивая достаточное поглощение лекарственного препарата вне зависимости от весьма переменчивых условий pH. Технология распылительной кристаллизации, разработанная для получения помещенных в липиды частиц, является быстрой, недорогой и может быть легко масштабирована. Она является экологически чистой, поскольку не требует применения растворителя в композиции или в процессе производства. При использовании помещенных в липиды частиц стало возможным создавать пероральные рецептуры пимобендана с приятным вкусом, которые быстро и существенно растворяются при всех условиях pH, которые представляют микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта, без включения каких-либо кислотных соединений.

В одном аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, которая включает пимобендан в форме частиц, покрытых матриксом носителя, где матрикс носителя существенным образом состоит из одного или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из следующих групп:

- (а) полигликозилированные глицериды,
- (б) полиэтиленгликоли (ПЭГи).

В другом аспекте задача настоящего изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, которая включает пимобендан в форме частиц, покрытых матриксом носителя, где матрикс носителя существенным образом состоит из одного или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из следующих групп:

- (а) полигликозилированные глицериды,
- (б) полиэтиленгликоли (ПЭГи),

и где покрытие матриksom носителя служит для обеспечения быстрого и существенного растворения пимобендана вне зависимости от условий рН.

В еще одном другом аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения процесса получения композиции, как было раскрыто в данном документе, который включает

(а) диспергирование пимобендана в форме частиц в расплавленном матриксе носителя,

(б) распыление дисперсии, полученной на этапе (а), и

(в) охлаждение и сбор частиц с покрытием.

В еще одном другом аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, которая включает пимобендан в форме частиц, покрытых матриksom носителя, получаемой при использовании способов для получения композиции, как было раскрыто в данном документе.

В еще одном аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения фармацевтической композиции для перорально применения для теплокровных животных, предпочтительно для домашних животных, в частности, собак, включающей ветеринарно эффективное количество композиции, как было раскрыто в данном документе, одно или более физиологически приемлемое вспомогательное вещество, и необязательно, ветеринарно эффективное количество одного или более действующих веществ, выбранных из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков.

При применении фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением низкая растворимость и высокая зависимость растворимости пимобендана от рН может быть преодолена без совместного применения большого количества органической кислоты или использования другой кристаллической формы (полиморфной формы) данного вещества, как было продемонстрировано быстрым и существенным растворением активного вещества при любом значении рН, которое представляет микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта. Практически независимое от рН растворения обеспечивает достаточное поглощение даже при варьирующих условиях рН у субъектов, которые подвергаются лечению.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Перед тем, как воплощения данного изобретения будут описаны подробно, следует отметить, что форма единственного числа, как используется в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, включает ссылку на форму множественного числа, если только контекст четко не указывает на иное.

5 Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значения, какое традиционно является известным среднему специалисту в данной области техники, к которой это изобретение относится. Все приведенные диапазоны и значения могут варьировать в диапазоне от 1 до 5%, если только не указано иное или иное не  
10 известно среднему специалисту в данной области техники, таким образом, термин “приблизительно” обычно упускается из описания и формулы изобретения. Несмотря на то, что любые способы и вещества, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут быть использованы на практике или в тестировании данного изобретения,  
15 предпочтительные способы, устройства и вещества будут далее описаны. Все указанные публикации в данном документе включены в данный документ в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, вспомогательных веществ, носителей и методик, как указано в публикациях, что может быть использовано в связи с данным изобретением. Ничего в данном документе не  
20 может быть истолковано как признание того, что данное изобретение не предоставляет право предшествовать такому раскрытию на основании более раннего изобретения.

В одном аспекте задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью способа получения композиции, как раскрыто в данном документе,  
25 который включает:

(а) диспергирование пимобендана в форме частиц, предпочтительно со средним значением размера частиц меньше чем 20 мкм, в расплавленном матриксе носителя, таком как полигликозилированные глицериды, предпочтительно стеароил макрогол-32 глицериды, более предпочтительно  
30 Gelucire 50/13, и/или полиэтиленгликоли, предпочтительно со средним молекулярным весом от 1,500 до 20,000 г/моль, более предпочтительно со средним молекулярным весом от 4,000 до 6,000 г/моль, наиболее предпочтительно в ПЭГ 6000, где матрикс носителя предпочтительно имеет точку плавления от 40°C до 80°C, более предпочтительно от 50°C до 70°C, при

использования обычных способов диспергирования, например, при использовании мешалки с большими сдвиговыми усилиями, для получения дисперсии, предпочтительно гомогенной суспензии;

5 (б) распыление дисперсии, полученной на этапе (а), путем применения традиционных распылителей, таких как центробежные распылители, форсунки высокого давления или пневматические форсунки и/или звуковые сопла, предпочтительно установленные в стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, более предпочтительно при использовании системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей 10 или пневматического сопла, установленного на стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, при давлении газа-вытеснителя от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар и более предпочтительно от 3 до 6 бар; и

15 (в) охлаждение и сбор частиц с покрытие при использовании традиционных методик охлаждения и сбора, например, путем применения потока холодного воздуха или инертного газа, такого как сухой азот, предпочтительно при температуре от 0° до 30°C, более предпочтительно при температуре от 3° до 15°C, даже более предпочтительно при температуре от 5° до 15°C, наиболее предпочтительно при температуре от 4° до 8°C, к 20 оборудованию для распыления и сбор частиц, предпочтительно в циклонном сепараторе или рукавном фильтре.

В соответствии с дополнительным аспектом, задача данного изобретения была неожиданно решена с помощью обеспечения композиции, которая включает частицы пимобендана с цельной оболочкой матрикса носителя, где 25 матрикс носителя состоит существенным образом из одного или более фармацевтически приемлемых носителей из группы полиглицозилированных глицеридов и полиэтиленгликолей, и где пимобендан в композиции или подобные ему лекарственные средства демонстрируют стремительное и полное (быстрое и существенное) растворения при всех условиях рН, которые 30 представляют микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта животных, которые подвергаются лечению.

В соответствии с дополнительным аспектом, данное изобретение обеспечивает фармацевтические композиции для перорально применения для

домашних животных, в частности, для собак, которые включают помещенные в липиды частицы пимобендана в приемлемом материале носителя.

В соответствии еще с одним дополнительным аспектом данное изобретение предоставляет способ обеспечения надежного, быстрого и существенного растворения пимобендана при всех условиях рН, которые представляют микросреду(ы) желудочно-кишечного тракта животных, которых подвергаются лечению, который включает покрытие пимобендана приемлемым носителем и включение помещенных в липиды частиц в пероральную композицию, например, таблетки.

Для эффективного преодоления высокой зависимости растворения пимобендана от рН и обеспечения покрытых частиц, которые демонстрируют быстрое и существенное растворения при всех условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте собак, со средним значением диаметра покрытых частиц пимобендана предпочтительно равным менее чем 50 мкм.

Точка плавления носителя должна быть достаточно высокой, чтобы предотвратить плавление покрытых частиц в ротовой полости, но и не очень высокой для того, чтобы пимобендан сам по себе не плавился и/или не подвергался химической деградации во время процесса покрытия. Таким образом, носитель или смесь носителей, используемая как матрикс носителя в данном изобретении, будет иметь точку плавления от 40°C до 80°C и предпочтительно от 50°C до 70°C.

Приемлемые носители для покрытия пимобендана выбираются из групп полиглицозилированных глицеридов и полиэтиленгликолей.

Полиглицозилированные глицериды представляют собой смеси глицеридов жирных кислот и сложных эфиров полиоксиэтилена с жирными кислотами. В этих смесях жирные кислоты являются насыщенными или ненасыщенными, а глицериды являются моно-, ди- или триглицеридами или смесями таковых в любых соотношениях. Примеры подходящих полиглицозилированных глицеридов включают, но не ограничиваются такими, как лауроил макроголглицериды или стеароил макроголглицериды.

В особой группе композиций полиглицозилированные глицериды, содержащиеся в матриксе носителя, имеют значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) больше, чем 10. В дополнительной особой группе композиций

полиглицозилированные глицериды, содержащиеся в матриксе носителя, являются диспергируемыми в воде. В дополнительной особой группе композиций полиглицозилированные глицериды представляют собой стеароил макроголглицериды. В еще одной дополнительной особой группе композиций полиглицозилированные глицериды являются стеароил макрогол-32 глицеридами (например, Gelucire 50/13). Стеароил макрогол-32 глицериды являются полутвердыми/твердыми при комнатной температуре, имея точку плавления 50°C.

Полиэтиленгликоли USP (ПЭГи), также известные как макроголы, представляют собой гидрофильными полимерами оксиэтилена. ПЭГи, имеющие средний молекулярный более 900 г/моль, в основном являются полутвердыми или твердыми при температуре окружающей среды. Подходящий средний диапазон молекулярного веса для ПЭГов в соответствии с данным изобретением равен от 1500 до 20000 г/моль. Приемлемые коммерчески доступные продукты включают, но не ограничиваются таковыми, как ПЭГ 1500, ПЭГ 4000 и ПЭГ 6000. В особой группе композиций ПЭГ(и), присутствующий(е) в матриксе носителя, имеет(ют) диапазон среднего молекулярного веса от 4000 до 6000 г/моль. В дополнительной особой группе композиций данного воплощения этот ПЭГ имеет средний молекулярный вес, равный приблизительно 6000 г/моль.

В соответствии с одним воплощением данного изобретения матрикс носителя, который используется для покрытия пимобендана, состоит из одного или более фармацевтически приемлемых носителей, выбранных из групп полиглицозилированных глицеридов и полиэтиленгликолей.

В дополнительном воплощении данного изобретения матрикс носителя представляет собой полиглицозилированный глицерид. В целях удобства полиглицозилированный глицерид представляет собой лауроил макроголглицериды или стеароил макроголглицериды, в частности, стеароил макрогол-32 глицериды.

В дополнительном воплощении данного изобретения матрикс носителя представляет собой полиэтилен гликоль, в частности, ПЭГ 6000.

В дополнительном воплощении данного изобретения матрикс носителя содержит смесь, по крайней мере, одного полиглицозилированного глицерида и, по крайней мере, одного полиэтиленгликоля. Приемлемым образом полиглицозилированные глицериды, присутствующие в этом воплощении,

представляют собой стеароил макрогол-32 глицериды и, приемлемые стеароил макрогол-32 глицериды присутствуют в количестве, которое составляет 10-100% по весу компонента матрикса носителя в композиции, и предпочтительно составляет 20-50% по весу компонента матрикса носителя в композиции.

5 Приемлемым образом полиэтиленгликоль, присутствующий в этом воплощении, имеет средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль, а подходящий ПЭГ присутствуют в количестве, которое составляет 10-100% по весу компонента матрикса носителя в композиции, и предпочтительно, 30-80% по весу компонента матрикса носителя в композиции. Предпочтительно, когда только  
10 один полиглицозилированный глицерид и один полиэтилен гликоль присутствуют в этом воплощении.

В особой группе композиций этого воплощения этот полиглицозилированный глицерид относится к стеароил макрогол-32 глицеридам, а ПЭГ имеет средний молекулярный вес 6000 г/моль.

15 Предпочтительно, когда стеароил макрогол-32 глицериды и полиэтиленгликоль 6000 независимо друг от друга присутствуют в количествах, которые составляют от 10% по весу до 100% по весу компонента матрикса носителя в композиции, предпочтительно от 20% по весу до 75% по весу компонента матрикса носителя в композиции, более предпочтительно от 20% по весу до 50% по весу  
20 компонента матрикса носителя в композиции.

Покрытые липидами частицы в соответствии с данным изобретением будут содержать от 1 до 80%, предпочтительно от 5 до 30%, более предпочтительно от 10 до 20% пимобендана на основе весового соотношения (вес./вес.).

Покрытые липидами частицы в соответствии с данным изобретением  
25 характеризуются срединным значением (D50) для распределения размеров частиц, которое равно, в общем случае, менее 500 мкм, предпочтительно менее 300 мкм, более предпочтительно менее 250 мкм и даже более предпочтительно менее 200 мкм. Контроль размера частиц является необходимым для обеспечения уверенности в том, что растворение пимобендана из последующего  
30 рецептированного продукта будет быстрым и существенным при всех условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте животных, которые подвергаются лечению. Покрытые частиц, имеющие значение D50 менее чем 200 мкм, являются предпочтительными в связи с этим. Значение D50 представляет собой медиану для размера частицы при данном распределении размеров частиц,

т.е. значение размера частиц, по сравнению с которым 50% всех частиц являются меньшими. Например, значение D50, равное 200 мкм означает, что 50% всех частиц имеют размер менее 200 мкм.

5 Покрытые липидами частицы в соответствии с данным изобретением могут быть получены с помощью распыления дисперсии пимобендана в расплавленном матриксе носителя и охлаждения частиц, полученных в соответствии с данным изобретением, и такой процесс составляет дополнительное свойство данного изобретения. Дисперсия может быть получена путем добавления пимобендана в форму частиц к расплавленному носителю или смеси носителей или, 10 альтернативно, путем смешивания ингредиентов дисперсии вместе в твердой форме и расплавления матрикса носителя. Пимобендан в форме частиц может быть диспергирован в расплавленном матриксе носителя при использовании обычных методик, например, при использовании мешалки с большими сдвиговыми усилиями. В общем случае, температура расплавленного матрикса носителя должна быть на 20-40°C выше, чем его точка плавления. В общем 15 случае, носитель или смесь носителей, которая используется для покрытия частиц пимобендана, должна иметь точку плавления в пределах диапазона от 40 до 80°C, предпочтительно от 50 до 70°C, а температура расплавленного матрикса носителя будет на 20 - 40°C выше, чем его точка плавления. Методики 20 распыления, которые могут быть применены, включают использование обычных распылителей таких, как центробежные распылители, форсунки высокого давления и звуковые сопла. Использование системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей, установленного на стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, является, в частности, особо 25 приемлемым.

В процессе распыления расплавленная дисперсия будет в основном подаваться в на форсунку распылителя при температуре в диапазоне от 70°C до 100°C, предпочтительно от 75°C до 95°C, более предпочтительно от 75°C до 90°C, точная температура зависит от конкретного используемого матрикса 30 носителя. Газ-вытеснитель, который подается на форсунку, может представлять собой воздух или инертный газ такой, как азот. Давление газа-вытеснителя равно от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар и более предпочтительно от 3 до 6 бар. Давление распыления желательно находится под контролем для того, чтобы получить частицы предпочтительного размера.

Покрытые частицы могут быть кристаллизованы и собраны с помощью обычных методик. Покрытые частицы могут быть приемлемым образом подвергаться кристаллизации путем применения потока холодного воздуха или сухого азота к камере распыления при температуре от 0°C до 30°C, предпочтительно 3°C до 15°C, более предпочтительно от 5°C до 15°C, наиболее предпочтительно от 4°C до 8°C. Покрытые липидами частицы собирают как свободнотекучий порошок при использовании либо циклонного сепаратора или рукавного фильтра. Покрытые частицы имеют сферическую форму и значение D50 менее 500 мкм, предпочтительно менее 300 мкм, более предпочтительно менее 250 мкм, и даже более предпочтительно менее 200 мкм.

Покрытые липидами частицы в соответствии с данным изобретением могут быть включены в фармацевтическую композицию для перорально применения при использовании дополнительных фармакологически активных ингредиентов и/или физиологически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

Композиции в соответствии с данным изобретением могут, например, включать таблетки, гранулы, порошки, суспензии, пероральные мази и гели. Таблетки, включая жевательные таблетки, в частности, представляют собой предпочтительную лекарственную форму.

Соответственно, данное изобретение относится к одному воплощению пероральной композиции пимобендана, предпочтительно таблетки, которая включает:

- ветеринарно эффективное количество пимобендана в качестве активного вещества в форме частиц, покрытых липидами, и
- физиологически приемлемые вспомогательные вещества.

Количество пимобендана в пероральной композиции предпочтительно находится в диапазоне от 0,01% до 10% по весу, более предпочтительно от 0,5% до 1,0% по весу из расчета на всю композицию.

Пероральные композиции пимобендана в соответствии с данным изобретением могут также состоять из ветеринарно эффективных количеств дополнительных активных ингредиентов, которые могут быть выбранными из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков. Не ограничивающие примеры активных веществ, которые могут быть использованы в комбинации с покрытыми липидами частицы пимобендана в соответствии с данным

изобретением представляют собой: бенazeприл (ХРС № 86541-75-5),  
спиролактон (ХРС № 52-01-7) и/или фуросемид (ХРС № 54-31-9), все  
независимо друг от друга в свободной форме или в форме физиологически  
приемлемой соли, которая предпочтительно является помещенной в липиды в  
5 (липидный) матрикс носителя. Эти дополнительные активные вещества могут  
также быть добавлены к пероральной композиции пимобендана в форме  
помещенных в липиды частиц, полученных с помощью использования методики  
распылительной кристаллизации, т.е. частиц покрытых (липидным) матриксом  
носителя. Предпочтительно, пероральные композиции пимобендана в  
10 соответствии с данным изобретением также состоят из ветеринарно  
эффективных количеств бенazeприла в свободной форме или в форме  
физиологически приемлемой соли, которая предпочтительно является  
помещенной в матрикс носителя. Дополнительные активные вещества могут  
присутствовать в пероральной композиции данного изобретения в количестве от  
15 0,01 до 50% по весу, предпочтительно от 0,1 до 20% по весу, из расчета на  
общий вес всей(х) композиции/композиций.

Пероральные композиции пимобендана могут быть рецептированы при  
использовании традиционных фармацевтически приемлемых вспомогательных  
веществ. Таким образом, например, таблетки могут быть получены при  
20 использовании связующих агентов (например, предварительно  
желатинизированного крахмала, поливинилпирролидона или  
гидроксипропилметилцеллюлозы), наполнителей (например, лактозы,  
микрористаллической целлюлозы или гидрофосфата кальция), лубрикантов  
(например, стеарата магния, талька или коллоидной окиси кремния),  
25 разрыхлителей (например, крахмала или карбоксиметилкрахмала натрия) или  
увлажняющих агентов (например, лаурилсульфата натрия). Композиция  
таблетки в соответствии с данным изобретением, в дополнение, содержит одно  
или более привлекательных, физиологически приемлемых, натуральных или  
синтетических ароматизаторов. Предпочтительные вкусовые добавки  
30 представляют собой искусственную ароматическую добавку со вкусом говядины,  
печёночный порошок и пивные дрожжи. Вкусовые добавки присутствуют  
предпочтительно в композиции таблетки данного изобретения в пределах от  
1,0% по весу до 60% по весу, более предпочтительно от 5,0% по весу до 30% по  
весу, из расчета на общий вес всей(х) композиции/композиций.

Композиция пероральной мази или геля в соответствии с данным изобретением может содержать фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, например, загустители (например, ксантановую камедь, поливинилпирролидон, полиакрилаты такие, как карбополы, кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, диоксид кремния или их комбинации), увлажняющие вещества (например, глицерин), консерванты (например, бензиловый спирт, бензойная кислота, эфиры бензойной кислоты или п-гидроксibenзоаты, агенты для регуляции pH (основания или кислоты), связующие вещества, наполнители, поверхностно-активные или диспергирующие агенты. Вышеуказанные фармакологически приемлемые вспомогательные вещества являются известными среднему специалисту в области техники ветеринарных композиций. Композиция пероральной мази или геля в соответствии с данным изобретением также содержит ветеринарно приемлемые привлекательные ароматизаторы. Подходящие вкусовые добавки в составе композиций данного изобретения представляют собой, например, искусственную ароматическую добавку со вкусом говядины, пищевые экстракты такие, как высушенная печень или солодовый экстракт, и ароматические добавки с запахом меда.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть получены в соответствии с традиционными методиками, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Таким образом, например, таблетки могут быть получены путем прямого прессования сухой смеси покрытых липидами частиц пимобендана вместе со вспомогательными веществами и, необязательно, вместе с дополнительными активными веществами или путем влажного гранулирования. Композиция пероральной мази или геля может быть получена путем диспергирования покрытых липидами частиц пимобендана и, необязательно, дополнительных активных ингредиентов в приемлемом носителе.

Композиции для использования в соответствии с данным изобретением могут, если это необходимо, присутствовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более единичных доз. Упаковка может, например, состоять из металлической или пластиковой пленки, такой как блистерная упаковка.

Композиции в соответствии с данным изобретением являются приемлемыми для лечения застойной сердечной недостаточности, которая

возникает по причине недостаточности сердечного клапана или дилатационной кардиомиопатии у домашних животных, в частности, у собак.

Эффективность обусловлена достаточным растворением и последующим поглощением активного вещества. Профили растворения, полученные для композиции таблеток в соответствии с данным изобретением и для коммерчески доступных таблеток, при котором обе таблетки содержат 5 мг пимобендана, сравнивали в буферах с рН 1,2, 4,5 и 7,5, т.е. при условиях рН, которые представляют разные части/микросреды желудочно-кишечного тракта домашних животных. Растворенные концентрации пимобендана были определены с помощью одобренного способа сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC).

Пероральные композиции в соответствии с данным изобретением проявляют высокую вкусовую привлекательность, что означает добровольное принятие или потребление композиции теплокровными животными, например, домашними животными, в частности, собаками. Принятие пероральной композиции, содержащей помещенные в липиды частицы пимобендана и подходящие дополнительные ингредиенты в соответствии с данным изобретением, было протестировано на собаках.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

Фигура 1: Профили относительного растворения рецептур таблеток, которые содержат 5 мг пимобендана, полученных в соответствии с Примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных в форме жевательных таблеток, соответственно, при условиях высоко кислотного значения рН (рН 1,2). Условия тестирования: V=1000 мл, скорость вращения = 100 об/мин, условия хроматографии: Agilent Infinity 1290 UHPLC, RP18, 50x3,0 мм, колонка 1,7 мкм, 27:73 об./об.% ацетонитрила: фосфатный буфер в качестве мобильной фазы, объёмная скорость потока 0,4 мл/мин., определение при длине волны 290 нм.

Фигура 2: Профили относительного растворения рецептур таблеток, которые содержат 5 мг пимобендана, полученных в соответствии с Примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных в форме жевательных таблеток, соответственно, при условиях умеренно кислотного значения рН (рН 4,5). Условия тестирования идентичны таким для Фиг. 1.

Фигура 3: Профили относительного растворения рецептур таблеток, которые содержат 5 мг пимобендана, полученных в соответствии с Примером 3

данного изобретения, и коммерчески доступных в форме жевательных таблеток, соответственно, при нейтральном значении рН (рН 7,5). Условия тестирования идентичны таким для Фиг. 1.

### **ПРИМЕРЫ**

5 Следующие примеры служат для того, чтобы дополнительно проиллюстрировать данное изобретение; но это не следует трактовать как ограничение объема данного изобретения, раскрытого в данной заявке.

#### **Пример 1 - Липидное покрытие пимобендана**

10 Gelucire 50/13 (18,0 кг) расплавляли в емкости из нержавеющей стали и доводили до температуры 85°C. Пимобендан (2,0 кг) со средним значением размера частицы < 20 мкм добавляли к расплавленной жидкости. Расплавленную дисперсию подвергали перемешиванию с большими сдвиговыми усилиями для получения гомогенной суспензии и закачивали в устройство для распылительной кристаллизации. Смесь распыляли при использовании системы  
15 распыления на основе сопла давления двух жидкостей при давлении газа газавытеснителя от 3 до 6 бар. Распыленные капли охлаждали с помощью воздуха, поступающего в распылительную камеру при температуре от 5 до 10°C, и твердые частицы собирали в циклонном сепараторе. Помещенный в липиды пимобендан представлял собой сферические частицы со средним значением  
20 размера частиц 90 мкм.

#### **Пример 2 - Липидное покрытие пимобендана**

25 Gelucire 50/13 (4,5 кг) и ПЭГ 6000 (13,5 кг) расплавляли в емкости из нержавеющей стали и доводили до температуры 90°C. Прибавляли пимобендан (2 кг) с размером частиц < 20 мкм. Расплавленную дисперсию подвергали перемешиванию с большими сдвиговыми усилиями для получения гомогенной суспензии, и эту смесь подвергали распылительной кристаллизации так, как было описано в Примере 1, для получения продукта, покрытого липидами, который имеет тот же размер и форму частиц. Например, три разные партии получали со значением D50 118 мкм, 136 мкм и 166 мкм, соответственно.

#### **Пример 3 –Рецептура таблетки**

30 Пимобендан, помещенный в матрикс носителя, который состоит из Gelucire 50/13 и ПЭГ 6000, перемешивали с ароматической добавкой со вкусом печени свиньи, сухими дрожжами и дополнительными вспомогательными веществами в роторной мешалке. Полученную смесь подвергали уплотнению с получением

таблеток при использовании подходящего таблетировочного пресса и приемлемых пуансонов.

<i>Таблетки прямого прессования</i>	<i>Количество (об./об.%)</i>
Покрытый липидами пимобендан	6,3
Лактоза	20,5
Порошок печени свиньи	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,0
Предварительно желатинизированный крахмал	11,2
Карбоксиметилкрахмал натрия	10,0
Сухие дрожжи	10,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

5 **Пример 4 – Рецептuru таблетки**

Пимобендан, покрытый Gelucire 50/13, фуросемид и вспомогательные вещества перемешивали в роторной мешалке, и потом смесь подвергали прессованию с получением таблеток при использовании подходящего таблетировочного пресса и приемлемых пуансонов.

10

<i>Пероральная таблетка</i>	<i>Количество (об./об.%)</i>
Покрытый липидами пимобендан	3,1
Фуросемид	5,0
Лактоза	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	21,9
Ароматическая добавка со вкусом говядины	20,0
Предварительно желатинизированный крахмал	14,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	8,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

**Пример 5 - Рецептuru таблетки**

Помещенные в липиды частицы пимобендана, полученные в соответствии с Примером 2, смешивали с покрытым липидами беназеприлом, частицы которого были помещали в матрикс носителя, который состоит из дистеарата глицерина, сухих дрожжей, искусственной ароматической добавки со вкусом печени и дополнительных вспомогательных веществ, в роторную мешалку, и потом образованную смесь подвергали прессованию с получением таблеток, при использовании подходящего таблетировочного пресса.

<i>Таблетки прямого прессования</i>	<i>Количество (об./об.%)</i>
Покрытый липидами пимобендан	6,3
Покрытый липидами беназеприл	12,5
Сухие дрожжи	25,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	15,0
Микрокристаллическая целлюлоза	13,2
Моногидрат лактозы	12,5
Предварительно желатинизированный крахмал	10,0
Искусственная ароматическая добавка со вкусом печени	3,5
Тальк	2,0

#### 10        **Пример 6 - Растворение *in vitro***

Поглощение пимобендана сильно зависит от уровня растворения активного вещества при изменчивых условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте. Профили растворения пимобендана из таблеток, полученных в соответствии с Примером 3 данного изобретения, и коммерчески доступных жевательных таблеток, которые обе содержат 5 мг активного вещества, подвергали сравнению при различных условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте. Результаты приведены на Фигурах 1-3. Как можно увидеть из этих данных, скорость растворения пимобендана из композиции таблеток, полученных в соответствии с данным изобретением, была высокой и существенной при каждом из тестируемых значений рН. При рН 1,2 скорость и уровень растворения из композиции в соответствии с данным изобретением и коммерчески доступных жевательных таблеток были практически идентичными. Несмотря на это, при рН 4,5 и 7,5, растворение активного вещества было

намного более быстрым и полным из композиции таблеток в соответствии с данным изобретением, чем для эталонного препарата. Эти результаты четко демонстрируют, что композиция таблетки, полученная в соответствии с данным изобретением, обеспечивает весьма удовлетворительное растворение пимобендана при всех условиях, которые представлены в желудочно-кишечном тракте, даже если в нем существуют значительные колебания рН, без добавления каких-либо органических карбоновых кислот, которые присутствуют в обильных количествах в коммерчески доступных препаратах.

		Уровень растворения (%) – рН 1,2				
Время (мин.)	0	10	15	20	30	45
Композиция в соответствии с Примером 3	0	86,8	91,0	92,7	94,1	96,2
Коммерческая композиция	0	74,9	90,0	93,7	93,8	94,5

		Уровень растворения (%) – рН4,5				
Время (мин)	0	10	15	20	30	45
Композиция в соответствии с Примером 3	0	88,2	92,3	93,2	93,8	93,8
Коммерческая композиция	0	62,0	77,8	85,7	88,7	88,4

		Уровень растворения (%) – рН7,5				
Время (мин)	0	10	15	20	30	45
Композиция в соответствии с Примером 3	0	85,0	89,6	89,8	90,4	90,7
Коммерческая композиция	0	58,6	71,9	78,4	81,1	81,8

**Пример 7 - *In vitro* растворение**

Профили растворения пимобендана и бенazeприла из таблеток, полученных в соответствии с Примером 5 и содержащих 2,5 мг пимобендана и 5 мг бенazeприла, сравнивали с композициями коммерчески доступных жевательных таблеток в буферах с рН 1,2, 4,5 и 7,5. Результаты, полученные из  
5 данного исследования, демонстрируют, что растворение пимобендана и бенazeприла из композиции, которая содержит оба активных вещества, помещенные в липидную оболочку, происходит медленнее, чем в соответствующей коммерческой композиции, которая содержит только одно активное вещество, т.е. либо пимобендан, либо бенazeприл, уровень растворения  
10 обоих активных веществ через 45 мин. растворения является более высоким для комбинации, чем для коммерческой монокомпозиции при всех условиях рН, которые представлены в желудочно-кишечном тракте собак.

Уровень растворения (%) – рН 1,2											
Время (мин.)	0	10		15		20		30		45	
		Пимо	Бена								
Композиция в соответствии с Примером 5	0	32	33	48	47	62	59	82	78	89	88
Коммерческая композиция пимобендана	0	63	--	75	--	83	--	87	--	87	--
Коммерческая композиция беназеприла	0	--	56	--	71	--	76	--	80	--	84

Пимо=пимобендан; Бена=беназеприл

Уровень растворения (%) – рН 4,5											
Время (миню)	0	10		15		20		30		45	
		Пимо	Бена								
Композиция в соответствии с Примером 5	0	38	24	55	37	67	48	82	63	82	69
Коммерческая композиция пимобендана	0	58	--	68	--	72	--	74	--	73	--
Коммерческая композиция беназеприла	0	--	34	--	45	--	53	--	58	--	63

Пимо=пимобендан; Бена=беназеприл

Уровень растворения (%) – рН 7,5											
Время (мин.)	0	10		15		20		30		45	
		Пимо	Бена								
Композиция в соответствии с Примером 5	0	43	33	59	48	70	60	80	73	81	78
Коммерческая композиция рпимобендана	0	51	--	60	--	64	--	67	-	67	--
Коммерческая композиция беназеприла	0	--	54	--	61	--	63	--	62	--	60

5

Пимо=пимобендан; Бена=беназеприл

**Пример 8 – Тест на вкусовую привлекательность (степень приемлемости)**

30 самцов и самок собак разных пород и возрастов были тестированы в закрытом помещении. Исследователь предлагал каждой собаке единичную дневную дозу композиции таблеток, полученных в соответствии с Примером 3 данного изобретения, которая была адаптирована к весу животного, в течение трех дней. В случае композиции таблетки в соответствии с данным

10

изобретением таблетка, в первую очередь, была предложена с помощью руки в течение 30 секунд. Если собака не принимала композицию, она была предложена собаке в ее пустой миске. Собака вновь имела 30 секунд, чтобы принять композицию. Если одно из вышеупомянутых предложений приводило к тому, что собака добровольно съедала таблетку, это было рассмотрено как приемлемость или добровольный прием таблетки. Если собака выплевывала таблетку, это было сообщено как непринятие. Добровольный прием наблюдался в 82 из 90 возможных случаев (т.е., когда таблетка предлагалась 30 животным в течение 3 дней). Это соответствует уровню приемлемости 91,1%.

10           **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. EP 0008391
2. EP 0439030
3. EP 2338493
4. WO 2005/084647
- 15   5. WO 2010/010257
6. WO 2010/055119

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, которая включает пимобендан в форме частиц, покрытых матрицей носителя, где матрица носителя включает полиэтиленгликоли (ПЭГи), которые выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, имеющих средний молекулярный вес от 4000 до 6000 г/моль.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где покрытие матрицы носителя служит для обеспечения быстрого и существенного растворения пимобендана вне зависимости от условий pH.

3. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-2, где матрица носителя по существу включает полиэтиленгликоль 6000.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где полиэтиленгликоль 6000 присутствует в количестве, составляющем от 10% по весу до 100% по весу компонента матрицы носителя композиции, предпочтительно от 20% по весу до 75% по весу компонента матрицы носителя композиции, более предпочтительно от 20% по весу до 50% по весу компонента матрицы носителя композиции.

5. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-4, где композиция состоит из:

	<i>Количество (об./об.%)</i>
Пимобендан, покрытый матрицей носителя	6,3
Лактоза	20,5
Порошок печени свиньи	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,0
Предварительно желатинизированный крахмал	11,2
Карбоксиметилкрахмал натрия	10,0
Сухие дрожжи	10,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

6. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-5, где распределение значения среднего размера (значение D50) покрытых частиц, то есть

пимобендана в форме частиц, покрытых матрицей носителя, является меньшим чем 500 мкм, предпочтительно меньшим чем 300 мкм, более предпочтительно меньшим чем 250 мкм, и даже более предпочтительно меньшим чем 200 мкм; и где предпочтительно покрытые частицы имеют сферическую форму.

7. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-6, где содержание пимобендана в частицах с покрытием колеблется от 1% по весу до 80% по весу, предпочтительно от 5% по весу до 30% по весу, более предпочтительно от 10% по весу до 20% по весу.

8. Способ получения фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-7, который включает:

- (а) диспергирование частиц пимобендана в расплавленной матрице носителя,
- (б) распыление дисперсии, полученной на стадии (а), и
- (в) охлаждение и сбор покрытых частиц.

9. Способ получения по п. 8, который включает:

(а) диспергирование пимобендана в форме частиц, предпочтительно со средним значением размера частиц, меньшим чем 20 мкм, в расплавленной матрице носителя, включающей полиэтиленгликоли со средним молекулярным весом от 4000 до 6000 г/моль, наиболее предпочтительно ПЭГ 6000, где матрица носителя предпочтительно имеет точку плавления от 40°C до 80°C, более предпочтительно от 50°C до 70°C, путем использования традиционных методик диспергирования, таких как использование мешалки с большими сдвиговыми усилиями, для получения дисперсии, предпочтительно гомогенной дисперсии;

(б) распыление дисперсии, полученной на стадии (а), путем применения традиционных распылителей, таких как центробежные распылители, форсунки высокого давления или пневматические форсунки и/или звуковые сопла, предпочтительно установленные в стандартное оборудование для распылительного отверждения/охлаждения, более предпочтительно при использовании системы распыления на основе сопла давления двух жидкостей или пневматического сопла, установленного на стандартное оборудование для

распылительного отверждения/охлаждения, при давлении газа-вытеснителя от 1 до 10 бар, предпочтительно от 2 до 8 бар и более предпочтительно от 3 до 6 бар; и

(с) охлаждение и сбор покрытых частиц путем использования традиционных методик охлаждения и сбора, таких как применение потока холодного воздуха или инертного газа, такого как сухой азот, предпочтительно при температуре от 0° до 30°C, более предпочтительно при температуре от 3° до 15°C, еще более предпочтительно при температуре от 5° до 15°C, наиболее предпочтительно при температуре от 4° до 8°C, к оборудованию для распыления и сбора частиц, предпочтительно в циклонном сепараторе или рукавном фильтре.

10. Фармацевтическая композиция, которая включает пимобендан в форме частиц, покрытых матрицей носителя, которые получают с помощью способа по любому из п.п. 8-9.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где композиция состоит из:

	<i>Количество (об./об.%)</i>
Пимобендан, покрытый матрицей носителя	6,3
Лактоза	20,5
Порошок печени свиньи	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,0
Предварительно желатинизированный крахмал	11,2
Карбоксиметилкрахмал натрия	10,0
Сухие дрожжи	10,0
Тальк	2,0
Стеарат магния	1,0

12. Фармацевтическая композиция для перорального введения теплокровным животным, содержащая ветеринарно эффективное количество композиции по любому из п.п. 1-7 и 10-11, и один или более физиологически приемлемых наполнителя.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно содержащая ветеринарно эффективное количество одного или более дополнительных активных ингредиентов, выбранных из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, в которой необязательные один или более дополнительных активных ингредиентов, выбранных из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов альдостерона и/или петлевых диуретиков, независимо друг от друга представляют собой беназеприл, спиронолактон и/или фуросемид, в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли, которые предпочтительно размещаются в матрице носителя; где предпочтительно один или более дополнительных активных ингредиентов представляет собой беназеприл в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли, который предпочтительно размещается в матрице носителя.

15. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 12-14 в форме таблеток.

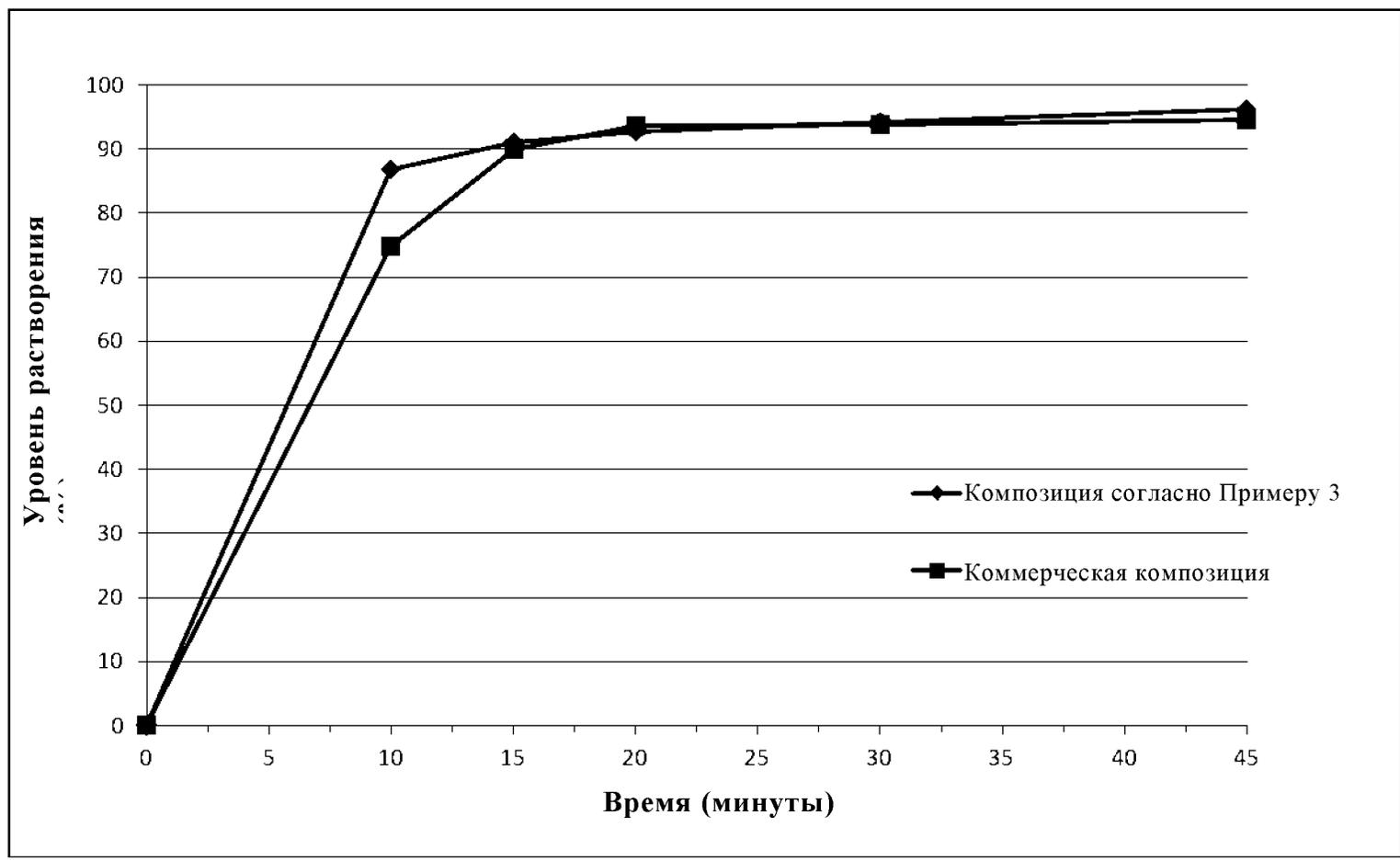
16. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 12-15, которая включает пимобендан в диапазоне от 0,01% по весу до 10% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,5% по весу до 1,0% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции.

17. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 12-16, в которой необязательные один или более дополнительных активных ингредиентов независимо друг от друга присутствуют в композиции в диапазоне от 0,01% по весу до 50% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции, предпочтительно от 0,1% по весу до 20% по весу из расчета на вес полной фармацевтической композиции.

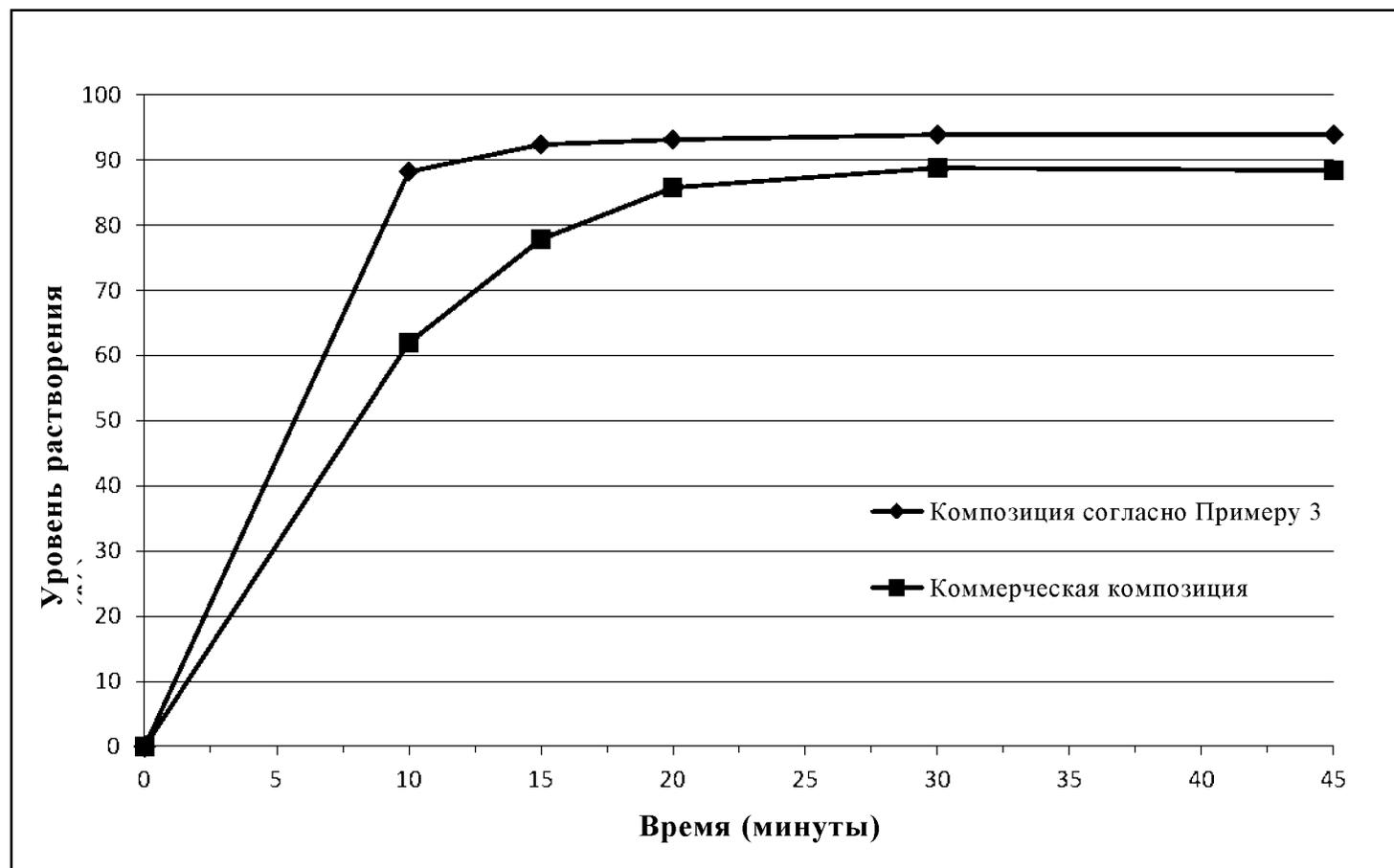
18. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 12-17, которая характеризуется растворением пимобендана, которое является более существенным по сравнению с другими релевантными лекарственными формами при всех условиях рН характерных для среды желудочно-кишечного тракта животных.

1 / 3

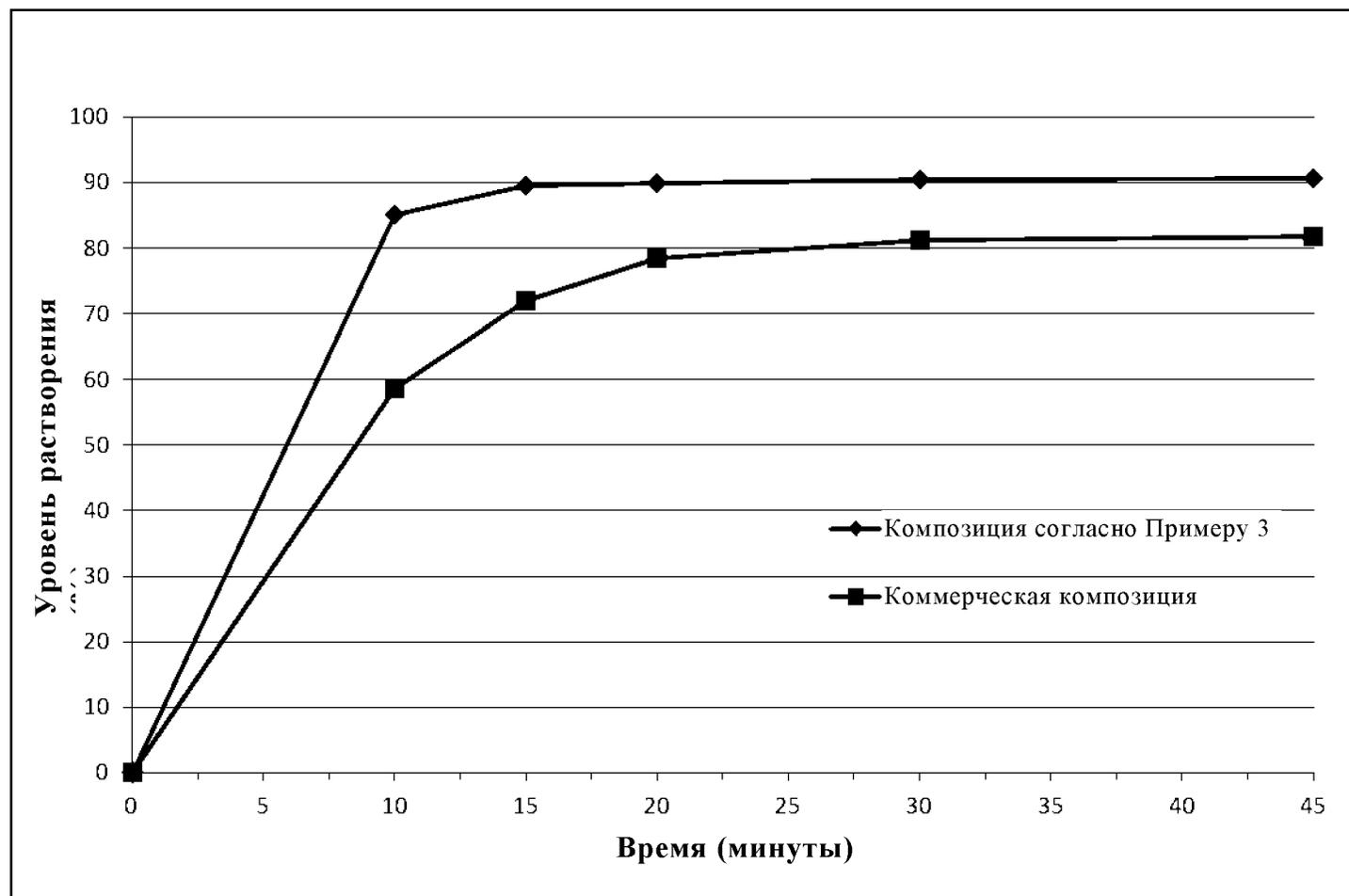
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-3080/WO1	<b>FOR FURTHER ACTION</b>		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2014/076073	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 1 December 2014 (01-12-2014)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 4 December 2013 (04-12-2013)	
Applicant  BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6 *bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2014/076073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/16 A61K31/501  
ADD.

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

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)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	AU 2012 101 682 A4 (BETROLA INVEST PTY LTD) 10 January 2013 (2013-01-10) examples 5,6 claims 1,10,11,20 -----	1,2,5,6, 10,12-15 3,4,7-9, 11
X A	JP 2007 191419 A (TOA EIYO LTD) 2 August 2007 (2007-08-02) examples 4,7 claims 4,6,9 -----	1,2,5,6, 10,12-15 3,4,7-9, 11
A	WO 2007/038796 A1 (REPROS THERAPEUTICS INC [US]; PODOLSKI JOSEPH [US]) 5 April 2007 (2007-04-05) paragraphs [0005], [0006], [0009], [0010] examples 1,2 claims 1,52 -----	1-15
-/--		

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

9 February 2015

Date of mailing of the international search report

19/02/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hedegaard, Anette

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2014/076073

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/060353 A1 (PHARMACIA CORP [US]; TRIVEDI JAY S [US]; GOKHALE RAJEEV D [US]) 22 July 2004 (2004-07-22) claims 1,17 <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/076073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AU 2012101682	A4	10-01-2013	NONE
JP 2007191419	A	02-08-2007	JP 4572300 B2 04-11-2010 JP 2007191419 A 02-08-2007
WO 2007038796	A1	05-04-2007	AU 2006294449 A1 05-04-2007 CA 2623678 A1 05-04-2007 CN 101316595 A 03-12-2008 CR 9944 A 03-10-2008 EA 200800974 A1 30-10-2008 EP 1940413 A1 09-07-2008 JP 2009510127 A 12-03-2009 KR 20080055956 A 19-06-2008 US 2009149434 A1 11-06-2009 WO 2007038796 A1 05-04-2007 ZA 200803177 A 25-03-2009
WO 2004060353	A1	22-07-2004	AR 042511 A1 22-06-2005 AR 042536 A1 22-06-2005 AT 353633 T 15-03-2007 AU 2003296948 A1 29-07-2004 AU 2003298010 A1 29-07-2004 BR 0317103 A 25-10-2005 BR 0317392 A 20-12-2005 CA 2509261 A1 22-07-2004 CA 2511385 A1 22-07-2004 DE 60311875 T2 30-08-2007 EP 1575563 A1 21-09-2005 EP 1575564 A1 21-09-2005 ES 2280835 T3 16-09-2007 HN 2003000417 A 01-11-2005 JP 2006513238 A 20-04-2006 JP 2006514052 A 27-04-2006 MX PA05005667 A 26-07-2005 MX PA05006802 A 08-09-2005 NL 1025069 A1 01-07-2004 NL 1025069 C2 16-02-2005 PE 09722004 A1 14-12-2004 TW 200413006 A 01-08-2004 TW 200423971 A 16-11-2004 US 2004197411 A1 07-10-2004 US 2005013856 A1 20-01-2005 UY 28138 A1 31-08-2004 WO 2004060352 A1 22-07-2004 WO 2004060353 A1 22-07-2004