

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202000232** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2021.11.30**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.05.21**

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61P 15/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)

---

(54) **СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ**

---

(96) **2020000043 (RU) 2020.05.21**

(71) Заявитель:  
**ООО "ФАРМАМЕД" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Гомжин Андрей Михайлович, Каршин  
Александр Владимирович, Лесюк  
Владимир Вячеславович (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции силденафила цитрата в форме спрея для перорального применения, в которой концентрация растворенного силденафила цитрата от 8 до 17 мас.%. При приеме внутрь композиция по данному изобретению в дозировке 50 мг является биоэквивалентной оригинальной таблетке силденафила цитрата "Виагра" для перорального применения в дозировке 50 мг, при этом время достижения максимальной концентрации силденафила в плазме при использовании композиции по данному изобретению быстрее, что может способствовать более быстрому достижению терапевтического эффекта. Композиция не оказывает местно-раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта и желудочно-кишечного тракта. Дополнительными преимуществами предлагаемой композиции являются физическая и химическая стабильность и хорошие органолептические показатели. Настоящее изобретение относится также к способам получения указанной композиции.

---

**A1**

**202000232**

**202000232**

**A1**

## СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ

### ОПИСАНИЕ

#### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции силденафила цитрата в форме спрея для перорального применения. Предлагаемая композиция может найти применение в производстве лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции и/или легочной гипертензии.

#### **Уровень техники**

Силденафила цитрат является селективным ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), фермента, ответственного за расщепление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), т.е. является стимулятором повышения уровня цГМФ, что приводит к расслаблению гладких мышечных тканей.

Силденафил приводит к повышению цГМФ, например, в клетках гладких мышц легких, что находит свое применение в терапевтических целях у пациентов с легочной гипертензией в связи с сосудорасширяющим воздействием препарата на легочное сосудистое ложе и на системное кровообращение.

Повышение уровня цГМФ приводит также к расслаблению гладких мышц эректильной ткани пещеристых тел полового члена, обеспечивая приток крови к внутренней части, стимулируя эрекцию. Применяемый перорально силденафила цитрат продемонстрировал свою терапевтическую эффективность и, в целом, хорошо переносится при лечении мужской половой дисфункции [1, 2].

Оригинальным препаратом силденафила цитрата является препарат «Виагра®», таблетки покрытые пленочной оболочкой, 25, 50 и 100 мг, которые впервые были одобрены FDA в 1998 г для лечения эректильной дисфункции. Позже FDA одобрило силденафила цитрат для лечения легочной гипертензии: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (Ревацио®) и порошок для приготовления пероральной суспензии с концентрацией 10 мг/мл (Ревацио®). Все 3 препарата были зарегистрированы компанией Pfizer Inc. В настоящее время коммерчески доступны воспроизведенные препараты силденафила цитрата в виде различных лекарственных форм, но преимущественно в виде пероральных таблеток.

Как у твердой пероральной формы силденафила цитрата в виде таблеток, так и у пероральной суспензии, приготовленной из порошка, есть недостатки – длительное время до начала терапевтического эффекта (не менее 1 часа), низкая биодоступность (около 40 %), при приеме таблеток или суспензии силденафила цитрата одновременно с употреблением еды с высоким содержанием жиров скорость всасывания действующего вещества значительно снижается, средняя задержка в  $T_{max}$  при этом составляет 60 минут, а  $C_{max}$  в среднем уменьшается на 29 % [3].

В патенте [4] описана готовая суспензия силденафила цитрата для перорального применения. Дополнительными недостатками готовых композиций в виде суспензий является их расслоение при хранении, при использовании дозирующих устройств твердые частицы суспензии могут привести к поломке дозатора.

В связи с перечисленными недостатками твердых и суспензионных форм жидкие композиции силденафила цитрата, в которых силденафил цитрат находится в растворенном виде, для изготовления пероральных лекарственных форм представляют больший интерес. Используемые в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения термин «раствор», «в растворенном виде» означает прозрачность и отсутствие частиц, видимых невооруженным глазом.

Цель нашего изобретения – разработать стабильную фармацевтическую композицию силденафила цитрата в форме спрея для перорального применения (спрей для приема внутрь), представляющую собой раствор силденафила цитрата, с сохранением биоэквивалентности по отношению к оригинальным пероральным таблеткам, отсутствием раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта и желудочно-кишечного тракта, а также с эффективной маскировкой горького вкуса силденафила цитрата.

Использование раствора силденафила цитрата в виде дозируемого спрея для приема внутрь, с размером дозы, например, 12,5 мг или меньше удобнее по сравнению с пероральными таблетками в дозировке 25, 50 и 100 мг в связи с тем, что можно точнее подобрать индивидуальную эффективную терапевтическую дозу. Для некоторых пациентов употребление препарата в твердых формах, таких как таблетки, может быть неудобным, особенно для людей с дисфагией. Еще одним преимуществом жидкой дозируемой формы является возможность употребления без запивания водой.

Для лекарственной формы в виде спрея актуально получение высоконцентрированных растворов силденафила цитрата с концентрацией 8 – 17 масс. % ( $\approx 80 - 170$  мг/мл) или более, что позволит использовать микрообъемы при дозировании спрея (150 – 900 мкл). Растворимость в воде у цитрата силденафила

низкая <3,5 мг/мл. Силденафила цитрат не растворим в этаноле, хлороформе и ацетоне, растворим в метаноле и диметилсульфоксиде. В этаноле примерно в 3,5 раза менее растворим, чем в воде (~1 мг/мл) [5].

Немаловажными факторами для лекарственной формы силденафила цитрата в виде спрея для перорального применения являются кислотность и вкус полученных растворов, так как сильнокислые растворы раздражают слизистую полости рта, а горький вкус активной субстанции не приемлем для жидкой пероральной формы.

В статье [6] описаны две микроэмульсии силденафила цитрата для интраназального применения, одна из которых представляет собой систему соразтворителей бензиловый спирт/этанол/вода/транскутол/тауродеокихолат/твин-20 (0,5:16,8:47,7:15,9:1:18,1 % масс./масс.), вторая – олеиновая кислота/лабразол/транскутол/вода (8,33:33,3:16,66:41,66 % масс./масс.). Растворимость цитрата силденафила в насыщенных растворах двух систем составила  $22,98 \pm 1,26$  и  $23,79 \pm 1,16$  мг/мл, соответственно. Концентрация силденафила цитрата в полученных микроэмульсиях слишком низкая для пероральной формы в виде спрея, поскольку потребуется большой объем единичного введения.

В патенте [5] описаны стабильные водно-этанольные растворы силденафила цитрата с максимальной концентрацией силденафила цитрата – 35,7 мг/мл в смеси этанол/вода/ацетон и 25 мг/мл в смеси этанол/вода без добавления ацетона. Растворимость цитрата силденафила в смеси этанол/вода или этанол/вода с небольшим количеством остаточного ацетона оказалась намного выше, чем его растворимость в каждом из приведенных растворителей в отдельности. Недостаток полученных композиций – низкие концентрации полученных растворов и использование ацетона, который относится к растворителям 3-го класса токсичности.

В патентных документах [7–11] описаны жидкие композиции силденафила для сублингвального применения. В некоторых примерах реализации изобретений получены растворы силденафила достаточно высоких концентраций, однако во всех примерах всех приведенных документов силденафил используется в виде основания, а не в виде цитрата, который содержится во всех препаратах для перорального применения, одобренных регуляторными органами.

Наиболее близким аналогом изобретения (прототипом) является композиция в виде спрея для перорального применения, описанная в патенте [12], представляющая собой раствор силденафила цитрата в смеси пропиленгликоль/этанол 68,4/31,6 % масс./масс.) с концентрацией силденафила цитрата 11–11,5 масс. % и pH равным 2.

Концентрация растворенного силденафила цитрата в композиции не достаточно высока для микродозирования спрея. Высокая кислотность раствора при пероральном приеме будет вызывать раздражение слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, получение фармацевтической композиции силденафила цитрата в виде спрея для перорального применения с достаточно высокой концентрацией активного вещества, подходящей для микродозирования, приемлемыми кислотностью (не ниже 2,5) и вязкостью, а также с отсутствием горького вкуса активной субстанции является актуальной задачей.

Техническим результатом нашего изобретения явилось получение фармацевтической композиции силденафила цитрата в виде удобной для применения лекарственной форме, а именно, в виде спрея для перорального применения, которая биоэквивалентна оригинальным пероральным таблеткам, при этом время достижения максимальной концентрации силденафила в плазме при использовании композиции по данному изобретению быстрее, что может способствовать более быстрому достижению терапевтического эффекта.

Поставленная цель достигнута путем подбора качественного и количественного состава фармацевтической композиции: органических растворителей, солюбилизаторов, регуляторов вязкости и кислотности, ароматизаторов, корригентов вкуса, подсластителей и других вспомогательных веществ.

Заявляемая композиция включает а) силденафила цитрат в растворенном виде в концентрации от 8 до 17 масс.%; б) растворяющую смесь, состоящую из пропиленгликоля и этанола, в которой массовое соотношение пропиленгликоль:этанол от 3,5 до 4,5, при этом указанная смесь включена в композицию в количестве достаточном для эффективного растворения указанных концентраций силденафила цитрата; в) соляную кислоту, концентрация которой в пересчете на безводное вещество в композиции от 0,4 масс. % до 1 масс. %.

Заявляемая композиция может содержать в качестве дополнительного растворителя воду очищенную.

Заявляемая композиция может содержать в качестве солюбилизаторов поверхностно-активные вещества, предпочтительно полиэтиленгликоли (ПЕГ) с различной молекулярной массой, которые включают, но не ограничиваются следующими веществами: ПЕГ-200, ПЕГ-400, ПЕГ-600 и др.

Заявляемая фармацевтическая композиция может содержать корригенты вкуса и ароматизаторы, которые включают, но не ограничиваются следующими веществами: ментол, масло мяты перечной, масло лимона, масло грейпфрута и др.

Заявляемая фармацевтическая композиция может содержать в качестве корригентов вкуса подсластители, которые включают, но не ограничиваются следующими веществами: сахарин, натрия цикламат, сахаралоза и др.

### **Осуществление изобретения**

Нами было обнаружено, что растворимость силденафила цитрата по сравнению с прототипом можно повысить до 17 масс. %, увеличив соотношение пропиленгликоль/этанол (масс. %/масс. %) в готовой композиции до 3,5 – 4,5, для сравнения указанное соотношение в готовой композиции прототипа равно 2,16, при этом концентрация соляной кислоты (100 %) в готовой композиции должна быть в диапазоне от 0,4 масс. % до 1 масс. %.

Примеры 1 – 9. Приготовление композиций с концентрацией силденафила цитрата от 8 до 17 %.

Перед приготовлением композиций готовят *10 % раствор соляной кислоты*: 23,6 мл концентрированной соляной кислоты (36 %,  $\rho = 1,179$  г/мл) приливают к 72,18 мл воды очищенной и перемешивают; объема полученного раствора достаточно для приготовления всех приведенных в таблице композиций.

Для приготовления каждой из композиций взвешивают все необходимые компоненты в количествах, приведенных в таблице 1, пропиленгликоль при этом взвешивают в химическом стакане объемом не менее 100 мл. К пропиленгликолю при перемешивании на магнитной мешалке прибавляют этанол 96 %, ПЕГ-400 (при его наличии в композиции), лимонное масло, силденафила цитрат, ментол (или масло мяты перечной, или масло грейпфрута), сахаралозу, сахарин и цикламат натрия (при их наличии в композиции), *10 % раствор соляной кислоты* в количестве граммов раствора, указанных в таблице 1, и перемешивают полупродукт до полного растворения компонентов в течение около 50 мин. Полученные композиции представляют собой прозрачную жидкость желтоватого цвета с характерным запахом и сладковатым вкусом. рН композиций от 2,5 до 3,5. Плотность растворов от 1,03 до 1,07 г/см<sup>3</sup>. Полученные композиции передают на фасовку во флаконы, которые снабжены механическим насосом-дозатором.

В композициях, приготовленных согласно всем приведенным примерам, не появляется осадок в условиях как ускоренного, так и длительного хранения. Содержание примесей после 2-х лет хранения, определенное методом ВЭЖХ, составляет: единичная примесь – не более 0,2 масс. %, сумма примесей – не более 0,5

масс. %. Содержание действующего вещества, определенное методом ВЭЖХ, остается первоначальным или варьирует в пределах воспроизводимости методики анализа. В каждой дозе спрея (150 мкл), выбрасываемой насосом-дозатором, при надлежащем обращении с ним, содержится заданное количество действующего вещества. Хроматографические условия определения действующего вещества и примесей: колонка – 150×4,6 мм, сорбент – силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии 5 мкм, например, Agilent Zorbax Eclipse Plus-C18, подвижная фаза – ацетонитрил:метанол:буферный раствор pH 3 (17:25:58), скорость потока 1 мл/мин, температура колонки 25° С, детектор – спектрофотометрический, длина волны – 290 нм, объем пробы – 20 мкл.

Таблица 1. Количества компонентов для приготовления композиций по примерам 1 – 9.

Номер примера	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Масса компонентов в 100 г раствора								
Силденафила цитрат	8,00	11,26	11,26	14,64	14,64	14,64	16,89	16,89	17,00
Пропиленгликоль	59,73	59,38	63,50	56,13	53,13	60,13	56,55	52,55	52,45
Этанол 96%	17,00	15,00	17,00	13,00	13,00	15,00	15,00	13,00	13,00
ПЕГ-400	9,00	6,00	–	6,00	9,00	–	–	6,00	6,00
10 % раствор соляной кислоты (100 % HCl; вода), г	4,50 (0,45; 4,05)	6,61 (0,66; 5,95)	6,61 (0,66; 5,95)	8,60 (0,86; 7,74)	8,60 (0,86; 7,74)	8,60 (0,86; 7,74)	9,91 (0,99; 8,92)	9,91 (0,99; 8,92)	9,91 (0,99; 8,92)
Масло лимонное	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84	0,84
Сахаралоза	0,77	0,90	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77
Сахарин	0,12	–	–	–	–	–	–	–	–
Ментол	0,03	0,03	–	0,03	–	0,03	0,03	0,03	–
Масло мяты перечной	–	–	–	–	0,03	–	–	–	–
Эфирное масло грейпфрута	–	–	0,03	–	–	–	–	–	0,03
Натрия цикламат	0,01	–	–	–	–	–	–	–	–
Соотношение пропиленгликоль/этанол 96 %, масс.%/масс.%	3,51	3,96	3,74	4,32	4,09	4,01	3,77	4,04	4,03
Соотношение пропиленгликоль/этанол дегидратированный, масс.%/масс.%	3,66	4,12	3,89	4,50	4,39	4,18	3,93	4,21	4,19

Пример 10. Изучение субхронической токсичности и местно-раздражающего действия исследуемого препарата в виде спрея для перорального применения, 12,5 мг/доза и препарата «Виагра®» (производства «Фарева Амбуаз», Франция).

Субхроническая токсичность и местно-раздражающее действие на слизистую оболочку ротовой полости и желудочно-кишечного тракта исследуемого препарата, полученного по примеру 2 настоящего изобретения, изучена в экспериментальном исследовании в сравнении с референтным препаратом «Виагра®».

Исследование проводят на половозрелых белых крысах (с начальной массой тела 180-200 г, разброс по исходной массе не превышал  $\pm 10\%$ ) при курсовом ежедневном внутрижелудочном введении изучаемого препарата и препарата сравнения в дозах 10 и 45 мг/кг.

Расчет доз: рекомендованная суточная терапевтическая доза для человека, массой 70 кг – 50 мг в сутки. С учетом коэффициентов межвидового переноса доз суточная терапевтическая доза для крыс составляет 5 мг/кг.

Контрольной группе животных вводят «плацебо» – 1 % крахмальный гель. Препараты вводят животным в одно и то же время в утренние часы.

В эксперимент включают клинически здоровых животных после 14 дней карантина. Условия содержания животных: стандартные условия вивария, размещение группами в промаркированных клетках с регулярно заменяемым подстилом, со свободным доступом к воде и пище, в условиях стандартизованного светового и температурного режимов.

Каждая экспериментальная группа состоит из 10 особей (самцы и самки). Контрольная группа состоит из 10 особей (самцы и самки) (см. таблицу 2).

Таблица 2. Дизайн эксперимента по изучению субхронической токсичности.

№ группы	Путь введения	Препарат, доза	Количество животных в группе	Сроки снятия показателей
1	внутрижелудочный	Изучаемый препарат Джент, 10 мг/кг	10♂	14 дней
2	внутрижелудочный	Изучаемый препарат Джент, 45 мг/кг	10♂	
3	внутрижелудочный	Изучаемый препарат Джент, 10 мг/кг	10♀	
4	внутрижелудочный	Изучаемый препарат Джент, 45 мг/кг	10♀	
5	внутрижелудочный	Препарат сравнения Виагра®, 10 мг/кг	10♂	
6	внутрижелудочный	Препарат сравнения Виагра®, 45 мг/кг	10♂	
7	внутрижелудочный	Препарат сравнения Виагра®, 10 мг/кг	10♀	
8	внутрижелудочный	Препарат сравнения Виагра®, 45 мг/кг	10♀	
9	внутрижелудочный	Контроль (плацебо)	5♂	
10	внутрижелудочный	Контроль (плацебо)	5♀	

На протяжении эксперимента проводят обследования состояния животного в динамике по интегральным показателям; по функциональным показателям основных органов и систем, в том числе физиологическим, гематологическим, биохимическим показателям с оценкой гистологических изменений в органах и тканях; а также с оценкой местного раздражающего действия (отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), слизистая ротовой полости):

1. внешний вид, состояние шерстного покрова и слизистых оболочек, поведение (ежедневно);
2. динамика массы тела (еженедельно);
3. динамика потребления корма (еженедельно);
4. динамика потребления воды (еженедельно);
5. динамика температуры тела (фон, 14 дней);
6. состояние периферической крови по гематологическим показателям (фон, 14 дней);
7. функциональное состояние печени и почек – по биохимическим показателям (фон, 14 дней);
8. местное раздражающее действие – отделы ЖКТ и слизистая оболочка ротовой полости (при вскрытии: 14 дней)

Патоморфологические исследования (14 дней):

- макроскопическая картина вскрытия;
- масса внутренних органов (печень, сердце, легкие, селезенка, поджелудочная железа, почки, надпочечники, щитовидная железа, тимус, головной мозг, семенники);
- микроскопическое исследование внутренних органов (сердце, легкие, тимус, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, надпочечники, семенники, мочевого пузыря, подчелюстная слюнная железа с лимфатическими узлами, лимфатические узлы грудной полости, лимфатические узлы брюшной полости, щитовидная железа, головной мозг).

Способ эвтаназии: животных подвергают эвтаназии помещением в эксикационную камеру с эфиром.

Приборная база:

Весы: ПетВес ЕТ-Т

Термометр: Omron MC341

### Гематологические исследования

Для определения гематологических показателей кровь объемом 0,9 мл, отобранную из ушной вены, помещают в пробирки с ЭДТА и на автоматическом гематологическом анализаторе PCE 90 VET (ERMA, Япония) определяют: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, среднее содержание и концентрацию гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов, ширину распределения эритроцитов по объему.

### Биохимия сыворотки крови

Кровь объемом 1,0–2,0 мл, отобранную из ушной вены, собирают в пробирки без антикоагулянта, центрифугируют после свертывания для получения сыворотки, в которой определяют на автоматическом биохимическом анализаторе крови ILAB 650 (США) при помощи наборов фирмы «Biosystems» (Испания), следующие показатели: общий белок, альбумины, общий холестерин, триглицериды, общий билирубин, глюкозу, мочевины, креатинин, активность щелочной фосфатазы, аланин- и аспаргатаминотрансфераз.

### Гистологические исследования

После фиксации органы обезвоживают, пропитывают парафином и нарезают толщиной 4-5 мкм. Срезы окрашивают гематоксилин-эозином и исследуют с помощью световой микроскопии (увеличение x50, x100, x200 x400). Гистологические препараты сохраняют в архиве. Исследования проводят на современном гистологическом оборудовании компании Leica (Германия).

Перечень оборудования: станция для заливки парафином Leica EG 1160, ротационный микротом Leica RM 2245, нагревательная плата Leica HI 1220, водяная баня для расплавления срезов Leica HI 1210, аппарат гистологической обработки ткани Leica TP 1020, криостат Leica CM 1510S, аппарат для окраски гистосрезов Leica Auto Stainer XL, микроскоп Nikon coolscope II.

### *Изучение возможного местно-раздражающего действия*

При пероральном введении исследуемых препаратов не было зарегистрировано признаков местно-воспалительной реакции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (инфильтрация, покраснение) и слизистой оболочки ротовой полости, что было подтверждено визуальным и гистологическим исследованием.

Исследование слизистой оболочки желудка – стенка желудка представлена слизистой, мышечной и серозной оболочками, ворсинки слизистой высокие, ямочношеечные отделы не углублены, равномерное распределение желез, патологических изменений слизистой оболочки (гиперемия, отек, эрозии) не выявлены.

Исследование слизистой оболочки отделов кишечника (12-ти перстная, тонкий и толстый отделы кишечника) – кишечная оболочка представлена пучками гладкомышечных волокон, серозная оболочка образована соединительной тканью и покрыта мезотелием, без дефектов, складчатость сохранена, слизистая оболочка тонкого кишечника представлена однослойным цилиндрическим эпителием, широкой щеточной каемкой и множественными бокаловидными клетками, крипты сохранены. Кишечные ворсинки без атрофии, все слои кишечника (собственная пластинка слизистой, мышечная оболочка, серозная оболочка) без патологических изменений (гиперемия, отек, эрозии). Серозная оболочка образована тонкой соединительной тканью и покрыта мезотелием. Слизистая оболочка толстого кишечника без дефектов, образована однослойным цилиндрическим эпителием, выстлана бокаловидными клетками, имеет параллельно расположенные крипты. Мышечная оболочка образована внутренним циркулярным и наружным продольным слоями миоцитов. Серозная оболочка образована тонкой соединительной тканью и покрыта мезотелием. Исследование слизистой оболочки ротовой полости - эпителиальный слой представлен многослойным сквамозным эпителием, основная пластинка построена из волокнистой соединительной ткани, патологических изменений слизистой оболочки (гиперемия, отек, эрозии) не выявлено. Исследование местно-воспалительной реакции после перорального введения препаратов не выявлено. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Регистрация местно-воспалительной реакции у крыс после введения исследуемых препаратов

Доза в пересчете на активный компонент, мг/кг	10 мг/кг
14 дней, n=10	
Исследуемый препарат	0
«Виагра®»	0
14 дней, n=10	45 мг/кг
Исследуемый препарат	0
«Виагра®»	0

Гистологическая картина, полученная в ходе проведения данного исследования, позволяет судить об отсутствии местно-раздражающего действия у изучаемых препаратов, что не исключает возможность развития реакции при индивидуальной чувствительности организма у людей.

### *Заключение по результатам исследования субхронической токсичности*

Токсическое влияние изучаемых препаратов определяли по признакам и срокам развития клинических проявлений интоксикации. Наблюдение за животными не выявило отклонений во внешнем виде, состоянии шерстного покрова и слизистых оболочек, характере выделений, поведенческих реакциях, прироста массы тела. При внутрижелудочном применении исследуемого препарата в сравнении с референтным препаратом «Виагра®», каких-либо различий проявления токсических эффектов у животных не было отмечено. В субхроническом эксперименте на крысах исследуемый препарат в сравнении с референтным препаратом «Виагра®», в дозах 10 мг/кг и 45 мг/кг не оказывал токсическое действие при введении в течение 14 дней. Состояние кожных покровов, слизистых оболочек и шерсти оставалось в норме. Количество потребления корма животными, получавшими вышеуказанные препараты, статистически не отличалось от показателей животных в контрольных группах. Незначительное увеличение веса печени согласуется с известными видоспецифическими эффектами силденафила. Таким образом, периферическая кровь крыс всех экспериментальных групп после 14-ти дневного введения испытуемого препарата по своему количественному и качественному составу соответствовала видовой физиологической норме и значимых различий между изучаемым препаратом и препаратом сравнения «Виагра®» не выявлено. По результатам гистологического исследования ежедневное внутрижелудочное применение изучаемого препарата и препарата сравнения «Виагра®» в дозе 45 мг/кг в течение 14 дней крысам не вызывает развития деструкции тканей, не сопровождается развитием дистрофических, дегенеративных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов.

На основании результатов субхронического эксперимента можно рассчитать *индекс безопасности (ИБ)* исследуемого препарата при применении в клинике в соответствии с прилагаемой инструкцией (крысы – доза 10 мг/кг; длительность введения – 14 дней, суточная доза для человека – 0,7 мг/кг, коэффициент пересчета с крысы на человека – 5,9).

Расчетный безопасный курс (РБК) препарата в днях равен [3]:

$$\text{РБК} = \frac{10 \text{ мг/кг} \times 14}{0,7 \text{ мг/кг} \times 5,9} = 33,9$$

Индекс безопасности (ИБ), представляющий собой соотношение расчетного курса и курса применения препарата в клинике в соответствии с инструкцией, составляет:

$$\text{ИБ} = 33,9/14 = 2,4$$

Таким образом, показатели субхронической токсичности для лабораторных животных у изучаемого препарата не отличаются от аналогичных показателей у препарата сравнения «Виагра®».

Пример 10. Открытое рандомизированное сбалансированное перекрестное исследование биоэквивалентности в двух периодах, двух последовательностях с однократным приемом внутрь 50 мг исследуемого лекарственного препарата в виде спрея для приема внутрь дозированного, 12,5 мг/доза и 50 мг лекарственного препарата Виагра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, Фарева Амбуаз, Франция (держатель РУ – Пфайзер Инк, США) у взрослых здоровых добровольцев натошак.

Настоящее исследование биоэквивалентности было открытым простым перекрестным исследованием в двух периодах с двумя последовательностями с однократным приемом сравниваемых лекарственных препаратов, описанным в главе 7 Руководства по экспертизе лекарственных средств, Том 1, 2013 и Руководстве ЕМА по изучению биоэквивалентности.

Основная цель – охарактеризовать скорость и степень абсорбции исследуемого препарата после приема внутрь и оценить биоэквивалентность 50 мг исследуемого препарата в виде спрея для приема внутрь, 12,5 мг/доза в сравнении с 50 мг препарата Виагра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг у взрослых здоровых добровольцев натошак.

Вторичная цель – изучить безопасность и переносимость обоих лекарственных препаратов по данным клинического и лабораторного обследований, профилю нежелательных явлений и (или) нежелательных реакций.

#### Список сокращений

ФК	Фармакокинетика
$AUC_{0-\infty}$	Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности
$AUC_{0-inf}$	
$AUC_{0-t}$	Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови, при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения
$C_{max}$	Максимальная концентрация в плазме (сыворотке/крови)
$T_{1/2}$	Период полувыведения
$T_{max}$	Время с момента введения, при котором достигается максимальная концентрация в плазме (сыворотке/крови)
$\lambda_z$	Константа скорости терминальной элиминации

ln	Логарифм
ДИ	Доверительный интервал
SD	Стандартное отклонение среднего результата
CV	Коэффициент вариации

В исследование были включены 44 добровольца, мужчины 18–45 лет.

Рандомизировано 44 добровольца, завершили исследование по протоколу 42, выбыло 2 в связи с отказом от участия.

Исследуемый препарат: спрей для приема внутрь дозированный, 12,5 мг/доза. Добровольцы однократно распыляют 50 мг (4 последовательных нажатия) спрея в ротовую полость, не вдыхая.

Препарат сравнения: Виагра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

#### Процедуры скрининга

На этапе скрининга оценивали демографические, антропометрические данные, медицинский анамнез, физикальный осмотр, включавший измерение основных жизненных показателей (артериальное давление, частоты сердечных сокращений, температуры тела), электрокардиограмму, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серология (анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатитов В и С), общий анализ мочи, анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты, тест на наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе (алкотестер).

#### Госпитализация

В каждом из периодов добровольцев госпитализировали в клинический центр вечером накануне исследования (за 10 или более часов до первого приема препарата) на срок до 25 часов после приема препарата в каждом периоде исследования.

#### Процедуры исследования

В каждом периоде исследования добровольцы получали четырехкратную дозу исследуемого препарата (4 дозы спрея для приема внутрь дозированного, 12,5 мг/доза) или однократную дозу препарата Виагра®, 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 50 мг утром в День 1 (после предварительного ночного 10-часового голодания).

В каждом периоде для фармакокинетического анализа производился отбор 22 пробы крови по 4 мл. Кроме того, производился дополнительный отбор крови на этапе скрининга и при завершении исследования – по 10 мл.

График отбора: 0 ч (за 10–15 мин до приема лекарственного препарата), через 0.25, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 и 24 ч после

приема каждого лекарственного препарата. Суммарно в течение исследования взято 88 мл крови в каждом периоде, 176 мл за оба периода (в ФК-целях).

В каждом периоде исследования были измерены основные жизненные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура) за 2 часа до приема сравниваемых препаратов, а также через 2, 6, 12 и 24 часа после приема.

Перед приемом препарата в каждом периоде были проведены физикальный осмотр, анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты, тест на наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе (алкотестер).

При завершении исследования для мониторинга безопасности добровольцев были проведены физикальный осмотр, электрокардиограмма, лабораторные анализы (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи).

Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов выполнялась на всем протяжении участия добровольца в исследовании и основывалась на мониторинге и регистрации всех нежелательных явлений; оценке медицинского анамнеза и сопутствующих препаратов, общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи; измерении основных показателей жизнедеятельности организма, физикальном обследовании, измерении массы тела и электрокардиограммы.

#### Длительность исследования

Исследование состояло из периода скрининга, 2-х периодов приема исследуемых препаратов и отмывочного периода.

Скрининговый период длился не более 14 дней.

Каждый период исследования (госпитализации) длился 34 часа (около 1,5 суток).

Отмывочный период составлял 7 дней, начиная со 2 дня после приема сравниваемых препаратов в 1-й день.

Общая продолжительность исследования составила для добровольцев не более 25 дней.

#### Конечные точки

Основные параметры абсорбции оценивались, используя внемоделный метод с линейно-логарифмическим терминальным периодом условия. Для каждого добровольца рассчитаны следующие параметры фармакокинетики, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов:

- первичные ФК-точки:  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$  силденафила после однократного приема сравниваемых препаратов.

- вторичные ФК-точки:  $t_{\max}$ ,  $\lambda_z$  и  $t_{1/2}$  силденафила, а также  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $t_{\max}$ ,  $\lambda_z$  и  $t_{1/2}$  N-десметилсилденафила (активного метаболита силденафила) после однократного приема сравниваемых лекарственных препаратов.

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием соответствующего программного обеспечения с наличием алгоритмов реализации статистических методов и необходимой документации.

Показатели описательной статистики для  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $t_{\max}$ ,  $\lambda_z$  и  $t_{1/2}$  силденафила и N-десметилсилденафила – среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана, стандартное отклонение, коэффициент вариации.

Статистический анализ различий параметра  $T_{\max}$  проводился с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона для парных выборок (нетрансформированные данные, двусторонний тест).

Статистический анализ различий параметров,  $T_{1/2}$ ,  $\lambda_z$  проводился с помощью параметрического двухстороннего t-критерия Стьюдента для парных выборок (нетрансформированные данные).

Дисперсионный анализ (ANOVA) данных  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{\max}/AUC_{0-t}$  и  $C_{\max}$  проводился после логарифмического преобразования данных (натуральный логарифм) с включением в модель следующих факторов: «Субъекты», «Последовательность приема», «Препарат» и «Период», оценка межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров.

#### Биоаналитический метод

Основой для расчета параметров фармакокинетики, необходимых для оценки биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов, являются фармакокинетические кривые («концентрация–время»), построенные на основании результатов количественного определения силденафила и N-десметилсилденафила в образцах крови (отобранных в соответствии с графиком взятия образцов крови). Количественное определение силденафила и N-десметилсилденафила в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием («Agilent 1200» с тройным квадруполем «Agilent 6460» LC-MS/MS) с использованием валидированной биоаналитической методики.

Критерии биоэквивалентности: 90 %-ные доверительные интервалы для отношения средних значений исследуемого препарата и препарата сравнения (T/R) для

первичных ФК-параметров  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  силденафила должны находиться в пределах 0,8000–1,2500 (80,00–125,00 %).

На фигуре 1 представлены средние значения концентраций силденафила во времени (в линейных координатах) после однократного приема изучаемых препаратов. При визуальном анализе зависимость «концентрация аналита – время» сопоставима для сравниваемых препаратов.

Фармакокинетические параметры рассчитывались немодельными методами с использованием программы программной среды R (пакет *beag*).

Значение  $C_{max}$  силденафила для исследуемого препарата составило  $399,163 \pm 236,396$  нг\*ч/мл. Значение  $C_{max}$  силденафила для препарата «Виагра®» составило  $433,558 \pm 234$  нг\*ч/мл.

Значения  $AUC_{0-\infty}$  и  $AUC_{0-t}$  силденафила для исследуемого препарата составили  $1146,384 \pm 605,429$  и  $1127,082 \pm 601,264$  нг\*ч/мл, соответственно. Значения  $AUC_{0-\infty}$  и  $AUC_{0-t}$  силденафила для препарата «Виагра®» составили  $1363,072 \pm 973,957$  и  $1342,384 \pm 964,399$  нг\*ч/мл соответственно.

Поскольку отношение  $AUC_{0-\infty} / AUC_{0-t}$  превышало 0,8 для всех субъектов исследования, длительность наблюдения за профилем «концентрация аналита – время» оказалась достаточной.

Результаты дисперсионного анализа показали отсутствие статистически значимого влияния факторов препарат и период. Кроме того, не показано влияние эффекта переноса и прямого эффекта препарата.

Представленные в таблице 4 результаты позволяют сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов.

Таблица 4. Оценка биоэквивалентности по силденафилу

Параметр	Среднее, T	Стандартное отклонение	Среднее, R	Стандартное отклонение	F-values	P-values
$C_{max}$	399.163	236.396	433.558	234.000	1.778	0.190
$AUC_{0-t}$	1127.082	601.264	1342.384	964.399	6.496	0.015
$AUC_{0-inf}$	1146.384	605.429	1363.072	973.957	7.517	0.000
$\ln(C_{max})$	5.855	0.505	5.925	0.589	4.158	0.000
$\ln(AUC_{0-t})$	6.919	0.455	7.015	0.631	6.076	0.000
$\ln(AUC_{0-inf})$	6.937	0.453	7.032	0.627	6.190	0.000

Параметр	Среднее, T	Стандартное отклонение	CV(%)	Среднее, R	Стандартное отклонение	CV(%)
$\lambda_z$	0.224	0.101	44.998	0.210	0.084	39.852
$T_{max}$	0.845	0.525	62.125	1.035	0.513	49.573
$T_{1/2}(z)$	3.857	1.961	50.850	3.788	1.320	34.844
AUC.index(%)	98.195	1.447	1.473	98.311	0.922	0.938

Параметр	Биоэквивалентность	MSE	PE(%)	90%ДИ, нижняя граница	90%ДИ, верхняя граница
$C_{max}$	Да	0.116	93.261	82.425	105.521
AUC <sub>0-t</sub>	Да	0.0870	90.856	81.630	101.125
AUC <sub>0-inf</sub>	Да	0.085	90.977	81.855	101.115

Статистический анализ для вторичного параметра  $T_{max}$  проведен с использованием критерия суммы рангов Вилкоксона (непараметрический тест). В результате анализа было получено значение p-value, равное 0.02444 ( $Z$ -value = -2.2521), таким образом, обнаружены статистически значимые различия для параметра  $T_{max}$ , однако с учетом более раннего достижения  $T_{max}$  после приема исследуемого препарата данные различия могут быть атрибутированы к различиям формуляций сравниваемых препаратов (LSMean составило 0,845 для исследуемого препарата и 1,035 для препарата сравнения) (фигура 2). Как видно из графика зависимости «концентрация анализа–время», представленного на фигуре 2, у исследуемого препарата  $T_{max}$  меньше, чем у препарата сравнения, и терапевтически значимые концентрации силденафила определяются в более ранних точках.

На фигуре 3 представлены средние значения концентраций N-десметилсилденафила во времени в линейных координатах после однократного приема изучаемых препаратов. При визуальном анализе зависимость «концентрация анализа – время» сопоставима для сравниваемых препаратов.

Фармакокинетические параметры рассчитывались немодельными методами с использованием программы программной среды R (пакет bear).

Значение  $C_{max}$  N-десметилсилденафила для исследуемого препарата составило  $123 \pm 64,704$  нг\*ч/мл. Значение  $C_{max}$  силденафила для препарата «Виагра®» составило  $125,209 \pm 62,83$  нг\*ч/мл.

Значения  $AUC_{0-\infty}$  и  $AUC_{0-t}$  N-десметилсилденафила для исследуемого препарата составили  $375,654 \pm 196,091$  и  $354,805 \pm 192,803$  нг\*ч/мл соответственно. Значения  $AUC_{0-\infty}$  и  $AUC_{0-t}$  N-десметилсилденафила для препарата «Виагра®» составили  $415,193 \pm 241,764$  и  $392,443 \pm 236,968$  нг\*ч/мл соответственно.

Поскольку отношение  $AUC_{0-\infty} / AUC_{0-t}$  превышало 0,8 для всех субъектов исследования, длительность наблюдения за профилем «концентрация аналита – время» оказалась достаточной.

Результаты дисперсионного анализа показали отсутствие статистически значимого влияния факторов препарат и период. Кроме того, не показано влияние эффекта переноса и прямого эффекта препарата.

Представленные в таблице 5 результаты позволяют сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов.

Таблица 5. Оценка биоэквивалентности по N-десметилсилденафилу

Параметр	Среднее, T	Стандартное отклонение	Среднее, R	Стандартное отклонение	F-values	P-values
$C_{max}$	123.000	64.704	125.209	62.830	0.078	0.782
$AUC_{0-t}$	354.805	192.803	392.443	236.968	4.712	0.036
$AUC_{0-inf}$	375.654	196.091	415.193	241.764	14.689	0.000
$\ln(C_{max})$	4.691	0.501	4.670	0.655	3.363	0.000
$\ln(AUC_{0-t})$	5.748	0.494	5.792	0.643	6.631	0.000
$\ln(AUC_{0-inf})$	5.817	0.467	5.865	0.603	7.733	0.000

Параметр	Среднее, T	Стандартное отклонение	CV(%)	Среднее, R	Стандартное отклонение	CV(%)
$\lambda_z$	0.205	0.065	31.569	0.204	0.079	38.803
$T_{max}$	0.811	0.475	58.570	0.998	0.538	53.913

T <sub>1/2</sub> (z)	3.810	1.553	40.768	4.074	2.192	53.812
AUC.index(%)	93.609	6.295	6.724	93.098	5.527	5.937

Параметр	Биоэквивалентность	MSE	PE(%)	90%ДИ, нижняя граница	90%ДИ, верхняя граница
C <sub>max</sub>	Да	0.153	102.159	88.627	117.757
AUC <sub>0-t</sub>	Да	0.087	95.682	85.961	106.503
AUC <sub>0-inf</sub>	Да	0.067	95.297	86.735	104.705

Статистический анализ для вторичного параметра T<sub>max</sub> проведен с использованием критерия суммы рангов Вилкоксона (непараметрический тест). В результате анализа было получено значение p-value, равное 0.01468 (Z-value = -2.4363), таким образом, обнаружены статистически значимые различия для параметра T<sub>max</sub>, однако с учетом более раннего достижения T<sub>max</sub> после приема исследуемого препарата данные различия могут быть атрибутированы к различиям формуляций сравниваемых препаратов (LSMean составило 0.811 для исследуемого препарата и 0.998 для препарата сравнения).

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что исследуемый препарат в виде раствора для приема внутрь, 12,5 мг доза, в дозировке 50 мг биоэквивалентен 50 мг лекарственного препарата Виагра®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. Профиль безопасности исследуемого препарата сопоставим с профилем безопасности референтного препарата.

### Список литературы

1. Fink et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162(12): 1349-1360.
2. Кривобородов Г. Г., Тур Е. И. Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии. *РМЖ «Медицинское обозрение»*. 2018; 2(1): 16–22.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Виагра®», таблетки покрытые оболочкой, 25, 50 и 100 мг (ЛП-15875/01-230516). Государственный реестр лекарственных средств. Доступно 28.04.20

[\[http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c758d8f4-97d0-4d07-906e-539c5f07158b&t=\]](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c758d8f4-97d0-4d07-906e-539c5f07158b&t=)

4. RU 2649834, опубликован 04.04.2018.
5. EA 032819, опубликован 31.07.2019.
6. Elshafeey A. H., Bendas E. R, Mohamed O. H. Intranasal microemulsion of sildenafil citrate: in vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic study in rabbits. *AAPS PharmSciTech*. 2009; 10(2):361–367.
7. US10111833, date of publication 30.10.2018.
8. US9370518, date of publication 21.06.2016.
9. US20150133459, date of publication 14.05.2015.
10. US9662334, date of publication 30.05.2017.
11. WO2016021975, date of publication 02.06.2016.
12. RU 2611403, опубликован 21.02.2017

#### ПЕРЕЧЕНЬ ФИГУР, ЧЕРТЕЖЕЙ И ИНЫХ МАТЕРИАЛОВ

**Фигура 1.** Динамика изменений концентраций силденафила в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения «Виагра®» (R) (на графиках приведены средние значения и стандартные отклонения).

**Фигура 2.** Динамика изменений концентраций силденафила, представленных как среднее значение, в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения «Виагра®».

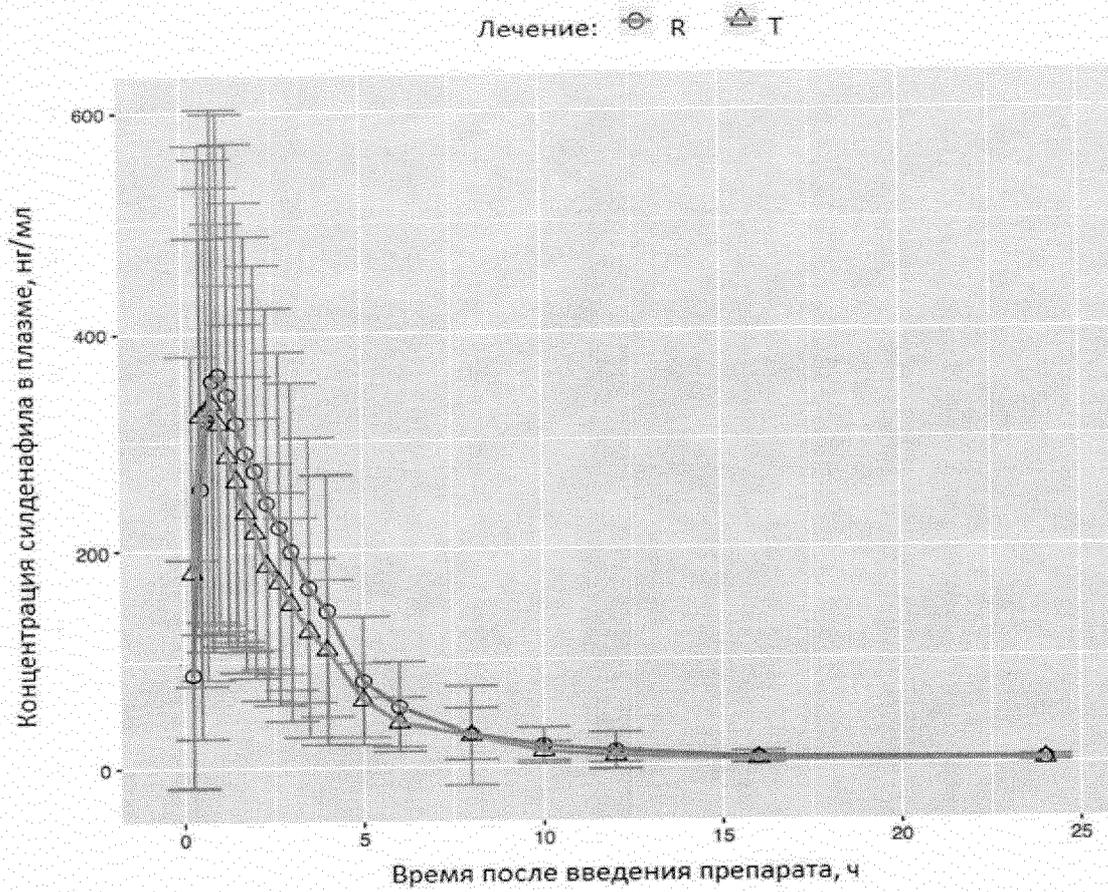
**Фигура 3.** Динамика изменений концентраций N-десметилсилденафила в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения «Виагра®» (R) (на графиках приведены средние значения и стандартные отклонения).

## СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

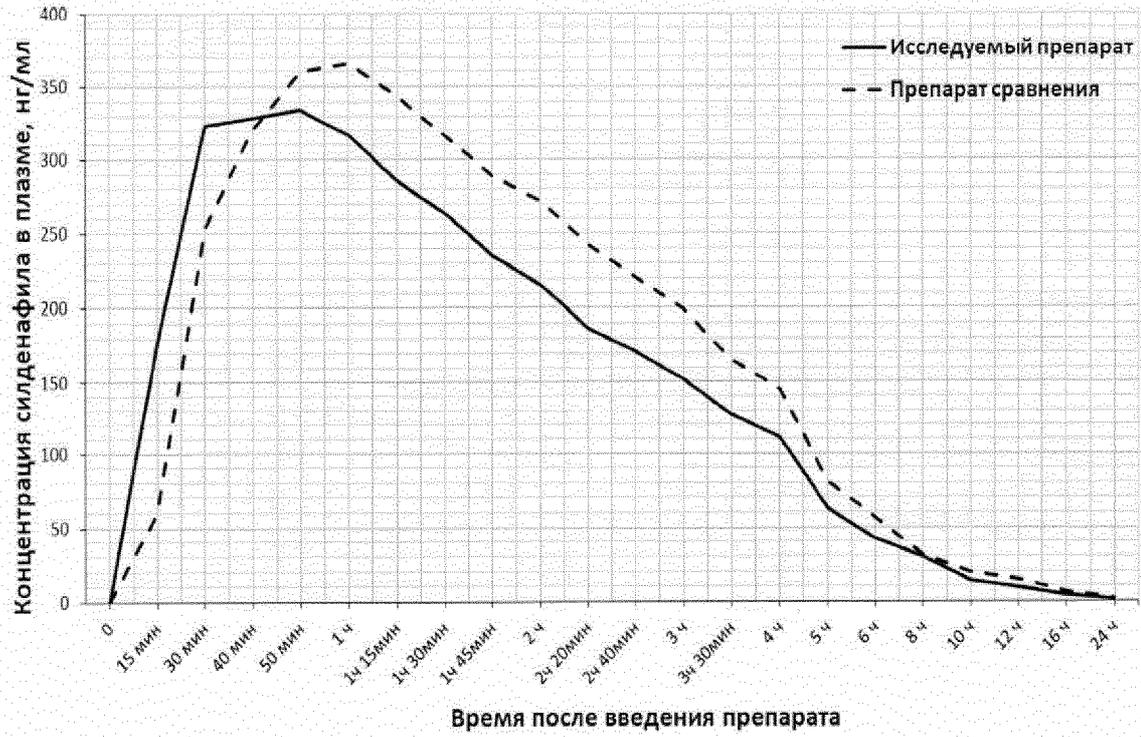
1. Стабильная фармацевтическая композиция в виде спрея для перорального применения, включающая:
  - а) силденафила цитрат в растворенном виде в концентрации от 8 до 17 масс. %;
  - б) растворяющую смесь, состоящую из пропиленгликоля и этанола, в которой массовое соотношение пропиленгликоль:этанол от 3,5 до 4,5, при этом указанная растворяющая смесь включена в композицию в количестве достаточном для эффективного растворения указанных концентраций силденафила цитрата;
  - в) соляную кислоту, концентрация которой в пересчете на безводное вещество в композиции от 0,4 масс. % до 1 масс. %.
2. Композиция по п.1, биоэквивалентная пероральным таблеткам в дозировке 50 мг.
3. Композиция по п.1 или п.2, дополнительно включающая в качестве солюбилизатора полиэтиленгликоль.
4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая в качестве растворителя воду очищенную.
5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая ароматизаторы.
6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающая корригенты вкуса.

# СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ



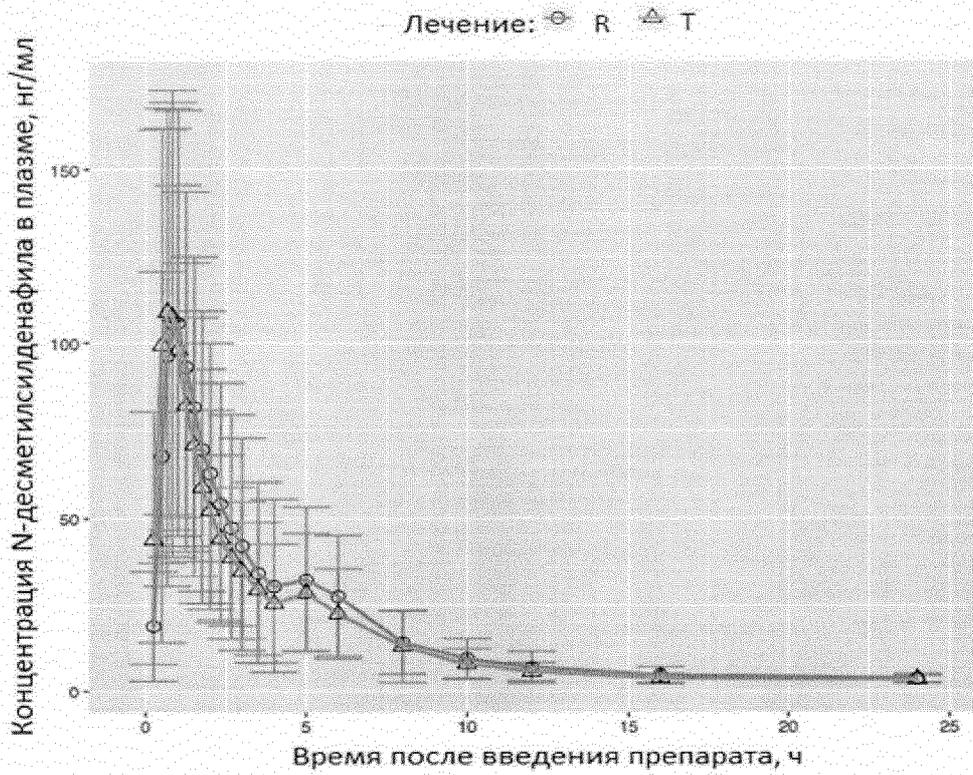
Фигура 1.

## СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ



Фигура 2.

СПРЕЙ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ  
СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ



Фигура 3.

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

Номер евразийской заявки:

**202000232**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61P 15/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
A61K 31/33, A61K 47/02, A61K 47/10, A61K 9/00, A61K 9/08; A61P 15/00, A61P 9/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
EAPATIS, Espacenet, Reaxys, Embase

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	US 2016/0287593 A1 (INSYS DEV CO INC [US]) 2016.10.06, описание: [0043], [0046], пример 5 таблица 4; формула: п.п. 1, 2, 8, 15	1-6
Y	RU 2611403 C1 (СУДА ЛИМИТЕД [AU]) 2017.02.21, формула: п.п. 1-12, 15	1-6
Y	WO 2011/156405 A2 (NOVADEL PHARMA INC. [US]) 2011.12.15, описание: примеры; формула: п.п. 1, 4-9, 11-14, 17, 18	1, 6
Y	US 9370518 B2 (INSYS DEVELOPMENT COMPANY, INC. [US]) 2016.06.21, формула: п.п. 1, 3	1, 5, 6

последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«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"

«Т» - 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 проведения патентного поиска: **03/03/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

 А.В.Чебан