

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041674**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.21

(21) Номер заявки
201892632

(22) Дата подачи заявки
2017.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ КОМБИНАЦИЮ
МЕМАНТИНА И МЕЛАТОНИНА**

(31) **2016125970; 2016125973**

(32) **2016.06.29**

(33) **RU**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/RU2017/000458**

(87) **WO 2018/004391 2018.01.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Сыров Кирилл Константинович,
Нестерук Владимир Викторович (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.
(RU)**

(56) **WO-A1-2015060746
RU-C1-2557960
RU-C2-2546521
RU-S2-2482839**

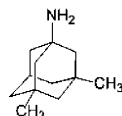
(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к фармацевтической композиции в форме таблетки, содержащей 2,0-15,0 мас.% мемантина; 1,5-10,0 мас.% мелатонина; 65,0-80,0 мас.% наполнителя, выбранного из маннитола или смеси маннитола с коповидоном; 4,0-15,0 мас.% дезинтегранта, выбранного из кросповидона; 1,0-2,0 мас.% связывающего вещества, выбранного из сорбитола; 1,0-2,5 мас.% подсластителя, выбранного из мальтитола, сахарината натрия или их смеси; 0,5-1,0 мас.% скользящего вещества, выбранного из коллоидного диоксида кремния, стеариновой кислоты, стеарата магния, талька или их смесей; 1,5-3,0 мас.% ароматизатора, а также к способу ее получения. Изобретение обеспечивает расширение арсенала фармацевтических композиций, содержащих комбинацию мемантина и мелатонина, а также повышение ее стабильности при хранении и скорости растворения.

041674 B1

041674 B1

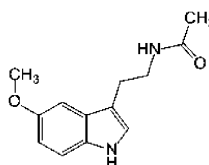
Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности, а именно к новому комбинированному препарату мелатонина и мемантина.

Мемантин (или 3,5-диметиладамантан-1-амин) представляет собой производное адамантана следующего строения:



Являясь неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Обладает ноотропным, церебровасодилатирующим, противогипоксическим и психостимулирующим действием, улучшает когнитивные процессы, повышает повседневную активность, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии, уменьшает спастичность, вызванную заболеваниями и повреждениями мозга [Регистр лекарственных средств: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2206.htm].

Мелатонин (или N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой синтетический аналог гормона, вырабатываемого эпифизом, следующего строения:



В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2-4 ч ночи и снижается в течение второй половины ночи. Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом. Мелатонин контролирует циркадные ритмы и восприятие цикла день-ночь, обладает снотворным эффектом и улучшает засыпание, адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции, проявляет иммуностимулирующие и выраженные антиоксидантные свойства, тормозит секрецию гонадотропинов и в меньшей степени других гормонов аденогипофиза - кортикотропина, тиреотропина и соматотропина [Регистр лекарственных средств: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2278.htm].

Из уровня техники [патент RU 2536270 C1, опубл. 20.12.2014] известно применение композиции мемантина и мелатонина, эффективной в отношении устранения нарушений у больных с патологиями мозга, для профилактики, коррекции и терапии проявлений амилоидной интоксикации. В указанном документе показано, что комбинация мемантина с мелатонином обладает синергетическим действием в отношении улучшения когнитивной дисфункции и снижения концентрации агрегатов бета-амилоида - протеина, скопления которого образуют амилоидные бляшки в мозге пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию мемантина и мелатонина, может быть представлена в виде таблетки, капсулы, инъекционной формы и т.д. и может дополнительно включать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Однако в указанном документе не раскрываются конкретные варианты фармацевтических композиций, содержащих комбинацию мемантина и мелатонина, при этом фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представлены в общем виде и не указываются предпочтительные из них.

Ближайшим аналогом (прототипом) настоящего изобретения является фармацевтическая композиция в виде твердой лекарственной формы [патент RU 2488388 C1, опубл. 27.07.2013; заявка WO 2015/060746 A1, опубл. 30.04.2015], содержащая комбинацию мемантина и мелатонина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Мемантин	40,0-90,0
Мелатонин	2,0-5,0
Разбавитель	2,0-50,0
Связующее	3,5-10,0
Дезинтегрирующий агент	1,5-10,0
Антифрикционный агент	0,2-3,0

Разбавитель выбирается из лактозы, крахмала, производного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, сукрозы, инвертированного сахара, декстрозы и декстрата; дезинтегрирующий агент выбирается из натрий карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы, желатинированного крахмала; связующее выбирается из поливинилпирролидона, желатина, производных целлюлозы, природных камедей, полиэтиленгликолей, альгината натрия; антифрикционный агент выбирается из стеариновой кислоты и/или ее солей, коллоидного диоксида кремния, талька, бензоата натрия, ацетата натрия и олеата натрия.

В качестве недостатков можно отметить отсутствие в указанном источнике данных по изучению

стабильности и скорости растворения представленной фармацевтической композиции в виде твердой лекарственной формы.

Задача настоящего изобретения состоит в расширении арсенала фармацевтических композиций, содержащих комбинацию мемантина и мелатонина, а также в получении фармацевтических композиций, обладающих улучшенными свойствами по сравнению с прототипом.

Технический результат настоящего изобретения заключается в повышении безопасности, стабильности при хранении и скорости растворения фармацевтической композиции, содержащей комбинацию мемантина и мелатонина.

Задача настоящего изобретения решается, а указанный технический результат достигается новой фармацевтической композицией в виде твердой формы для профилактики и лечения психических, поведенческих, когнитивных расстройств, содержащей:

- от 2,0 до 15,0 мас.% мемантина;
- от 1,5 до 10,0 мас.% мелатонина;
- от 75,0 до 96,5 мас.% вспомогательных веществ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает:

- от 2,0 до 15,0 мас.% мемантина;
- от 1,5 до 10,0 мас.% мелатонина;
- от 65,0 до 80,0 мас.% наполнителя; и/или
- от 4,0 до 15,0 мас.% дезинтегранта; и/или
- от 1,0 до 2,0 мас.% связывающего вещества; и/или
- от 1,0 до 2,5 мас.% подсластителя; и/или
- от 0,5 до 1,0 мас.% скользящего вещества; и/или
- от 1,5 до 3,0 мас.% ароматизатора.

Наполнитель предпочтительно выбирается из маннитола или смеси маннитола с коповидоном, но не ограничивается ими.

Дезинтегрант предпочтительно выбирается из кросповидона, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы, желатинированного крахмала, но не ограничивается ими.

Связывающее вещество предпочтительно выбирается из сорбитола, поливинилпирролидона, желатина, производных целлюлозы, природных камедей, полиэтиленгликолей, альгината натрия, но не ограничивается ими.

В композицию необязательно может быть включен подсластитель. Подсластитель выбирается из мальтитола, сахарината натрия или их смеси, сукралозы, ацесульфамата калия, но не ограничивается ими.

Скользящее вещество выбирается из коллоидного диоксида кремния, стеариновой кислоты и/или ее солей, талька или их смесей, бензоата натрия, ацетата натрия и олеата натрия, но не ограничивается ими.

В качестве ароматизатора могут использоваться любые вещества, которые обычно используются при изготовлении фармацевтических композиций в форме таблеток. Предпочтительно ароматизатор выбирается из мятного, ментолового, клубничного, апельсинового или лимонного. Данный выбор веществ является предпочтительным, но не ограничивается только приведенными вариантами.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения таблетка является диспергируемой в полости рта.

Еще в одном варианте осуществления изобретения количество мемантина составляет 2,5-10,0 мас.%, предпочтительно 2,5 мас.%, а количество мелатонина составляет 1,5-6,0 мас.%, предпочтительно 1,5 мас.%.

Еще в одном варианте осуществления изобретения количества мемантина и мелатонина могут включать любой из поддиапазонов, приведенных выше, т.е. количество мемантина может составлять, например, 2,5-10,0, или 2,5-9,5, или 2,5-9,0, 2,5-8,5, 2,5-8,0, 2,5-7,5, 2,5-7,0, 2,5-6,5, 2,5-6,0, 2,5-5,5, 2,5-5,0, 2,5-4,5, 2,5-4,0, 2,5-3,5 и 2,5-3,0 мас.%, но не ограничиваясь этим, а количество мелатонина может составлять, например, 1,5-6,0, 1,5-5,5, 1,5-5,0, 1,5-4,5, 1,5-4,0, 1,5-3,5, 1,5-3,0, 1,5-2,5 и 1,5-2,0 мас.%, но не ограничиваясь этим.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению применяются для профилактики и лечения психических, поведенческих, когнитивных расстройств и нарушений, в том числе при деменции различной степени выраженности. Средство может быть применено при следующих медицинских состояниях, которые сопровождаются клиническими проявлениями органического психосиндрома (и его наиболее существенного компонента - деменции): болезнь Альцгеймера, сосудистая (мультиинфарктная) деменция, умеренное когнитивное нарушение, алкоголизм, внутричерепные объемные процессы - опухоли, субдуральные гематомы и мозговые абсцессы, аноксия, черепно-мозговая травма, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона, хорей Гентингтона, прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Пика, боковой амиотрофический склероз, спиноцеребеллярные дегенерации, оптохориома, болезнь Бича, метастатическая лейкемия, болезнь Крейтцфельда-Якоба, вирусные энцефалиты, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, нейросифилис, болезнь Бехчета, хронические

бактериальные и грибковые менингиты; Дефицитные состояния, синдром Гайе-Вернике-Корсакова, недостаточность тиамин, недостаточность витамина В12, недостаточность фолиевой кислоты, недостаточность витамина В3, пеллагра; метаболические нарушения, диализная деменция, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, тяжёлая почечная недостаточность, синдром Кушинга, печёночная недостаточность, болезни паращитовидных желез, системная красная волчанка и другие коллагеновые болезни, сопровождающиеся церебральными васкулитами, рассеянный склероз, болезнь Уиппла.

Способ получения указанной фармацевтической композиции в форме таблетки включает взвешивание и просеивание исходных веществ, их смешивание и таблетирование. Предпочтительно таблетирование осуществляют методом прямого прессования. Готовые таблетки могут быть упакованы в блистеры, а блистеры в картонные пачки.

Хотя изобретение представлено в данном документе с учетом различных типичных практических способов применения, необходимо учитывать, что эти варианты практического применения представляют собой лишь описание принципов существующего изобретения и его применения. Специалисты, являющиеся экспертами в данной области знаний, могут видеть, что возможно существование множества модификаций типичных вариантов практического применения изобретения, не выходящих за область изобретения.

Кроме того, необходимо учитывать, что различные особенности и/или характеристики разных способов практического применения изобретения могут быть объединены. Следовательно, нужно понимать, что могут существовать многочисленные модификации в дополнение к описанным вариантам практического применения и могут быть разработаны другие способы использования, не выходящие за область изобретения.

Кроме того, специалисты в конкретной области специальных знаний могут увидеть другие варианты практического применения изобретения после ознакомления с представленным описанием к изобретению, а также после практического использования изобретения, представленного в данном документе. Предполагается, что разделы описания и примеры будут восприняты только как иллюстрация типичного применения, в соответствии с данной областью знания и указаниями заявки на данное изобретение.

Настоящее изобретение может быть проиллюстрировано следующими примерами.

В примерах представлены предлагаемые согласно настоящему изобретению фармацевтические композиции в форме таблетки, включающие комбинацию мемантина и мелатонина, которые носят иллюстрирующий характер и никоим образом не ограничивают объем притязаний.

Пример 1. Получение вариантов композиций.

Получение фармацевтических композиций в форме таблеток включает взвешивание и просеивание исходных веществ, их смешивание и таблетирование методом прямого прессования.

Были получены следующие варианты композиций, приведенные в табл. 1-5.

Таблица 1

Варианты 1-3

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
Мемантин (в виде гидрохлорида)	2,5	8,0	15,0
Мелатонин	1,5	6,0	10,0
Маннитол	75,46	69,8	60
Коповидон	0,175	2,5	5
Кросповидон	13,05	9,0	4,0
Сорбитол	1,68	1,4	1,0
Мальтитол	1,235	0,9	0,5
Сахаринат натрия	1,0	0,7	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,9	0,7	0,5
Ароматизатор мятный/ментоловый	2,5	1,0	1,5

Таблица 2

Варианты 4-6

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 4	Вариант 5	Вариант 6
Мемантин (в виде гидрохлорида)	2,5	8,0	15,0
Мелатонин	1,5	6,0	10,0
Маннитол	75,46	69,8	60
Коповидон	0,175	2,5	5
Кросповидон	13,05	9,0	4,0
Сорбитол	1,68	1,4	1,0
Мальтитол	1,235	0,9	0,5
Стеариновая кислота	1,0	0,7	0,5
Стеарат магния	0,9	0,7	0,5
Ароматизатор клубничный	2,5	1,0	1,5

Таблица 3

Варианты 7-9

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 7	Вариант 8	Вариант 9
Мемантин (в виде гидрохлорида)	2,5	8,0	15,0
Мелатонин	1,5	6,0	10,0
Маннитол	77,56	70,8	63,5
Коповидон	0,175	2,5	5
Кросповидон	13,05	9,0	4,0
Сорбитол	1,68	1,4	1,0
Сахаринат натрия	1,235	0,9	0,5
Тальк	0,9	0,7	0,5
Ароматизатор лимонный	1,4	0,7	0,5

Таблица 4

Варианты 10-12

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 10	Вариант 11	Вариант 12
Мемантин (в виде гидрохлорида)	2,5	8,0	15,0
Мелатонин	1,5	6,0	10,0
Маннитол	75,46	69,8	60
Коповидон	0,175	2,5	5
Натрия карбоксиметил-целлюлоза	13,05	9,0	4,0
полиэтиленгликоль	1,68	1,4	1,0
Мальтитол	1,235	0,9	0,5
Сукралоза	1,0	0,7	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,9	0,7	0,5
Ароматизатор мятный/ментоловый	2,5	1,0	1,5

Таблица 5

Варианты 13-15

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 13	Вариант 14	Вариант 15
Мемантин (в виде гидрохлорида)	2,5	8,0	15,0
Мелатонин	1,5	6,0	10,0
Маннитол	75,46	69,8	60
Коповидон	0,175	2,5	5
кроскармелоза	13,05	9,0	4,0
Альгинат натрия	1,68	1,4	1,0
Мальтитол	1,235	0,9	0,5
ацесульфам	1,0	0,7	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,9	0,7	0,5
Ароматизатор мятный/ментоловый	2,5	1,0	1,5

Пример 2. Определение стабильности таблеток методом ускоренного старения.

Стабильность при хранении таблеток, полученных по вариантам 1-15, оценивали по содержанию мелатонина и сравнивали ее со стабильностью таблеток, полученных в соответствии с прототипом [патент RU 2488388 C1, опубл. 27.07.2013, пример 1].

Состав таблеток мемантин и мелатонин прототипа.

Вещество	мг	Мас. %
Мемантин	100	40,00
Мелатонин	5	2,00
Лактоза	70	28,00
Микрокристаллическая целлюлоза	24,75	9,90
Крахмал	26	10,40
Повидон	12,5	5,00
Кроскармеллоза	9,75	3,90
Стеарат кальция	2	0,80
Общая масса таблетки	250	100,00

Таблетки, полученные в соответствии с вариантами 1-15 и в соответствии с прототипом, были упакованы в блистеры из алюминиевой фольги ("Alu-Alu") и помещены в климатическую камеру в условия ускоренных испытаний. Содержание мелатонина определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Метод "ускоренного старения" заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения. При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежуток времени, в течение которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращается в сравнении со сроком годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности.

По результатам, полученным в процессе "ускоренного старения" лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

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

$$C = K \cdot C_3,$$

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

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

В соответствии с ОФС. 1.1.0009.15 значение коэффициента соответствия (K) в зависимости от выбранного температурного интервала ($t_3 - t_{xp}$), равного 30°C, составляет 15,6. Срок экспериментального хранения при выбранном сроке годности 3 года составляет 71 сутки.

Статистическую обработку параметров и оформление результатов исследования проводили в соответствии с правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0.

Установлено, что после 71 суток хранения в условиях метода ускоренного старения таблетки, полученные по вариантам 1-15, обладали равноценными показателями стабильности и оставались химически чистыми. Таблетки, полученные в соответствии с прототипом, оставались химически чистыми в течение менее 10 суток, далее содержание мелатонина уменьшалось более чем на 3%. То есть таблетки, соответствующие вариантам 1-15 настоящего изобретения, являются значительно более стабильными по сравнению с прототипом.

Таблица 6

Оценка стабильности вариантов 1-15 таблеток при хранении методом ускоренного старения в сравнении с прототипом

Время хранения при $(t_s - t_{\text{хр}}) = 30^\circ\text{C}$, суток	Количество мелатонина в % от теоретического содержания по данным ВЭЖХ															
	Номер варианта композиции согласно Примеру 1															прототип
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99,9
20	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,5
30	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,1
40	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	98,4
50	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	98,0
60	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	97,2
71	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	96,8

Таблица 7

Оценка стабильности вариантов 1-15 таблеток при хранении в течение 12 месяцев в сравнении с прототипом

Время хранения при 25°C и относительной влажности 75%, месяцев	Количество мелатонина в % от теоретического содержания по данным ВЭЖХ															
	Номер варианта композиции согласно Примеру 1															прототип
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99,9
3	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,7
6	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,3
9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	98,6
12	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	98,2

Таблица 8

Оценка кинетики растворения вариантов 1-15 таблеток в сравнении с прототипом

Время, сек	Количество перешедшего в раствор мемантина в % от максимальной теоретической концентрации															
	Номер варианта композиции согласно Примеру 1															прототип
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	17,9	17,7	17,6	17,3	17,6	17,7	18,2	17,5	17,3	17,6	17,5	17,6	17,8	17,6	18,0	18,0
30	44,9	44,8	44,7	44,5	44,7	44,8	44,9	44,8	44,6	44,8	44,7	44,2	44,9	44,8	44,7	38,8
60	61,2	61,1	60,8	60,0	60,8	60,0	61,1	60,8	60,0	60,8	60,0	60,0	60,8	60,9	60,8	45,6
120	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	53,0
300	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	76,4
600	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Пример 3. Определение стабильности таблеток методом долгосрочных испытаний.

Стабильность при хранении таблеток, полученных по вариантам 1-15, оценивали по содержанию мелатонина и сравнивали ее со стабильностью таблеток, полученных в соответствии с прототипом [патент RU 2488388 C1, опубл. 27.07.2013, пример 1].

Состав таблеток мемантин и мелатонин прототипа.

Вещество	мг	Мас. %
Мемантин	100	40,00
Мелатонин	5	2,00
Лактоза	70	28,00
Микрокристаллическая целлюлоза	24,75	9,90
Крахмал	26	10,40
Повидон	12,5	5,00
Кроскармеллоза	9,75	3,90
Стеарат кальция	2	0,80
Общая масса таблетки	250	100,00

Таблетки, полученные в соответствии с вариантами 1-15 и в соответствии с прототипом, были упакованы в блистеры из алюминиевой фольги ("Alu-Alu") и помещены в климатическую камеру в условия долгосрочных испытаний. Содержание мелатонина определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Установлено, что после 12 месяцев хранения в реальных условиях таблетки, полученные по вариантам 1-15, обладали равноценными показателями стабильности и оставались химически чистыми. Таблетки, полученные в соответствии с прототипом, оставались химически чистыми в течение менее 6 месяцев, далее содержание мелатонина уменьшалось более чем на 0,7%. То есть таблетки, соответствующие вариантам 1-15 настоящего изобретения, являются более стабильными по сравнению с прототипом.

Авторы настоящего изобретения полагают, что неожиданный эффект повышения стабильности твердых лекарственных форм по вариантам 1-15 по сравнению с прототипом может быть обусловлен снижением содержания мемантина в твердых лекарственных формах. Высокое содержание мемантина (более 40 мас.%), который по своей химической природе является основанием, в твердых лекарственных формах согласно прототипу может оказывать дестабилизирующее влияние на второй активный компонент лекарственной формы - мелатонин, содержание которого определялось в настоящих примерах.

Пример 4. Сравнение профилей растворения таблеток в соответствии с вариантами 1-15 и полученных по прототипу.

Кинетику растворения таблеток, полученных по вариантам 1-15, оценивали по содержанию субстанции и сравнивали ее с кинетикой растворения таблеток, полученных в соответствии с прототипом [патент RU 2488388 C1, опубл. 27.07.2013, пример 1].

Состав таблеток мемантин и мелатонин прототипа.

Вещество	мг	Мас. %
Мемантин	100	40,00
Мелатонин	5	2,00
Лактоза	70	28,00
Микrokристаллическая целлюлоза	24,75	9,90
Крахмал	26	10,40
Повидон	12,5	5,00
Кроскармеллоза	9,75	3,90
Стеарат кальция	2	0,80
Общая масса таблетки	250	100,00

Прибор для определения скорости растворения представляет собой трехгорлый сосуд емкостью 1 л. В один из тубусов вводят термометр, в другой - стеклянную трубку для взятия проб и их комплексирования, а в третий - основную деталь прибора - цилиндрическую корзинку высотой 3,6 см и диаметром 2,5 см, сделанную из нержавеющей стали в виде сетки с отверстиями диаметром 40 меш (около 0,351 мм). Корзинка насажена на ось мотора.

В сосуд наливают растворяющую среду (1000 мл), в данном эксперименте щелочной раствор панкреатина, что соответствует среде слюны человека и является важным для определения растворимости сублингвальных (ородисперсных) лекарственных форм. Исследуемый образец помещают в цилиндрическую корзинку, которую устанавливают на расстоянии 2 см от дна сосуда.

Температуру растворяющей среды во время опыта поддерживают постоянной ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Скорость вращения корзинки в среде регулируют с точностью $\pm 5\%$, она составляет 200 об/мин. Через установленные интервалы времени отбирают для анализа пробы по 1-2 мл для определения содержания растворенного вещества. Взятый объем растворителя тотчас же восполняют новым.

Контроль растворения проводят по выбранному компоненту - мемантину. Для сравнительных образцов используют 250 мг таблеток, полученных по вариантам 1-15 и полученных в соответствии с прототипом, с получением после полного растворения раствора, содержащего 6,25, 20, 37,5 мг/л мемантина для вариантов 1-15 и 100 мг/л мемантина для прототипа.

Полученные результаты в процентах растворенного действующего вещества от максимальной концентрации приведены в табл. 8.

Результаты демонстрируют, что скорость растворения таблеток, соответствующих вариантам 1-15 настоящего изобретения, значительно выше, чем скорость растворения таблетки согласно прототипу, в частности, время, в течение которого происходит 50% растворение таблеток, соответствующих вариантам 1-15 настоящего изобретения, в два раза меньше, чем для сравнительного образца согласно прототипу, что может быть особенно полезным для получения таблеток в ородисперсной форме.

Полученные данные иллюстрируют, что подобранный состав вспомогательных веществ и их соотношения оптимальны для составов, содержащих комбинацию мемантина и мелатонина, предназначенных для диспергирования в полости рта.

Пример 5. Изучение острой токсичности препарата.

Для изучения острой токсичности новой композиции дополнительно были получены следующие варианты композиций, приведенные в табл. 9.

Таблица 9

Варианты 16, 17

Состав	Количество вещества, масс%	
	Вариант 16	Вариант 17
Мемантин (в виде гидрохлорида)	2,0	10,0
Мелатонин	10,0	2,0
Маннитол	67,8	68,7
Коповидон	0,2	5,6
Кросповидон	12,9	8,7
Сорбитол	1,5	1,2
Мальтитол	1,2	0,8
Сахаринат натрия	1,0	0,7
Коллоидный диоксид кремния	0,9	0,6
Ароматизатор мятный/ментоловый	2,5	1,7

Характеристика исследуемых групп.

При исследовании острой токсичности были сформированы группы из 10 самцов крыс линии Wistar для каждой дозы.

Проводили внутрижелудочное введение крысам композиций, полученных по вариантам 1, 16 и 17, а также композиции, полученной в соответствии с прототипом [патент RU 2488388 C1, опублик. 27.07.2013, пример 1].

Дозы, необходимые для расчета LD₅₀, установлены экспериментальным путем. Расчет LD₅₀ производили с использованием пробит-анализа по методу Прозоровского.

Определение летальных доз.

При исследовании острой токсичности дозы были подобраны экспериментально, расчет доз осуществляли по мемантину, как более токсичному компоненту.

Группы, дозы и результаты изучения острой токсичности композиций, полученных по вариантам 1, 16 и 17, а также полученных в соответствии с прототипом, приведены в табл. 10.

Таблица 10

Значения показателей LD₅₀ для крыс при внутрижелудочном введении

Номер группы п/п	Дозировка активного вещества (по мемантину), мг/кг	Композиция	Кратность введения	LD ₅₀ с доверительным интервалом, мг/кг
1	100	Вариант 1	однократно	509,5 (358,8 - 648,2)
2	300			
3	500			
4	600			
5	800			
6	100	Вариант 16	однократно	498,1 (242,9 - 553,1)
7	300			
8	500			
9	600			
10	800			
11	100	Вариант 17	однократно	469,4 (320,6 - 507,4)
12	300			
13	500			
14	600			

15	800	прототип	однократно	168,0 (142,9 - 353,1)
16	100			
17	300			
18	500			
19	600			
20	800			

Анализ результатов изучения острой токсичности композиции субстанций в соотношении, соответствующем вариантам 1, 16 и 17, а также полученном в соответствии с прототипом, показал, что композиции субстанций при внутрижелудочном введении проявляют токсические свойства в дозах, позволяющих отнести её по классификации Hodge и Sterner к веществам со степенью токсичности III - умеренно токсичным. По классификации К.К. Сидорова при введении в брюшную полость комбинация субстанций относится к классу IV - малотоксичные вещества.

Композиции согласно вариантам 1, 16 и 17 были значительно менее токсичны, чем композиция согласно прототипу при той же вводимой дозе мемантина. Не желая быть связанными какой-либо теорией, авторы полагают, что это эффект может быть связан с оптимальным соотношением мемантина к мелатонину в композициях согласно изобретению.

При внутрижелудочном введении с учётом содержания действующих веществ в исследуемых таблетках для рассасывания результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии позволяют отнести композиции по настоящему изобретению (по готовой лекарственной форме) к V классу практически нетоксичных лекарственных веществ (II Hodge et al. X Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975, 427 p.; К.К. Сидоров, 1977).

Пример 6. Токсичность при многократном введении.

Изучение хронической (180-дневной) токсичности было проведено на аутбредных крысах Wistar (90 самцов и 90 самок, всего 180 крыс). При исследовании хронической токсичности животных делили на 9 групп по 20 животных в каждой группе (10 самок и 10 самцов). Препараты вводили внутрижелудочно.

Анализ данных изучения хронической токсичности показал, что в группах сравнения (композиции по настоящему изобретению, полученные по вариантам 1, 16, 17 и в соответствии с прототипом) наблюдалась единичная смертность, которая, вероятно, была связана с развитием сердечно-легочной недостаточности. Значения массы тела животных, потребление корма и воды находились в пределах физиологической нормы.

Исследуемые композиции по настоящему изобретению, полученные по вариантам 1, 16 и 17, не оказывали негативного влияния на поведение животных.

Частота нарушений биоэлектрической активности сердца при введении исследуемых композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17, соответствует частоте аналогичных нарушений, возникающих при введении препарата мемантина, что свидетельствует об отсутствии эффекта потенцирования компонентов композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17.

Введение композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17, не оказывает негативного влияния на гемопоэз. Зафиксированные статистически достоверные относительно контроля отклонения (лейкоциты, моноциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, MCV, MCH, тромбоциты) находились в пределах физиологической нормы. Явления потенцирования токсического эффекта фармацевтических субстанций в исследуемых композициях по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17, отсутствуют.

Показатели гемостаза находились в пределах физиологической нормы.

При изучении результатов биохимического исследования крови четкой закономерности полученных результатов относительно других показателей не наблюдалось, что свидетельствовало о функциональном характере обнаруженных отклонений, не вызывавших при данном режиме и длительности введения препаратов выраженных цитолитических явлений, что подтверждено гистологическими исследованиями. Явления потенцирования компонентов (мемантин + мелатонин) отсутствовали.

Результаты анализа мочи свидетельствуют о том, введение в течение 180 дней композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17, приводило к появлению в моче белка и клеток крови. Изменения носили стойкий характер. Полученные результаты подтверждают ранее выявленные при клинических осмотрах и описанные случаи изменения цвета мочи, и появления выделений из мочеиспускательного канала. Гистологическое исследование патологических процессов в почках не выявило. Таким образом, данные эксперимента показывают, что повреждение не касалось структуры почек и их функционального состояния. Эффект потенцирования компонентов (мемантин + мелатонин) отсутствует.

Изучение гистоморфологической структуры внутренних органов не выявило признаков патологических изменений после введения композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17 и полученных в соответствии с прототипом.

Местнораздражающее действие отсутствовало.

Данные проведенных исследований общетоксических свойств препарата позволяют сделать вывод об отсутствии потенцирования токсических эффектов компонентов композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17.

Проведенные исследования общетоксических свойств новых композиций по настоящему изобретению, полученных по вариантам 1, 16, 17, позволяют сделать вывод об отсутствии потенцирования токсических эффектов компонентов комбинированного лекарственного препарата.

Изобретение может быть использовано в медицине, химии, фармацевтической промышленности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде твердой формы для профилактики и лечения психических, поведенческих, когнитивных расстройств, характеризующаяся тем, что содержит:

- от 2,0 до 15,0 мас.% мемантина;
- от 1,5 до 10,0 мас.% мелатонина;
- от 75,0 до 96,5 мас.% вспомогательных веществ.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутой твердой формой является диспергируемая в полости рта таблетка.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит:

- от 2,0 до 15,0 мас.% мемантина;
- от 1,5 до 10,0 мас.% мелатонина;
- от 65,0 до 80,0 мас.% наполнителя, включающего по крайней мере один компонент, выбранный из маннитола и коповидона; и/или
- от 4,0 до 15,0 мас.% дезинтегранта, включающего по крайней мере один компонент, выбранный из кросповидона, натрия карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы и желатинированного крахмала; и/или
- от 1,0 до 2,0 мас.% связывающего вещества, включающего по крайней мере один компонент, выбранный из сорбитола, поливинилпирролидона, желатина, производных целлюлозы, природных камедей, полиэтиленгликолей и альгината натрия; и/или
- от 1,0 до 2,5 мас.% подсластителя, включающего в себя по крайней мере один компонент, выбранный из сукралозы, мальтитола и сахарината натрия; и/или
- от 0,5 до 1,0 мас.% скользящего вещества, включающего по крайней мере один компонент, выбранный из коллоидного диоксида кремния, стеариновой кислоты и/или ее солей, талька или его смесей, стеариновой кислоты и/или ее солей, коллоидного диоксида кремния, талька, бензоата натрия, ацетата натрия и олеата натрия; и/или
- от 1,5 до 3,0 мас.% ароматизатора.

4. Фармацевтическая композиция в форме диспергируемой в полости рта таблетки, характеризующаяся тем, что содержит:

- от 2,0 до 15,0 мас.% мемантина;
- от 1,5 до 10,0 мас.% мелатонина;
- от 65,0 до 80,0 мас.% наполнителя, выбранного из манитола или смеси маннитола с коповидоном;
- от 4,0 до 15,0 мас.% дезинтегранта, представляющего собой кросповидон;
- от 1,0 до 2,0 мас.% связывающего вещества, выбранного из сорбитола или поливинилпирролидона; и/или
- от 1,0 до 2,5 мас.% подсластителя, выбранного из мальтитола, сахарината натрия или их смеси, сукралозы; и/или
- от 0,5 до 1,0 мас.% скользящего вещества, выбранного из коллоидного диоксида кремния, стеариновой кислоты, стеарата магния, талька или их смесей;
- от 1,5 до 3,0 мас.% ароматизатора.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, характеризующаяся тем, что ароматизатор выбирается из мятного, ментолового, клубничного, апельсинового или лимонного.

6. Фармацевтическая композиция по п.4, характеризующаяся тем, что наполнитель представляет собой маннитол, подсластитель представляет собой сукралозу, скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния, ароматизатор выбирается из мятного или ментолового.

7. Фармацевтическая композиция по п.4, характеризующаяся тем, что содержит мемантин в количестве 2,5-10,0 мас.%.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, характеризующаяся тем, что содержит мемантин в количестве 2,5 мас.%.

9. Фармацевтическая композиция по п.4, характеризующаяся тем, что содержит мелатонин в количестве 1,5-6,0 мас.%.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, характеризующаяся тем, что содержит мелатонин в количестве 1,5 мас. %.

11. Фармацевтическая композиция в форме диспергируемой в полости рта таблетки для профилактики и лечения психических, поведенческих, когнитивных расстройств, характеризующаяся тем, что содержит, мас. %:

мемантин (в виде гидрохлорида) - 2,5;
мелатонин - 1,5;
маннитол - 75,46;
коповидон - 0,175;
кросповидон - 13,05;
сорбитол - 1,68;
мальтитол - 1,235;
сахаринат натрия - 1,0;
коллоидный диоксид кремния - 0,9;
ароматизатор мятный/ментоловый - 2,5.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, характеризующаяся тем, что предназначена для профилактики и лечения когнитивных нарушений при деменции различной степени выраженности.

13. Способ получения фармацевтической композиции в форме таблетки по любому из пп.4-12, включающий взвешивание и просеивание исходных веществ, их смешивание и таблетирование.

14. Способ получения по п.13, характеризующийся тем, что таблетирование осуществляют методом прямого прессования.

