РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 376 986** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006142336/15, 30.11.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.11.2006

(43) Дата публикации заявки: **20.06.2008**

(45) Опубликовано: **27.12.2009** Бюл. № **36**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2175229 C2, 27.10.2001. RU 1601978 C, 27.10.1995. SU 1826906 A3, 07.07.1993. SU 1771186 A1, 10.11.1995. SU 860446 A1, 30.11.1993.**

Адрес для переписки:
125315, Москва, ул. Балтийская, 8, ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН

(72) Автор(ы):
Середенин Сергей Борисович (RU),
Пятин Борис Михайлович (RU),
Авдюнина Нина Ивановна (RU),
Алексеев Константин Викторович (RU),
Грушевская Любовь Николаевна (RU),
Сульдин Александр Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова РАМН (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЛАДАСТЕНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармацевтике, и касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество ладастена, а в качестве целевых добавок - крахмал, стеариновую кислоту и/или ее соль или лудипресс и стеариновую кислоту и/или ее соль при определенном соотношении указанных компонентов. Композиция выполнена в виде таблеток, содержит оптимальное количество целевых добавок, что позволяет получать легко проглатываемые таблетки. Лекарственная форма легко высвобождает активное вещество, что обеспечивает его высокую биодоступность. Таблетки отвечают всем требованиям Государственной Фармакопеи XI издания. 4 н. и 9 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2376986 C2

RU 2376986 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 376 986** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006142336/15, 30.11.2006**

(24) Effective date for property rights:
30.11.2006

(43) Application published: **20.06.2008**

(45) Date of publication: **27.12.2009 Bull. 36**

Mail address:
125315, Moskva, ul. Baltijskaja, 8, GU NII farmakologii im. V.V. Zakusova RAMN

(72) Inventor(s):
Seredenin Sergej Borisovich (RU),
Pjatin Boris Mikhajlovich (RU),
Avdjunina Nina Ivanovna (RU),
Alekseev Konstantin Viktorovich (RU),
Grushevskaja Ljubov' Nikolaevna (RU),
Sul'din Aleksandr Sergeevich (RU)

(73) Proprietor(s):
Uchrezhdenie Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii imeni V.V. Zakusova RAMN (RU)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON LADASTEN

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine, in particular to pharmaceutics, and concerns pharmaceutical compositions, which contain as active substance therapeutically effective quantity of ladasten, and as target additives - starch, stearic acid and/or its salt or ludipress and stearic acid and/or its salt with definite ratio of said components. Composition is made in form of pills, contains optimal quantity of target additives, which allows to obtain easy swallowed pills. Pills meet all requirements of State Pharmacopoeia XI edition.

EFFECT: medication form easily releases active substance, which provides its high bioaccessibility.

13 cl, 1 tbl, 5 ex

RU 2376986 C2

RU 2376986 C2

Изобретение относится к медицине, в частности к фармацевтике, конкретно к лекарственному средству Ладастен (N-(адамант-2-ил)-N-(пара-бромфенил)амин), другое название - бромантан. Ладастен - оригинальное лекарственное средство, проявляющее анксиолитическую активность (патент РФ 2175229, «Анксиолитическое средство», Середенин С.Б., Яркова М.А., Бадыштов Б.А., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И. и др. Бюллетень изобретений №30, 2001). Анксиолитический эффект ладастена отчетливо проявляется в спектре его психотропной активности, что выгодно отличает этот препарат как от известных психостимуляторов (фенамин, сиднокарб), так и от типичных транквилизаторов (диазепам, феназепам, альпрозолам), и позволяет характеризовать его как психотропное средство нового типа, сочетающее психостимулирующее и анксиолитическое действие.

Наряду с этим ладастен обладает психостимулирующим действием, повышающим устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов среды обитания и деятельности (авторское свидетельство СССР №860446, «Замещенные N-адамантиламины, проявляющие психостимулирующую активность», Вальдман А.В., Зайцева Н.М., Климова Н.В., Лаврова Л.Н., Морозов И.С. и др. Бюллетень изобретений №43-44, 1993 // Морозов И.С., В.И.Петров, С.А.Сергеева в кн. «Фармакология адамантанов», Волгоград, 2001, с.221 и сл.). В отличие от психостимуляторов фенаминового типа, ладастен не вызывает эйфории и расстройств воспроизведения точных двигательных навыков у операторов, ускоряет восстановление работоспособности после физических нагрузок. Ладастен низкотоксичен, имеет большую терапевтическую широту.

Ранее было установлено, что данный препарат оказывает иммуностимулирующее действие (патент СССР №1826906, «Иммуностимулирующее средство бромантан», Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Фадеева Т.А, Климова Н.В., Галушина Т.С. и др., Бюллетень изобретений №25, 1993). Были отмечены его фармакологические свойства, приводящие к восстановлению функциональной активности нервной, гормональной и иммунной систем организма, и препятствию развития вторичного иммунодефицитного состояния различной этиологии (Арцимович Н.Г., Галушина Т.С., Фадеева Т.А. «Адамантаны - лекарства XXI века». International Journal on Immunorehabilitation, 2000, V.2, №1, p.54).

Описаны положительные результаты использования этого препарата при лечении синдрома хронической усталости (Арцимович Н.Г., Галушина Т.С., в кн. «Синдром хронической усталости», Москва, Научный мир, 2002, с.172, с.179).

Для изучения специфической фармакологической активности данного препарата ранее была создана таблетированная лекарственная форма, включающая 50 мг действующего вещества, а в качестве целевых добавок - крахмал, сахар, кислоту стеариновую и вещества для покрытия ядра сустензионной оболочкой - сахар, желатин, поливинилпирролидон, глицерин, кальция карбонат осажденный, тартразин (Кисляк Н.А. Автореферат диссертации «Создание твердых дозированных лекарственных форм производных адамантана», Москва, 1989).

Недостатками предложенной лекарственной формы было использование суспензионной оболочки, что снижает биологическую доступность действующего вещества и усложняло технологический процесс ее изготовления, кроме этого, применение сахара в ядре таблетки и оболочки создавало препятствие для назначения препарата больным сахарным диабетом.

Сущность настоящего изобретения заключается в создании фармацевтических композиций на основе ладастена, не содержащих сахара, для изготовления

лекарственной формы без оболочки, обладающих высокой биологической доступностью, отвечающих всем требованиям Государственной Фармакопеи XI издания. Были разработаны два варианта композиции.

Фармацевтическая композиция выполнена в твердой форме, в виде сыпучей массы, содержащей 0,05-0,20 г ладастена. Масса для твердых дозированных лекарственных форм может быть получена из композиций данного изобретения любым подходящим способом. Фармацевтическую композицию данного изобретения получают с помощью влажного гранулирования и прямого прессования различных компонентов.

Во-первых, анксиолитическая, психостимулирующая и иммунотропная фармацевтическая композиция на основе ладастена содержит терапевтически эффективное количество действующего вещества и целевые добавки, в качестве которых используют крахмал, стеариновую кислоту и/или ее соли при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Ладастен	33,3-50,0
Стеариновая кислота и/или ее соли	1-1,3
Крахмал	остальное

Крахмал предпочтительно используют картофельный и/или кукурузный, а в качестве соли стеариновой кислоты - преимущественно стеарат магния.

Фармацевтическая композиция выполнена в твердой форме, преимущественно в виде таблеток, содержащей 0,050-0,200 г ладастена.

Таблетки получают способом влажного гранулирования.

Следующие примеры иллюстрируют первый вариант фармацевтической композиции.

Пример 1. Смешивают предварительно просеянные порошки ладастена 50,0 г (50,0 мас.%), сухого крахмала картофельного 45,5 г и тщательно перемешивают, после чего увлажняют полученную смесь с помощью 7,5%-ного водного крахмального клейстера (3,5 г крахмала), далее увлажненную массу гранулируют и сушат до остаточной влажности 2,5-3,5%. Высушенный гранулы размалывают в грануляторе. Сухие гранулы опудривают 1,0 г (1,0 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки с содержанием ладастена 0,05 г. Распадаемость - 6-7 минут. Полученные таблетки отвечают требованиям Государственной фармакопеи (см. таблицу).

Пример 2. Получение таблеток ладастена осуществляют по примеру 1 исходя из 50,0 г (33,3 мас.%) ладастена, 91,0 г сухого крахмала картофельного, 7,5% крахмального клейстера (7,0 г крахмала) и 2,0 г (1,3 мас.%) магния стеарата. Получают таблетки с содержанием ладастена 0,05 г и распадаемостью 6-8 мин, отвечающие всем нормативным требованиям (см. таблицу).

Пример 3. Получение таблеток ладастена осуществляют по примеру 1 исходя из 100,0 г ладастена, 91,0 г сухого крахмала картофельного, 7,5% крахмального клейстера (7,0 г крахмала) и 2,0 г магния стеарата. Получают таблетки с содержанием ладастена 0,1 г и распадаемостью 6-8 мин, отвечающие всем нормативным требованиям (см. таблицу).

Пример 4. Получение таблеток ладастена осуществляют по примеру 1 исходя из 100,0 г ладастена, 182,0 г сухого крахмала картофельного, 7,5% крахмального клейстера (14,0 г крахмала) и 4,0 г магния стеарата. Получают таблетки с содержанием ладастена 0,1 г и распадаемостью 6-8 мин, отвечающие всем нормативным требованиям (см. таблицу).

Пример 5. Получение таблеток ладастена осуществляют по примеру 1 исходя из

200,0 г ладастена, 182,0 г сухого крахмала картофельного, 7,5% крахмального клейстера (14,0 г крахмала) и 4,0 г магния стеарата. Получают таблетки с содержанием ладастена 0,2 г и распадаемостью 6-7 мин, отвечающие всем нормативным требованиям (см. таблицу).

Второй вариант фармацевтической композиции на основе ладастена, содержащей терапевтически эффективное количество действующего вещества и целевые добавки, в качестве которых используют лудипресс, стеариновую кислоту и/или ее соли при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Ладастен	20,0-28,6
Стеариновая кислота и/или ее соли	1,0
Лудипресс	остальное

Фармацевтическая композиция выполнена в твердой форме, преимущественно в виде таблетки, содержащей 0,05-0,10 г ладастена.

Таблетки получают методом прямого прессования, смешивая все компоненты в подходящем смесителе.

Пример 1. В сухой чистый смеситель последовательно загружают предварительно просеянный порошок 50,0 г (28,6 мас.%) ладастена, 123,25 г лудипресса и 1,75 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Массу перемешивают и прессуют в таблетки с содержанием ладастена 0,05 г. Распадаемость полученных таблеток - 3-4 минуты, что отвечает нормативным требованиям (см. таблицу).

Пример 2. Получение таблеток ладастена осуществляют по примеру 1 исходя из 50,0 г (25,0 мас.%) ладастена, 148,0 г лудипресса и 2,0 (1,0 мас.%) стеарата магния. Получают таблетки ладастена с содержанием 0,05 г действующего вещества, распадаемостью 4-5 минут, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу).

Пример 3. Получение таблеток ладастена осуществляют по примеру 1 исходя из 100,0 г (20,0 мас.%) ладастена, 395,0 г лудипресса и 5 г (1,0 мас.%) стеарата магния. Получают таблетки ладастена с содержанием 0,100 г активного вещества, распадаемостью 4-3 минуты, отвечающие нормативным требованиям (см. таблицу)

Таблица
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУБСТАНЦИИ ЛАДАСТЕНА

Показатель	Значение показателя
Сыпучесть, г/с	0
Насыпная масса, г/см^3	0,465±0,025
Прессуемость, Н	67,03±5,34
Плотность, г/см^3	1,26±0,4

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАНУЛИРОВАННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ЛАДАСТЕНА

Показатель	Значение показателя
Сыпучесть, г/с	10,0±0,5
Насыпная масса, г/см^3	0,468±0,032
Прессуемость, Н	83,5±10,5

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛАДАСТЕН, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ «НОСИТЕЛЯ» - ЛУДИПРЕСС

Показатель	Значение показателя
Сыпучесть, г/с	9,8±0,4
Насыпная масса, г/см^3	0,47±0,05

Прессуемость, Н	84,8±9,32

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОТОВЫХ ТАБЛЕТОК ЛАДАСТЕНА, ПОЛУЧЕННЫХ ВЛАЖНЫМ ГРАНУЛИРОВАНИЕМ	
Показатель	Значение показателя
Распадаемость, мин	не более 15
Прочность на сжатие, Н	63,77±1,9
Прочность на истирание, %	96,3±0,8

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОТОВЫХ ТАБЛЕТОК ЛАДАСТЕНА, ПОЛУЧЕННЫХ ПРЯМЫМ ПРЕССОВАНИЕМ	
Показатель	Значение показателя
Распадаемость, мин	не более 15
Прочность на сжатие, Н	47,81±1,5
Прочность на истирание, %	99,7±0,6

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с анксиолитическим, психостимулирующим и иммунотропным действием, на основе ладастена, включающая в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество ладастена, а в качестве вспомогательного вещества - крахмал, стеариновую кислоту и/или ее соль при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Ладастен	33,3-50,0
Стеариновая кислота и/или ее соль	1,0-1,3
Крахмал	Остальное

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве крахмала она содержит крахмал картофельный.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве соли стеариновой кислоты используется преимущественно магниевая соль.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она выполнена преимущественно в виде твердой лекарственной формы.

5. Таблетки с анксиолитическим, психостимулирующим и иммунотропным действием, содержащие, мас.%:

Ладастен	33,3-50,0
Стеариновая кислота и/или ее соль	1,0-1,3
Крахмал	Остальное

6. Таблетки по п.5 с содержанием действующего вещества от 0,05 до 0,2 г.

7. Таблетки по п.5 или 6 со средней массой от 0,1 до 0,4 г.

8. Фармацевтическая композиция с анксиолитическим, психостимулирующим и иммунотропным действием на основе ладастена, включающая в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество ладастена, а в качестве вспомогательных веществ - лудипресс, стеариновую кислоту и/или ее соль при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Ладастен	20,0-28,6
Стеариновая кислота и/или ее соль	1,0
Лудипресс	Остальное

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что в качестве соли

стеариновой кислоты используется преимущественно магниевая соль.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что она выполнена преимущественно в виде твердой лекарственной формы.

11. Таблетки с анксиолитическим, психостимулирующим и иммунотропным действием, содержащие, мас.%:

Ладастен	20,0-28,6
Стеариновая кислота и/или ее соль	1,0
Лудипресс	Остальное

12. Таблетки по п.11 с содержанием действующего вещества от 0,05 до 0,1 г.

13. Таблетки по п.11 или 12 со средней массой от 0,175 до 0,500 г.