



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/197 (2019.08); A61K 31/16 (2019.08); A61K 47/14 (2019.08); A61K 47/00 (2019.08); A61K 9/0053 (2019.08); A61K 9/08 (2019.08); A61K 9/10 (2019.08); A61P 25/28 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018138859, 06.11.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.11.2018

Дата регистрации:
16.10.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.11.2018

(45) Опубликовано: 16.10.2019 Бюл. № 29

Адрес для переписки:

129090, Москва, пр-кт Мира, 6, ООО
"Патентно-правовая фирма "ЮС"

(72) Автор(ы):

Голубева Наталья Александровна (RU),
Ковтуненко Максим Андреевич (RU),
Переверзев Антон Петрович (RU),
Самсонов Алексей Алексеевич (RU),
Шмелева Варвара Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"ВАЛЕНТА - ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2177783 C1, 10.01.2002. EA 011243
B1, 27.02.2009. RU 2542419 C1, 20.02.2015.
О.И.Маслова и др. Эффективность
применения препарата Пантогам сироп 10%
(гопантенная кислота) в коррекции
когнитивных расстройств у детей; Вопросы
современной педиатрии, 2004, том 3, N 4, с.52-
57. RU 2145213 C1, 10.02.2000. RU 2391095 C1,
10.06.2010.

(54) ЖИДКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине и касается новой жидкой лекарственной формы для перорального введения, обладающей ноотропной активностью, содержащей в качестве активного компонента кальциевую соль гопантенной кислоты в количестве 5-20 мас.%, парабен в количестве 0,1-0,5 мас.%, а также вспомогательные вещества – остальное до 100%. рН жидкой лекарственной формы составляет более 5,0, но не более 7,0. Также описано применение вышеуказанных жидких

лекарственных форм для лечения когнитивных нарушений и неврологических нарушений различной этиологии. Изобретение обеспечивает безопасную и удобную для использования у детей, стабильную при длительном хранении лекарственную форму кальциевой соли гопантенной кислоты, а также расширение арсенала ноотропных препаратов, пригодных для применения в педиатрии и удобных для применения у детей. 2 н. и 22 з.п. ф-лы, 3 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/197 (2019.08); *A61K 31/16* (2019.08); *A61K 47/14* (2019.08); *A61K 47/00* (2019.08); *A61K 9/0053* (2019.08); *A61K 9/08* (2019.08); *A61K 9/10* (2019.08); *A61P 25/28* (2019.08)

(21)(22) Application: **2018138859, 06.11.2018**

(24) Effective date for property rights:
06.11.2018

Registration date:
16.10.2019

Priority:

(22) Date of filing: **06.11.2018**(45) Date of publication: **16.10.2019 Bull. № 29**

Mail address:

129090, Moskva, pr-kt Mira, 6, OOO "Patentno-pravovaya firma "YUS"

(72) Inventor(s):

**Golubeva Natalya Aleksandrovna (RU),
Kovtunenkov Maksim Andreevich (RU),
Pereverzev Anton Petrovich (RU),
Samsonov Aleksey Alekseevich (RU),
Shmeleva Varvara Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"VALENTA - INTELEKT" (RU)**

(54) LIQUID DOSAGE FORM FOR ORAL ADMINISTRATION, HAVING NOOTROPIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to chemical-pharmaceutical industry and medicine and concerns a new liquid dosage form for oral administration, having nootropic activity, containing as an active ingredient calcium salt of hopantenic acid in amount of 5–20 wt%, paraben in amount of 0.1–0.5 wt%, as well as auxiliary substances – balance up to 100 %. pH of the liquid dosage form is more than 5.0, but not more than 7.0.

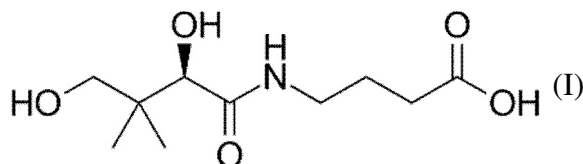
Also described is use of said liquid dosage forms for treating cognitive disorders and neurological disorders of various aetiology.

EFFECT: invention provides safe and convenient for use in children, stable during prolonged storage dosage form of calcium salt of hopantenic acid, as well as wider range of nootropic preparations suitable for use in paediatrics and convenient for use in children.

24 cl, 3 tbl, 3 ex

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицине и касается новой жидкой лекарственной формы для перорального введения, обладающей ноотропной активностью, содержащей в качестве активного компонента гопантеную кислоту или её фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, парабен или его фармацевтически приемлемую соль и вспомогательные вещества.

Гопантенвая ((R)-4-(2,4-дигидрокси-3,3-диметил-1-оксобутил) аминокбутановая) кислота характеризуется структурной формулой (I).



Гопантенвая кислота и её кальциевая соль, далее также обозначаемая как гопантенат кальция, известны в качестве ноотропного средства с широким спектром действия, влияющего на систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, GABA). В соответствии с терминологией, предложенной в 1972 г. бельгийским фармакологом Corneliu E. Giurgea [Corneliu E. Giurgea (1972). "[Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology]" ("Vers une pharmacologie de l'active integrative du cerveau: Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie"). // "Actual Pharmacol" (Paris) (in French). 25: 115–56], ноотропными средствами (ноотропами) называют лекарственные средства, предназначенные для оказания специфического воздействия на высшие психические функции, в том числе, способные стимулировать умственную деятельность, активизировать когнитивные функции, улучшать память и увеличивать способность к обучению. Среди важнейших особенностей ноотропных средств, имеющих значение для врача-невролога, следует отметить способность ноотропов стимулировать обменные процессы в тканях головного мозга, облегчать восстановление ткани мозга после повреждений различного генеза, а также повышать устойчивость нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов [Мосолов С.Н. Современные тенденции развития психофармакологии. // "Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова", 1998, №5, стр. 12-19]. Особенно важное значение использование ноотропных средств имеет в детской психоневрологии, где показаниями к применению ноотропов, в общем случае, являются задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, последствия перинатального поражения ЦНС, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания, а также ряд других заболеваний и нарушений состояния ЦНС, например, заикание, гиперкинезы, расстройства мочеиспускания и так далее.

Гопантенвая кислота и ее кальциевая соль разработаны в 1970-е годы [протокол №24 Фармкомитета Минздрава СССР от 11.11.1977]. В настоящее время препараты кальциевой соли гопантенвой кислоты (гопантената кальция) выпускаются в виде таблетированной лекарственной формы, которая применяется при умственной отсталости, при снижении интеллектуально-мнестической продуктивности при артериосклеротических изменениях сосудов головного мозга, при начальных формах сенильной деменции, при задержке психического и речевого развития, церебрастеническом синдроме; для коррекции побочных действий антипсихотических средств, в т.ч. нейролептического экстрапирамидного синдрома; при эпилепсии (в составе комплексной терапии), остаточных проявлениях травматической или токсической энцефалопатии, остаточных проявлениях перенесенной нейроинфекции, при поствакцинальном энцефалите, черепно-мозговых травмах, церебральной органической недостаточности у больных шизофренией (в составе комплексной терапии),

гиперкинезах, расстройствах мочеиспускания (энурез, дневное недержание мочи, поллакиурия, императивные позывы и др.). Гопантенная кислота сочетает ноотропный, антигипоксанта́ный и противосудорожный эффекты, а также успешно применяется для лечения детей с заболеваниями ЦНС при наличии судорожного синдрома.

- 5 Кальция гопантенат (R(D)-4-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутирил)амино]бутират кальция (2:1)) – высокоэффективный ноотропный препарат, являющийся высшим гомологом R(D)(+)-пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на ГАМК. Механизм действия обусловлен прямым влиянием кальция гопантената на рецептор GABA_B. Благодаря наличию в молекуле гопантеновой кислоты пантоильного радикала,
- 10 гопантенная кислота и кальция гопантенат способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать выраженное воздействие на функциональную активность мозга. Спектр действия гопантената кальция связан с наличием в его структуре ГАМК. Также гопантенат кальция оказывает активирующее влияние на синтез ацетилхолина. Кроме того, гопантенат кальция обладает ноотропным и
- 15 противосудорожным действием, повышает устойчивость головного мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность. Помимо этого, гопантенная кислота и гопантенат кальция улучшают метаболизм
- 20 ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола. Гопантенная кислота и гопантенат кальция способны ингибировать реакции ацетилирования, участвующие в механизмах инактивации новокаина и сульфаниламидов, благодаря чему достигается пролонгирование действия последних. Также гопантенат
- 25 кальция вызывает торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора [Авакумов В.М., Ковлер М.А. Пантогам. – Проспект ЦБНТИ // М., 1980, 20 с.; Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития. // "Русский медицинский журнал", 2000, №8 (18), стр. 746-748]. Гопантенат кальция быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, хорошо
- 30 проникает через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется и выводится в неизменном виде в течение 48 часов: почками экскретируется 67,5% принятой дозы гопантената кальция, а с фекалиями выводится 28,5 % [Регистр лекарственных средств России "Энциклопедия лекарств". // М., 2004, стр. 675–676].

- Показано, что гопантенат кальция обладает ноотропным и противосудорожным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ,
- 35 стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность [Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Юцкова Е.В. Возможности применения пантогама в практике невролога // "Фарматека", 2006. № 0(2). Спецвыпуск: "Психиатрия,
- 40 неврология", С. 52–56].

- Нервно-психические заболевания у детей остаются одной из важнейших проблем педиатрии. Ноотропная концепция стала крупнейшим вкладом в развитие психофармакологии. В последние десятилетия создано значительное количество
- 45 ноотропных средств, применяемых для лечения и коррекции интеллектуально-мнестических расстройств, дисфункций развития [Варпаховская И.П. Состояние производства и разработок ноотропных препаратов за рубежом и в России. // "Ремедиум", 2002, № 7, С. 3-8].

Задержки психического развития (ЗПР) — пограничные с умственной отсталостью

состояния, характеризующиеся замедлением темпа психического онтогенеза. До сих пор не определены четкие границы этой патологии, т. к. они зависят от социальных критериев, в частности, от требований, предъявляемых обществом к способностям ребенка. Не существует единого мнения о возрасте, до которого правомерен данный
 5 диагноз. Ошибки в своевременной диагностике ЗПР ведут к выбору неадекватной программы обучения и возникновению школьной дезадаптации, на фоне которой в дальнейшем может формироваться девиантное поведение [Вострокнутов Н.В. Школьная дезадаптация: ключевые проблемы диагностики и реабилитации. Школьная дезадаптация: Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. М.,
 10 1995. С. 8–11].

Для лечения ЗПР традиционно применяются нейрометаболические (ноотропные) препараты. В частности, при лечении детей с ЗПР широко применяется кальция гопантенат. Использование кальция гопантената у детей младшего дошкольного
 15 возраста способствует ускорению психического развития за счет не только улучшения интеллектуальных предпосылок, но и стимуляции собственно аналитико-синтетической и психомоторной деятельности [Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В., Куприянова Т.А. Опыт применения ноотропов при пограничных психических
 расстройствах у детей // "Психиатрия и психофармакотерапия", 2004. № 6. С. 298–301].

Известен ноотропный препарат на основе ГАМК (аминолон), который оказывает
 20 выраженное воздействие на функциональную активность центральной нервной системы, однако плохое проникновение ГАМК через гематоэнцефалический барьер затрудняет применение аминолона в клинике для лечения центральных расстройств [В.М. Копелевич. "Успехи химии", 48 (7), 1979, с.1273-1296].

Известен пирацетам, первый препарат из класса ноотропов, созданный в 1964 г.
 25 вышеупомянутым фармакологом Corneliu E. Giurgea. В настоящее время пирацетам применяют при нарушении процессов обучения и памяти, когнитивных функций как у здоровых лиц, так и, в особенности, нарушенных при различных заболеваниях [Т.А. Воронина, С.Б. Серединин, "Экспериментальная и клиническая фармакология", 61 (4), 1998, с.3-8].

Недостатком пирацетама являются некоторые ограничения в его применении:
 30 средство не используется для детей младшего возраста (моложе 8 лет). Кроме того, пирацетам противопоказан при ряде заболеваний, в частности, при хорее Гентингтона.

Известна фармацевтическая композиция, обладающая ноотропным действием [патент РФ №2145213, 10.02.2000, МПК: А61К 9/20, А61К 31/197], выполненная в форме таблетки,
 35 покрытой оболочкой, где ядро таблетки содержит гамма-аминомасляную кислоту в качестве действующего вещества, – сахар и смазывающие вещества – в качестве вспомогательных веществ, а оболочка состоит из магния карбоната основного, муки пшеничной и сахара при следующем соотношении ингредиентов, вес. %: ядро: гамма-аминомасляная кислота - 84-94; сахар - 5-15; смазывающие вещества - 0,8-1; оболочка:
 40 магния карбонат основной - 10-50; мука пшеничная - 10-30; сахар - 40-80.

Однако использование таблетки по патенту РФ №2145213, особенно у детей, сталкивается с проблемами, связанными со сложностью дозирования препарата, поскольку при суточной дозе препарата от 0,75 до 3 г (доза для детей) детям приходится
 45 принимать в день от 3 до 12 таблеток, в зависимости от возраста и диагноза. Так как препарат принимают дети от 2 месяцев до 15 лет, то, учитывая медицинские показания препарата, бывает затруднительно ввести нужную дозу детям младшего, а иногда и старшего возраста. Это осложняется еще и тем, что само средство имеет горький вкус.

Известен ноотропный препарат Пантокальцин® в таблетированной форме,

содержащий в качестве активного вещества фармацевтически приемлемую соль гопантеновой кислоты (кальция гопантенат) в количестве 0,25 г или 0,5 г, а также вспомогательные вещества, включая магния гидроксикарбонат, кальция стеарат, тальк, крахмал картофельный [Регистр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник / [подгот. В. В. Абрамов и др.; гл. ред. Г. Л. Вышковский] – Москва, ООО "РЛС-2003", 2003 г., стр. 638-639].

Для указанного препарата характерны те же недостатки, что и для таблеток гамма-аминомасляной кислоты по патенту РФ №2145213.

Указанные недостатки можно преодолеть посредством создания жидких лекарственных форм, предпочтительно растворов для приема внутрь.

Жидкие лекарственные формы, в том числе растворы для приема внутрь, составляют значительную часть ассортимента аптек. Их широкое применение обусловлено целым рядом преимуществ перед другими лекарственными формами:

в их составе возможно снижение раздражающего действия некоторых лекарственных веществ;

жидкие лекарственные формы просты и удобны для применения;

при использовании жидких лекарственных форм возможна маскировка неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ; кроме того, использование жидких лекарственных форм упрощает задачу дозирования препарата (в широком диапазоне доз), что особенно важно в педиатрии.

Вместе с этим, у известных из уровня техники жидких лекарственных форм ноотропных средств имеются и недостатки, основными из которых являются неустойчивость при хранении и подверженность микробиологическому заражению, а также то, что далеко не все биологически активные вещества эффективны в такой лекарственной форме.

Разработаны и исследованы ноотропные препараты, содержащие в качестве действующих веществ гопантеновую и янтарную кислоту, предназначенные для коррекции интеллектуально-мнестических функций у детей и выполненные в виде жидкой лекарственной формы – сиропа на сахарозе, сорбите и хитозане [А. И. Сливкин и соавт. Разработка сиропобразной лекарственной формы ноотропного действия. - ВЕСТНИК ВГУ, СЕРИЯ: ХИМИЯ. БИОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ, 2013, № 1, с. 200-206. Доступно посредством сети Интернет; URL: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2013/01/2013-01-34.pdf>]. Однако хитозан, входящий в состав указанного препарата, является дорогостоящим компонентом, что негативно сказывается на себестоимости данного препарата.

Кроме того, показано, что при нейтральных значениях pH хитозаны имеют ограниченную растворимость, поэтому для повышения растворимости хитозана желательна дополнительная модификация молекул хитозана ионообменными группами, а также его деполимеризация [Colten H., Berth G., Dautzenberg H. Hydrodynamic studies on chitosans in aqueous solutions. // "Carbohydrate Polymers", 2001, V.45, pp. 373-383]. Эти факторы, в свою очередь, еще больше усложняют технологию производства препарата, описанного в работе А.И. Сливкина и соавторов, и увеличивают его себестоимость. Также в литературе было показано, что хитозаны при их приеме внутрь препятствуют абсорбции минеральных солей и витамина Е [Deuchi K., Kanauchi O., Shizukuishi M., Kobayashi E. // "Biosci Biotechnol Biochem", 1995 Jul; volume 59, issue 7, pp. 1211-1216]. Эти факторы также ограничивают терапевтический потенциал ноотропного препарата гопантеновой и янтарной кислот, описанного в работе А.И. Сливкина и соавторов.

Известна жидкая лекарственная форма кальциевой соли гопантеновой кислоты,

обладающая ноотропной активностью, содержащая терапевтически эффективное количество кальциевой соли гопантеновой кислоты и вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что она представляет собой капли и в качестве вспомогательных веществ содержит бензойную кислоту, сахаринат натрия, ароматизатор апельсиновый, соляную кислоту 1М, Трилон Б, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Кальциевая соль гопантеновой кислоты	21,0-41,0
Бензойная кислота	0,08-0,15
Сахаринат натрия	0,08-0,15
Ароматизатор апельсиновый	0,08-0,15
Соляная кислота 1М	30,0-39,0
Трилон Б	0,1-0,35
Вода очищенная	Остальное до 100%,

и её применение для лечения неврологических и когнитивных нарушений различной этиологии [патент РФ №2542419, 20.02.2015, МПК: А61К 9/08, А61К 31/195, А61К 47/02, А61К 47/12, А61Р 25/28].

К недостаткам указанной композиции следует отнести относительно высокое содержание действующего вещества (более 20%), что, опять же, препятствует его использованию в педиатрии.

Наиболее близким аналогом заявляемого изобретения является ноотропное средство, содержащее кальциевую соль гопантеновой кислоты и вспомогательные вещества, отличающееся тем, что оно представляет собой сироп и в качестве вспомогательных веществ содержит глицерин, сорбит, лимонную кислоту, аспартам, эссенцию ароматическую, натрия бензоат при следующем соотношении компонентов, мас. %:

кальциевая соль гопантеновой кислоты	5-20
Глицерин	25-35
Сорбит	10-20
Лимонная кислота	0,20-0,25
Аспартам	0,02-0,08
Эссенция ароматическая	0,05-0,15
Натрия бензоат	0,05-0,15
Вода	остальное

[патент РФ №2177783, 10.01.2002, МПК: А61К 9/08, А61К 31/197, А61Р 25/28].

К недостаткам ноотропных средств согласно патентам РФ №2542419 и №2177783 следует отнести использование в качестве консерванта бензойной кислоты и бензоата натрия, которые запрещены для детей той возрастной категории, для которой предназначен препарат, и при этом не эффективны в качестве консерванта в том диапазоне рН, в котором стабильна жидкая лекарственная форма кальциевой соли гопантеновой кислоты. Следует также отметить, что и большая часть составов (5 составов из 6), полученных и исследованных в вышеуказанной работе А.И. Сливкина и соавторов, также содержит в качестве консерванта запрещенный для применения в педиатрии бензоат натрия.

Недостатками известных лекарственных форм, кроме того, являются горький вкус, ограниченный срок годности, наличие аспартама, зачастую вызывающего после истечения половины срока годности аллергию, наличие побочных реакций, таких как головные боли, бессонница [Машковский М.Д. Лекарственные средства: 16-е издание. — М.: Медицина, 2010. — 1216 с].

Агентство по пищевым стандартам Великобритании проводило в 2007 году исследования в области влияния бензоата натрия на гиперактивность детей. Было показано, что соединение этого консерванта с некоторыми красителями вызывает

нарушения в поведении ребенка. Считается, что оно может вызывать у детей дефицит внимания и гиперактивность. Превышение допустимой концентрации бензойной кислоты и бензоата натрия у детей вызвало раздражительность, головную боль, рвоту, а в более тяжелых случаях дисфункцию почечных канальцев. После отмены приема бензойной

5 кислоты симптомы быстро проходили [Martindale-The Complete Reference Drug. 36th edition, London: Pharmaceutical Press, 2009]. Многие пищевые компании занимаются поиском альтернативы бензоату натрия и намерены в ближайшее время отказаться от его применения. В то же время, недостатков, свойственных бензоату натрия, лишены парабены.

10 Задачей настоящего изобретения является создание новой, более безопасной и более технологичной в производстве жидкой лекарственной формы гопантеновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, обеспечивающей возможность ее применения у детей, при этом обладающей приемлемыми органолептическими свойствами, облегчающими ее прием детьми, а также расширение арсенала лекарственных средств, 15 обладающих ноотропной активностью и допустимых к использованию в практике врачей-педиатров.

Технические результаты изобретения включают в себя обеспечение безопасной и удобной для использования в детской психоневрологии, стабильной при длительном 20 хранении (сохраняющей химическую и микробиологическую чистоту) лекарственной формы гопантеновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, упрощение технологии изготовления лекарственной формы, а также расширение арсенала ноотропных препаратов, удобных в использовании и пригодных для применения в педиатрии, при этом не содержащих запрещенных для использования в педиатрии 25 компонентов.

В рамках настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что при использовании более безопасных консервантов, таких как парабены, можно обеспечить достаточную микробиологическую чистоту жидкой лекарственной формы гопантеновой 30 кислоты. Также в рамках настоящего изобретения авторам удалось подобрать другие параметры состава, которые обеспечивают наибольшую стабильность жидкой лекарственной формы гопантеновой кислоты, такие как диапазон pH. Данные технические решения могут использоваться в готовой жидкой лекарственной форме по изобретению как по отдельности, так и вместе.

В рамках настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что поставленная 35 задача решается, а технический результат – достигается созданием новой жидкой лекарственной формы (фармацевтической композиции) для перорального введения, обладающей ноотропной активностью, содержащей в качестве активного компонента гопантеновую кислоту или её фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве, парабен (парагидроксибензоат) или его фармацевтически приемлемую соль и вспомогательные вещества. Указанная жидкая лекарственная форма 40 гопантеновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли является, таким образом, объектом настоящего изобретения.

При этом для целей настоящего изобретения термин "фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую гопантеновую кислоту или её фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве, парабен или его фармацевтически 45 приемлемую соль и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных веществ, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, увлажнители,

эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Неограничивающими (иллюстративными) примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как сорбиновая кислота, парабены (метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, изопропилпарабен, бензилпарабен, гептилпарабен и их смеси) и подобные им соединения. Неограничивающими (иллюстративными) примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси. Неограничивающими (иллюстративными) примерами стабилизаторов являются камеди (например, ксантановая, геллановая, конжаковая), жирные кислоты и их соли, пектин и трагакант. Неограничивающими (иллюстративными) примерами консервантов являются парабены, бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусная кислота, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли. Неограничивающими (иллюстративными) примерами загустителей являются глицерин, альгиновая кислота, гуммиарабик, глюкоза, сахароза, фруктоза, агар-агар, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и их фармацевтически приемлемые соли. Неограничивающими (иллюстративными) примерами подсластителей являются мальтитол, изомальтит, сукралоза, сахарин, цикламат, аспартам, сорбитол, ксилит, стевиозид, маннит, ацесульфам, неотам, лактитол, глюкоза, сахароза, фруктоза, сахарин и их фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтическая композиция для перорального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают жидкие пероральные формы, например (без ограничения), такие как пероральные растворы или суспензии для приема внутрь, растворы для распыления в полости рта или сиропы. Фармацевтические композиции могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с действующим веществом по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью может включать и другие активные субстанции, в том числе обладающие активностью, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов. При необходимости использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению в клинической практике она может смешиваться с традиционными фармацевтическими носителями. Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, например, в пероральных формах используются растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, корригенты вкуса, антисептические агенты.

В свою очередь, термин "лекарственное средство (препарат)" для целей настоящего изобретения означает вещество или смесь веществ в виде готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней,

диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и так далее.

Также для целей настоящего изобретения термины "содержащий", "содержит" означают, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

5 Для целей настоящего изобретения термин "фармацевтически приемлемый" означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат этим веществом или композицией.

10 В частности, термин "фармацевтически приемлемая соль" для целей настоящего изобретения означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений, либо получены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из
15 очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты,
20 салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные. Подробное описание свойств таких солей дано в работе Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" // "Journal of Pharmaceutical Sciences", 1977, 66: 1-19, включенной в настоящее описание посредством ссылки. Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при
25 этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли кальция, натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат
30 калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам
35 относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве
40 аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты – лизин, орнитин и аргинин.

Кроме того, для целей настоящего изобретения термин "терапевтически эффективное количество" означает количество действующего вещества, которое лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, или ослабляет,
45 улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или предупреждает или задерживает наступление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, изложенного в данном описании.

В наиболее предпочтительных неограничивающих воплощениях настоящего изобретения лекарственная форма отличается тем, что парабен выбран из метилпарабена, пропилпарабена, этилпарабена, бутилпарабена, изобутилпарабена, изопропилпарабена, бензилпарабена, гептилпарабена и их смеси.

5 В самом предпочтительном неограничивающем воплощении настоящего изобретения лекарственная форма отличается тем, что парабен представляет собой метилпарабен.

Также в наиболее предпочтительных неограничивающих воплощениях настоящего изобретения лекарственная форма отличается тем, что вспомогательные вещества
10 выбраны из группы, включающей загуститель, регулятор pH, подсластитель, ароматизатор и воду.

Также в наиболее предпочтительных неограничивающих воплощениях изобретения лекарственная форма отличается тем, что загуститель выбран из группы, включающей глицерин, камеди, пектин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, агар-агар, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их фармацевтически приемлемые соли.

15 В самом предпочтительном неограничивающем воплощении настоящего изобретения лекарственная форма отличается тем, что загуститель представляет собой глицерин.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что подсластитель выбран из группы, включающей мальтитол, изомальтит, сукралозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, сахарин, цикламат, аспартам, сорбитол, ксилит, стевиозид,
20 маннит, ацесульфам, неотам, лактитол и их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что подсластитель представляет собой сукралозу.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что ароматизатор выбран из группы, включающей малиновый, клубничный, абрикосовый,
25 грушевый, дынный, манговый, лимонадный и сливовый ароматизатор.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что ароматизатор представляет собой клубничный ароматизатор.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что в качестве регулятора pH содержит фармацевтически приемлемую кислоту.

30 Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая кислота представляет собой фармацевтически приемлемую органическую кислоту.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая органическая кислота выбрана из группы, включающей
35 яблочную, аскорбиновую, лимонную, уксусную, янтарную, винную, фумаровую, молочную, аспарагиновую, глутаровую, глутаминовую, сорбиновую кислоты.

В альтернативных предпочтительных воплощениях настоящего изобретения лекарственная форма отличается тем, что содержит кристаллогидрат фармацевтически приемлемой органической кислоты. В частных (неограничивающих) воплощениях
40 изобретения, кристаллогидрат фармацевтически приемлемой органической кислоты может представлять собой моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат, пентагидрат, гексагидрат, гептагидрат, октагидрат, нонагидрат или декагидрат фармацевтически приемлемой органической кислоты. В наиболее предпочтительном воплощении настоящего изобретения лекарственная форма отличается тем, что кристаллогидрат
45 фармацевтически приемлемой органической кислоты представляет собой моногидрат лимонной кислоты.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль гопантеновой кислоты представляет собой

кальциевую соль гопантеновой кислоты (гопантенат кальция).

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что представляет собой раствор для приема внутрь. В альтернативных предпочтительных воплощениях настоящего изобретения лекарственная форма может представлять собой сироп. При этом для целей настоящего изобретения термин "сироп" подразумевает любую жидкую лекарственную форму, раствор или эликсир, предназначенные для приема внутрь, предпочтительно, но не обязательно, содержащую загуститель, включающую действующие и вспомогательные вещества. В зависимости от состава и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ, сироп может иметь опалесценцию или представлять собой гетерогенную дисперсную систему (чаще всего, суспензию).

В других альтернативных воплощениях настоящего изобретения лекарственная форма может представлять собой раствор для распыления в полости рта или суспензию для приема внутрь.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что содержит гопантеновую кислоту или её фармацевтически приемлемую соль, например, гопантенат кальция, в количестве 5-20 масс. %.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что содержит парабен в количестве 0,1-0,5 масс. %.

Более предпочтительной является лекарственная форма, отличающаяся тем, что включает следующее соотношение компонентов, г/100 мл:

кальциевая соль гопантеновой кислоты	15,000;
глицерин	19,152;
сукралоза	0,175;
метилпарагидроксibenзоат (метилпарабен)	0,164;
ароматизатор	0,077;
лимонной кислоты моногидрат	0,131;
вода очищенная	до 100 мл.

Во втором варианте воплощения настоящего изобретения поставленная задача также решается, а технические результаты – достигаются созданием жидкой лекарственной формы для перорального введения, обладающей ноотропной активностью, содержащей в качестве активного компонента гопантеновую кислоту или её фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве и вспомогательные вещества, отличающейся тем, что рН жидкой лекарственной формы составляет более 5,0, но не более 7,0. Указанная жидкая лекарственная форма гопантеновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли также является одним из объектов настоящего изобретения.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что рН жидкой лекарственной формы составляет от 6,0 до 7,0.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что рН жидкой лекарственной формы составляет от 6,2 до 6,6.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей загуститель, регулятор рН, консервант, подсластитель, ароматизатор и воду.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту

воплощения, отличающаяся тем, что загуститель выбран из группы, включающей глицерин, камеди, пектин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, агар-агар, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их фармацевтически приемлемые соли.

5 Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что загуститель представляет собой глицерин.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что подсластитель выбран из группы, включающей мальтитол, изомальтит, сукралозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, сахарин, цикламат, аспартам, сорбитол, ксилит, стевиозид, маннит, ацесульфам, неотам, лактитол и их
10 фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что подсластитель представляет собой сукралозу.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что в качестве регулятора pH содержит
15 фармацевтически приемлемую кислоту или ее кристаллогидрат (например, моногидрат, дигидрат, тригидрат и так далее).

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что в качестве регулятора pH содержит кислота представляет собой фармацевтически приемлемую органическую кислоту или ее
20 кристаллогидрат (например, моногидрат, дигидрат, тригидрат и так далее).

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая органическая кислота выбрана из группы, включающей яблочную, аскорбиновую, лимонную, уксусную, янтарную, винную, фумаровую, молочную, аспарагиновую, глутаровую,
25 глутаминовую и сорбиновую кислоты.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что кристаллогидрат фармацевтически приемлемой органической кислоты представляет собой лимонной кислоты моногидрат.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту
30 воплощения, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль гопантеновой кислоты представляет собой кальциевую соль гопантеновой кислоты.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что представляет собой раствор для приема внутрь.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту
35 воплощения, отличающаяся тем, что содержит гопантеновую кислоту или её фармацевтически приемлемую соль в количестве 5-20 масс. %.

Более предпочтительной является лекарственная форма согласно второму варианту воплощения, отличающаяся тем, что в качестве консерванта содержит парабен в количестве 0,1-0,5 масс. %, например (без ограничения), такой как метилпарабен,
40 пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, изопропилпарабен, бензилпарабен, гептилпарабен или их смесь.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение жидкой лекарственной формы по изобретению для лечения неврологических и когнитивных нарушений различной этиологии. В рамках настоящего изобретения неврологические
45 и когнитивные нарушения, без ограничения, включают в себя умственную отсталость, задержку психического и речевого развития, церебрастенический синдром, эпилепсию, остаточные проявления перенесенной нейроинфекции, поствакцинальный энцефалит, черепно-мозговые травмы, церебральную органическую недостаточность, шизофрению,

гиперкинезы, расстройства мочеиспускания и побочные действия антипсихотических средств, в частности, нейролептический экстрапирамидный синдром. Кроме того, неврологические и когнитивные нарушения включают в себя не указанные явным образом в настоящем описании когнитивные нарушения и неврологические нарушения, при которых у пациента имеет место снижение когнитивной функции. Сюда относятся также когнитивные нарушения и неврологические нарушения, сопровождающиеся снижением когнитивной функции, которые будут открыты впоследствии.

Далее приводятся примеры осуществления изобретения, которые иллюстрируют изобретение, но не охватывают все возможные варианты его осуществления и не ограничивают изобретение. Специалисту в данной области понятно, что возможны и другие частные варианты осуществления изобретения, включающие иные жидкие лекарственные формы гопантенной кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением, не описанные в настоящих примерах, например, сиропы, растворы для распыления в полости рта, суспензии для приема внутрь и так далее.

Пример 1. Получение жидкой лекарственной формы кальциевой соли гопантенной кислоты.

Порошки метилпарагидроксibenзоата и сукралозы просеивали через сито с размером ячеек 250 мкм. Просеянные порошки, а также жидкие вспомогательные вещества (глицерин), а также воду очищенную в соответствии с расчетом взвешивали на калиброванных поверенных весах в индивидуальные промаркированные ёмкости.

Кислоту лимонную моногидрат просеивали через сито с размером ячеек 800 мкм. К просеянной лимонной кислоте добавляли воду очищенную для приготовления 20,0 % водного раствора лимонной кислоты. Полученный раствор фильтровали через металлическое сито с размером отверстий 200 мкм в чистую индивидуальную промаркированную емкость.

Глицерин помещали в производственную емкость. С помощью верхнеприводной мешалки без нагрева при перемешивании к глицерину порциями добавляли воду очищенную, включали перемешивающее устройство и порционно вносили просеянный метилпарагидроксibenзоат, визуально контролируя его растворение.

По окончании растворения метилпарагидроксibenзоата из технологической емкости в реактор порционно вносили кальциевую соль гопантенной кислоты, визуально контролируя растворение.

По окончании растворения кальциевой соли гопантенной кислоты в реактор порционно вносили отвешенную сукралозу.

Затем в реактор вносили отфильтрованный 20% водный раствор лимонной кислоты и ароматизатор.

После внесения всех компонентов обороты мешалки снижали и давали раствору выстоять от 1 до 3 часов, после чего pH каждого состава доводили до значений 4, 5, 6, 4, 7 и 8 добавлением 20 % водного раствора лимонной кислоты или гидроксида натрия.

По окончании времени выдержки нефiltrованного раствора полупродукт передавали на стадию получения фильтрованного раствора с помощью фильтра с размером пор не более 1,2 мкм в герметичную производственную емкость.

Наполнение проводили во флаконы. Препарат дозировали по объему. Объем дозы наполнения контролировали по массе на соответствие требованиям Государственной Фармакопее РФ XIII издания (ГФ XIII) (ОФС.1.4.2.0007.15). Для этого использовали весы. Флаконы с препаратом укупоривали.

Согласно указанной методике получали составы, приведённые в Таблице 1.

Таблица 1. Получение растворов для приема внутрь, содержащих в качестве активного вещества кальциевую соль гопантенной кислоты

Наименование	Состав на 100 мл фильтрованного раствора		
	Состав 1	Состав 2	Состав 3
	г на флакон 100 мл	г на флакон 100 мл	г на флакон 100 мл
Кальциевая соль гопантенной кислоты	5,000	15,000	20,000
Глицерин	25,500	19,152	15,500
Сукралоза	0,150	0,175	0,275
Метилпарагидроксibenzoат	0,100	0,164	0,500
Кислота лимонная моногидрат	0,125	0,131	0,135
Ароматизатор	0,067	0,077	0,087
Вода очищенная	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл

Пример 2. Исследование стабильности готовой лекарственной формы кальциевой соли гопантенной кислоты при хранении.

Стабильность раствора для приема внутрь оценивали по содержанию действующего вещества путем долгосрочного испытания стабильности.

Все образцы хранили в стеклянных или пластиковых флаконах в климатической камере при температуре 25°C. Содержание действующего вещества определяли методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Статистическую обработку результатов исследования проводят с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0.

Установлено, что новая жидкая лекарственная форма по настоящему изобретению остаётся наиболее стабильной и химически чистой при значениях pH от 5,0 до 7,0. При повышении pH раствор остаётся химически чистым лишь в течение 12 месяцев, далее содержание гопантенной кислоты уменьшается почти на 20%, что обуславливает выбор значений pH готовой лекарственной формы по настоящему изобретению для достижения наиболее высокой стабильности при хранении (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Оценка стабильности полученных лекарственных форм методом ускоренного старения.

время хранения при 25°C, мес.	Обнаруженное по данным ВЭЖХ количество действующего вещества в % от теоретического содержания в растворе при различных значениях pH				
	4,0	5,0	6,4	7,0	8,0
0	100	100	100	100	100
3	97,5	99,9	100	99,5	91,9
6	96,4	99,5	99,7	99,3	96,5
9	95,2	99,2	99,4	99,0	94,1
12	94,5	98,7	99,0	98,4	92,8
18	93,0	98,2	98,7	97,9	89,2
24	92,5	97,8	98,3	97,3	85,7
36	90,8	97,0	97,9	96,5	80,0

Пример 3. Исследование микробиологической чистоты готовой лекарственной формы (раствора для приема внутрь) кальциевой соли гопантенной кислоты.

Одним из требований стандартизации жидких лекарственных форм для приема внутрь является стабильное состояние микробного присутствия в лекарственной форме в течение обозначенного срока хранения в процессе допустимых норм. Существуют определенные требования к микробиологической чистоте сиропов:

- общее количество грибов – не более 100 в 1,0 г или в 1,0 мл;
- общее количество аэробных бактерий – не более 1000 в 1,0 г или в 10 мл;
- отсутствие *Escherichia coli* в 1,0 г или 1,0 мл.

Сравнительный контроль влияния метилпарабена на микробиологическую чистоту проводили для всех составов в соответствии с ГФ XIII ОФС 1.2.4.0002.15. В качестве состава сравнения использовали Состав 4, аналогичный Составу 2, но содержащий бензоат натрия вместо метилпарабена. pH состава доводили до 6,4 добавлением 20 % водного раствора лимонной кислоты.

Испытания проводили со вновь приготовленными по разработанным методикам образцами (см. Таблицу 1), а также через 6, 12, 24 месяца их хранения по известной методике (Пантюхин А.В. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии / А.В. Пантюхин. - Саратов: Саратовский государственный технический университет, 2010. – 124 с). Статистическую обработку результатов исследования проводят с помощью статистического пакета SPSS Statistics 19.0. Полученные результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Оценка микробиологической чистоты полученных лекарственных форм.

Состав	Число аэробных бактерий в 10 мл пробы (± 10) через время, мес.			
	0	6	12	24
Состав 1	190	270	390	600
Состав 2	160	250	360	570
Состав 3	150	240	350	550
Состав 4	230	320	440	730

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что все образцы разработанной жидкой лекарственной формы (раствора для приёма внутрь) кальциевой соли гопантеновой кислоты, созданной в рамках настоящего изобретения, соответствуют требованиям нормативной документации по микробиологической чистоте на протяжении всего периода хранения. Анализ полученных результатов показывает, что общее число аэробных бактерий в 10 мл проб из разработанных лекарственных форм ниже допустимых норм (*Escherichia coli* полностью отсутствуют). Таким образом, в рамках настоящего изобретения неожиданно было показано, что замена бензоата натрия, используемого в качестве консерванта согласно ближайшему аналогу, на парабены, используемые в соответствии с настоящим изобретением, не ухудшает микробиологическую чистоту готовой жидкой лекарственной формы гопантеновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение может быть использовано в химико-фармацевтической промышленности, а также в медицине и фармакологии, в том числе, для лечения неврологических и когнитивных нарушений различной этиологии, в частности (без ограничения), в комплексной терапии при умственной отсталости, задержке психического и речевого развития, церебрастеническом синдроме, для коррекции побочных действий антипсихотических средств, в том числе, нейролептического экстрапирамидного синдрома, при эпилепсии, остаточных проявлениях перенесенной нейроинфекции, поствакцинальном энцефалите, черепно-мозговых травмах, церебральной органической недостаточности у больных шизофренией, гиперкинезах, расстройствах мочеиспускания, а также у детей с заболеваниями ЦНС при наличии судорожного синдрома.

(57) Формула изобретения

1. Жидкая лекарственная форма для перорального введения, обладающая ноотропной активностью, характеризующаяся тем, что содержит (мас.%):

кальциевую соль гопантеновой кислоты 5-20,
парабен 0,1-0,5 и

фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества - остальное до 100%, при этом рН жидкой лекарственной формы составляет более 5,0, но не более 7,0.

2. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что парабен выбран из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, изопропилпарабен, бензилпарабен, гептилпарабен и их смеси.

3. Лекарственная форма по п. 2, отличающаяся тем, что парабен представляет собой метилпарабен.

4. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей загуститель, регулятор рН, подсластитель, ароматизатор и воду.

5. Лекарственная форма по п. 4, отличающаяся тем, что загуститель выбран из группы, включающей глицерин, камеди, пектин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, агар-агар, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их фармацевтически приемлемые соли.

6. Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что загуститель представляет собой глицерин.

7. Лекарственная форма по п. 4, отличающаяся тем, что подсластитель выбран из группы, включающей мальтитол, изомальтит, сукралозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, сахарин, цикламат, аспартам, сорбитол, ксилит, стевиозид, маннит, ацесульфам, неотам, лактитол и их фармацевтически приемлемые соли.

8. Лекарственная форма по п. 7, отличающаяся тем, что подсластитель представляет собой сукралозу.

9. Лекарственная форма по п. 4, отличающаяся тем, что ароматизатор выбран из группы, включающей малиновый, клубничный, абрикосовый, грушевый, дынный, манговый, лимонадный и сливовый ароматизатор.

10. Лекарственная форма по п. 9, отличающаяся тем, что ароматизатор представляет собой клубничный ароматизатор.

11. Лекарственная форма по п. 4, отличающаяся тем, что в качестве регулятора рН содержит фармацевтически приемлемую кислоту.

12. Лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая кислота представляет собой фармацевтически приемлемую органическую кислоту.

13. Лекарственная форма по п. 12, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая органическая кислота выбрана из группы, включающей яблочную, аскорбиновую, лимонную, уксусную, янтарную, винную, фумаровую, молочную, аспарагиновую, глутаровую, глутаминовую, сорбиновую кислоты, а также кристаллогидраты указанных кислот.

14. Лекарственная форма по п. 4, отличающаяся тем, что в качестве регулятора рН содержит кристаллогидрат фармацевтически приемлемой кислоты.

15. Лекарственная форма по п. 14, отличающийся тем, что в качестве регулятора рН содержит кристаллогидрат фармацевтически приемлемой органической кислоты, причем фармацевтически приемлемая органическая кислота выбрана из группы, включающей яблочную, аскорбиновую, лимонную, уксусную, янтарную, винную, фумаровую, молочную, аспарагиновую, глутаровую, глутаминовую, сорбиновую кислоты.

16. Лекарственная форма по п. 15, отличающаяся тем, что кристаллогидрат фармацевтически приемлемой органической кислоты представляет собой лимонной кислоты моногидрат.

17. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что представляет собой сироп.

18. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что представляет собой раствор для приема внутрь.

19. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что представляет собой суспензию для приема внутрь.

5 20. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что представляет собой раствор для распыления в полости рта.

21. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что рН жидкой лекарственной формы составляет 6,0-7,0.

10 22. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что рН жидкой лекарственной формы составляет 6,2-6,6.

23. Применение жидкой лекарственной формы по любому из п.п. 1-22 для лечения неврологических и когнитивных нарушений различной этиологии.

24. Применение по п. 23, где неврологические и когнитивные нарушения выбраны из умственной отсталости, задержки психического и речевого развития, 15 церебрастенического синдрома, побочных действий антипсихотических средств (включая нейролептический экстрапирамидный синдром), эпилепсии, остаточных проявлений перенесенной нейроинфекции, поствакцинального энцефалита, черепно-мозговых травм, церебральной органической недостаточности у больных шизофренией, гиперкинезов, расстройств мочеиспускания, а также у заболеваний ЦНС у детей при наличии 20 судорожного синдрома.

25

30

35

40

45