



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114629** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 15/00

A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 10296**

(22) Дата подання заявки: **10.10.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.03.2017**

(46) Публікація відомостей **10.03.2017, Бюл.№ 5**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Тимко Володимир Григорович (UA),
Савяк Роман Прокопович (UA),
Олійников Дмитро Сергійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ НАУКОВО-
ВИРОБНИЧА ФІРМА "МІКРОХІМ",
вул. Володимирська, 33, м. Рубіжне,
Луганська обл., 93000 (UA)**

(74) Представник:

**Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр.
№359**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СПРЕЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ
ТА ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі спрею для лікування еректильної дисфункції та легеневої артеріальної гіпертензії містить інгібітор ФДЕ5 та фармацевтично прийнятні носії. Композиція, по суті, є неводною, має кислотність по Гаммету принаймні 4, а також містить як фармацевтично прийнятні носії принаймні один органічний розчинник, принаймні один регулятор кислотності, принаймні один ароматизатор та принаймні один смаковий агент.

UA 114629 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме стабільної фармацевтичної композиції у вигляді спрею для перорального або сублінгвального застосування та введення через слизову оболонку, що містить силденафіл або його фармацевтично прийнятне похідне, або фармацевтично прийнятні солі цього похідного, де композиція має кислотність по Гаммету не нижче 4.

Дана корисна модель призначена для лікування еректильної дисфункції, а також легеневої артеріальної гіпертензії.

Еректильна дисфункція є однією з основних медичних проблем чоловіків середнього та похилого віку. Імпотенція або чоловіча еректильна дисфункція визначається як нездатність досягати і підтримувати ерекцію, достатню для успішного статевих акту. Імпотенція в кожному конкретному випадку може бути результатом психологічного розладу (психогенна), фізіологічних порушень (органічна), з неврологічними порушеннями (нейрогенна), гормонального дефіциту (ендокринна), комбінації вище наведених порушень або інших чинників. Поширеність еректильної дисфункції серед чоловіків різного віку становить 10-20 % [Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinnlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61; Lue TF. Erectile dysfunction: problems and challenges. J Urol 1993; 149: 1256-1257]. На рубежі тисячоліть 52 % чоловіків у віці 40-70 років мають порушення ерекції [Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinnlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61; Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol 1999; 161: 5-11.]. Ці показники роблять лікування еректильної дисфункції одним з важливих соціальних завдань. Для лікарів це завдання в першу чергу пов'язане з розвитком медикаментозного лікування, оскільки його результати в останнє десятиліття показали високу ефективність.

Управління з санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США схвалило силденафіл для лікування чоловічої еректильної дисфункції під торговою маркою Viagra®. Силденафіл - селективний специфічний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат-фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5), що переважно зустрічається в кавернозній тканині. Блокада цього ферменту призводить до накопичення цГМФ, перешкоджаючи її розпаду, що викликає розслаблення гладких м'язів, забезпечуючи ерекцію. Розслаблення гладкої мускулатури судин печеристого тіла під час ерекції залежить від забезпечення виходу іонів кальцію з гладких клітин. Цей процес переважно регулюється окисом азоту, який активує фермент гуанілатциклазу. Фермент, в свою чергу, збільшує синтез вторинного посередника - циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), і він сприяє витоку іонів кальцію з печеристих клітин гладких м'язів. Все це призводить до розслаблення гладкої мускулатури, підсилює приплив крові в запалі тіла і, таким чином, допомагає досягненню і підтриманню ерекції статевих члена. Фермент фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5) руйнує цГМФ, приводячи до скорочення гладкої мускулатури статевих члена. Отже, інгібування цього ферменту підвищує вміст цГМФ і внаслідок цього полегшує виникнення ерекції, особливо при сексуальній стимуляції. Оскільки рекомендований в даний час силденафіл в дозах від 25 до 100 мг (типова доза 50 мг) має незначний ефект при відсутності сексуальної стимуляції, силденафіл, як вважають, відновлює природну еректильну реакцію при сексуальній стимуляції, але не викликає ерекцію за відсутності такої стимуляції (Гольдштейн і ін., "Оральні форми силденафілу в лікуванні еректильної дисфункції," The New England Journal, 338, стор. 1397-1404 (1998)). Локалізований механізм, за допомогою якого цГМФ стимулює розслаблення гладких м'язів, не з'ясований.

Існують і вже є в продажу таблетки силденафілу цитрату під торговою маркою "Ревацио" (Revatio) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. Рекомендована доза Revatio 20 мг три рази на день.

Оскільки силденафіл є потужним і селективним специфічним інгібітором ферменту фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5) циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який відповідає за розкладання цГМФ, і цей фермент знаходиться не тільки в печеристих тілах статевих члена, а також присутній в легеневій системі, силденафіл підвищує вміст цГМФ в клітинах гладких м'язів легневих судин, що призводить до їх розслаблення. У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією це призводить до вазодилатації легеневого судинного русла і, в меншій мірі, до розширення судин системного кровотоку.

Незважаючи на свою ефективність в лікуванні еректильної дисфункції, прийом твердих пероральних лікарських форм силденафілу також може викликати небажані побічні ефекти. При високих дозах, наприклад, викликає проблеми із зором (в діапазоні від синього або зеленого ефекту гало), диспепсію, закладеність носа, головний біль, припливи, почервоніння, діарею,

запаморочення, висип і зараження сечових шляхів. (Handy B., "Viagra®", Time, стор. 50-57 (4 травня 1998 г.)).

Силденафіл цитрат, всмоктується в шлунково-кишковому тракті після перорального прийому з абсолютною біодоступністю близько 40 %. Але при прийомі силденафілу цитрату одночасно з вживанням їжі з високим вмістом жирів, швидкість всмоктування значно знижується. Середня затримка в T_{max} при цьому становить 60 хвилин, а C_{max} в середньому зменшується на 29 % (R. Sadovsky, T. Miller, M. Moskowitz, G. Hackett Int. J. Clin. Pract., 2001., 55 (2), 115-128.).

У зв'язку з цим введення силденафілу через порожнину рота є актуальним завданням.

Порожнина рота є дуже простою, зручною і безболісною ділянкою для введення лікарського засобу з високою проникністю і надходженням у великій кількості в кров, така доставка лікарського препарату призводить до швидкого початку дії, забезпечуючи шлях доставки, відповідний для ліків з високим проникненням, коли потрібна швидка доставка і нечастий прийом. Крім того, швидкість всмоктування діючої речовини в цьому випадку не залежить від їжі, яку вживає людина.

Однак, розробка лікарських форм для введення через слизову оболонку порожнини рота часто ставить нетривіальні завдання. Для значного поглинання препарату через слизову оболонку порожнини рота, препарат повинен тривалий час перебувати на поверхні слизової оболонки, бути хімічно стабільним і фармацевтично прийнятним для пацієнтів.

Заявка WO 2004019909 розкриває розпилення композиції у вигляді тонкої дисперсії для букального застосування, в якій вміст діючої речовини, зокрема силденафілу, від 0,1 до 25 мас. %. При використанні полярних розчинників, таких як водний пропіленгліколь або водний поліетиленгліколь і водний етанол, композиція додатково містить пропелланти і смакові добавки. Недоліками розпорошувати композиції, описаної в заявці WO 2004019909, є те, що суспензія з часом схильна до розшарування і має меншу, в порівнянні з розчином, біодоступність.

У заявці WO 20006108556 описана водна рідка композиція, що містить пропіленгліколь, поліетиленгліколь і гліцерин, для орального і назального застосування. рН даної композиції переважно знаходиться в межах від 4 до 6, але вміст діючої речовини дуже малий: від 0,001 до 1 мас. %.

Найбільш близьким аналогом до композиції, що заявляється, є композиція орального спрею описана в заявці WO 2011/156405 A2, де описаний її склад і способи лікування. Композиція призначена для лікування еректильної дисфункції у чоловіків і являє собою оральний спрей, що містить основу силденафілу або його фармацевтично прийнятні сіль. Однак запропонована композиція, описана в заявці WO 2011/156405 A2 має ряд недоліків: висока кислотність (рН від 1,5 до 3,0), яка викликає сильне подразнення слизової оболонки, і порівняно низька концентрація діючої речовини (від 6 до 12 мас./об.), що вимагає великого одиничного об'єму введення. Всі перераховані фактори в сумі нівелюють переваги запропонованої в заявці WO 2011/156405 A2 рідкої лікарської форми у вигляді спрею.

В основу корисної моделі поставлена задача створення стабільної фармацевтичної композиції у формі спрею лікування еректильної дисфункції та легеневої артеріальної гіпертензії для перорального введення на основі силденафілу, шляхом якісного і кількісного підбору компонентів, яка б забезпечувала необхідну розчинність основного компонента, кислотність композиції не нижче 4 по Гаммету і при сублінгвальному або пероральному введенні якої в об'ємі 120-960 мікролітрів досягалась ефективна концентрація силденафілу в плазмі крові значно швидше, ніж у відомих на сьогоднішній день спреях.

Відповідно, об'єктом корисної моделі є фармацевтична композиція у формі спрею для лікування еректильної дисфункції та легеневої артеріальної гіпертензії, що містить інгібітор ФДЕ5 та фармацевтично прийнятні носії, де композиція, по суті, є неводною, має кислотність по Гаммету принаймні 4, а також містить як фармацевтично прийнятні носії принаймні один органічний розчинник, принаймні один регулятор кислотності, принаймні один ароматизатор та принаймні один смаковий агент.

Як інгібітор ФДЕ5 композиція містить силденафіл або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості, що знаходиться в діапазоні від 5 до 24 мас. %.

Переважно, запропонована фармацевтична композиція як активний інгредієнт містить силденафіл цитрат або силденафіл лактат.

Композиція може додатково містити поверхнево-активну речовину та/або буфер, як регулятор кислотності композиція містить молочну кислоту або соляну кислоту.

Як органічний розчинник композиція містить принаймні один гліколь, такий як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, та/або спирт.

Як смаковий агент розроблена композиція містить штучний або природний підсолоджувач, що вибраний з групи, що містить сахарин, цикламат, гліциризинову кислоту, сахаралозу, як ароматизатор вона містить ментол, і/або масло м'яти перцевої, і/або лимонну олію, і/або ефірну олію грейпфруту.

5 На відміну від існуючих лікарських форм, запропонована фармацевтична композиція має ряд істотних переваг, а саме:

- характеризується більш високою біодоступністю порівняно з твердими лікарськими формами, величина якої відповідає біодоступності ін'єкційного розчину;

10 - завдяки кислотності спрею по Гаммету, принаймні 4, знижується подразнююча дія спрею на слизові оболонки людини, в порівнянні з відомими композиціями спрею, що містять силденафіл;

15 - концентрація активної речовини в запропонованій композиції сублінгвального або перорального спрею становить від 5 % до 24 % мас./об. виходячи з основи силденафілу, що забезпечує швидке досягання терапевтичного ефекту при одночасному зниженні одиничного об'єму введення препарату.

Поставлена задача була вирішена шляхом підбору складу стабільної фармацевтичної композиції для приготування, по суті, неводного концентрованого розчину, що містить силденафіл, або його фармацевтично прийнятне похідне, або його фармацевтично прийнятну сіль або його похідного, підбором допоміжних речовин і їх співвідношенням, а також вибором 20 органічних розчинників. Такий підхід дозволив відрегулювати кислотність спрею не тільки за рахунок звичного додавання в композицію кислот, таких як соляна, фосфорна, молочна, лимонна і тому подібних, але і за рахунок комбінації самих органічних розчинників. Кислотність розчину силденафілу в наведених і змішаних розчинниках вище у порівнянні з кислотністю його водних розчинів за рахунок механізму низької дисоціації кислот в органічних розчинниках і тому 25 для вимірювання кислотності була використана шкала Гаммета, а не рН шкала, що не є достатньо інформативною для неводних розчинів. Шкала Гаммета краще корелюється із смаковими відчуттями, а ніж звичайна рН шкала.

Запропонована фармацевтична композиція у вигляді спрею з концентрацією активної речовини від 5 % до 24 % мас./об. виходячи з основи силденафілу при введенні її людині в 30 об'ємі 120-960 мікролітрів забезпечує високу біодоступність силденафілу в плазму крові і швидку реалізацію терапевтичної дії на організм людини. Кислотність спрею принаймні 4, дозволяє знизити подразнюючу дію спрею на слизові оболонки людини. Одночасно істотно знижуються побічні ефекти. Тип механічного насоса обраний з уже існуючих і використовуваних у фармацевтичній промисловості.

35 Під терміном органічний розчинник мається на увазі будь-який розчинник або суміш розчинників, які здатні до змішування в композиції в бажаній пропорції і додаванням яких може бути отримана фармацевтична композиція, 120-150 мікролітрів якої міститься не менше 12,5 мг силденафілу (основи). Як розчинник застосовується будь-яка сполука або їх суміші, дозволені для фармацевтичного застосування, що несуть гідроксильні (або інші) функціональні групи і 40 здатні розчиняти інгредієнти фармацевтичної композиції, зокрема: спирти - етиловий спирт, ізопропіловий спирт, бутиловий спирт; гліколи - пропіленгліколь, бутиленгліколь, поліетиленгліколи (ПЕГ), естери та етери гліколів; гліцерин; та ін.

Термін "по суті, неводна" означає, що фармацевтична композиція практично не містить воду, тобто, є безводною або містить незначні кількості води, наприклад, не більше 1-6 мас. %, 45 що не спричиняють суттєвого впливу на розчинність складових компонентів композиції і потрапили до складу композиції разом з іншими складовими компонентами композиції, такими як етанол (96 %) або соляна кислота (різної концентрації).

Заявлена фармацевтична композиція може містити поверхнево-активні речовини, такі як, ПЕГ, Твін-60 і Твін-80 і ін. Вміст поверхнево-активних речовин становить до 10,0 % і вони виконують роль змочувальних агентів і солюбілізаторів, що покращують розчинність складових 50 компонентів композиції.

Заявлена фармацевтична композиція може містити органічні і/або неорганічні кислоти, які поліпшують стійкість композиції у вигляді розчину, підвищують розчинність і стабільність силденафілу. Серед неорганічних кислот можна згадати соляну кислоту, бромводневу кислоту, 55 сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, тощо, а серед органічних кислот можна згадати оцтову кислоту, молочну кислоту, винну кислоту, фумарову кислоту, щавлеву кислоту, бурштинову кислоту, тощо.

Фармацевтична композиція може містити агенти, що маскують смак, такі як ароматизатори, наприклад, ментол, олія м'яти перцевої, лимонна олія, віддушка "лимон", ефірна олію

грейпфруту і ін.), та підсолоджувачі, зокрема, сахарин, цикломат, гліциризинова кислота, сахарало́за, сорбіт та ін.

Запропонована фармацевтична композиція може містити регулятори кислотності, зокрема соляну кислоту, буферні розчини та ін.

5 Перелік наведених вище фармацевтично прийнятних носіїв, таких як поверхнево-активні речовини, органічні розчинники, ароматизатори, регулятори кислотності, буфери, підсолоджувачи не є обмежуючим. В будь-якому випадку, за необхідності можуть бути використані будь-які інші фармацевтично прийнятні носії або допоміжні агенти, що забезпечують реалізацію даного винаходу без відходу від його суті.

10 Нижче наведено способи отримання нової фармацевтичної композиції придатної для використання в формі сублінгвального або перорального спрею, що містить силденафіл.

Приклад 1. Приготування 145 мг/мл розчину силденафілу цитрату

15 У скляну ємність об'ємом 50 мл завантажували 20 мл суміші, що складається з 10 г ПЕГ-400, 5 г пропіленгліколю і 5 г молочної кислоти, нагрівали суміш до 50-70 °C і при перемішуванні розчиняли в ній 3,64 г силденафілу цитрату. Охолоджували отриману суміш до 30-40 °C. Після цього до отриманого розчину додавали 2 мл 50 % розчину сорбіту, 0,02 г сахарину і 0,002 г цикламату, розчинених в 2 мл ПЕГ-400, 0,1 г розчину, що містить 33 % ментолу або олії м'яти перцевої і 0,6 % лимонної олії в ПЕГ-400, 0,30 мл 10 % розчину натрію хлориду, і потім додавали ПЕГ-400 (близько 0,5 мл) до досягнення об'єму готового розчину 25 мл. Отриману

20 композицію передавали на фасування в аерозольні балони (флакони), які оснащені механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу показників отриманої фармацевтичної композиції наведені в Таблиці 5.

25 Силденафілу цитрат, приготований в формі спрею, згідно з прикладом 1, не випадає в осад при тривалому зберіганні в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °C і наступному охолодженні. У кожній порції спрею, що вивільнюється насосом-дозатором, при належному поводженні з ним (120,0±10,0 мікролітрів композиції), міститься задана кількість активної речовини (12,4±3,0 мг). Кислотність композиції по Гаммету 6.

Таблиця 1

Інгредієнт спрею	Кількість, г
Силденафілу цитрат	3,64
Молочна кислота	5,0
Пропіленгліколь	5,0
Сорбіт	1,0
Ментол або олія м'яти перцевої	0,033
Лимонна олія	0,001
Сахарин	0,02
Цикломат	0,002
ПЕГ-400	12,56
Хлорид натрію	0,03

30 Приклад 2. Приготування 178,0 мг/мл розчину силденафілу цитрату

У скляну ємність об'ємом 100 мл завантажували 36,9 мл суміші, що складається з 30,0 мл пропіленгліколю, 6,5 г молочної кислоти і 0,4 г соляної кислоти, нагрівали суміш до 50-70 °C і при перемішуванні розчиняли в ній 12,5 г силденафілу цитрату. Охолоджували отриману суміш до 30-40 °C. Після цього до отриманого розчину додавали 0,025 г суміші цикламату і сахарину в співвідношенні 1:10, 0,1 мл розчину, що містить 33 % ментолу або олії м'яти перцевої і 0,6 % лимонної олії в ПЕГ-400, потім додавали ПЕГ-400 (близько 2,0 мл) до досягнення об'єму готового розчину 50 мл. Отриману композицію передавали на фасування в аерозольні балони (флакони), які оснащені механічним насосом-дозатором.

35

Результати аналізу показників отриманої фармацевтичної композиції наведені в Таблиці 5.

40 Силденафілу цитрат, приготований в формі спрею, згідно з прикладом 2, не випадає в осад при тривалому зберіганні в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °C і наступному охолодженні. У кожній порції спрею, що вивільнюється насосом-дозатором, при належному поводженні з ним (140,0±10,0 мікролітрів композиції), міститься задана кількість активної речовини (25,0±3,0 мг). Кислотність композиції по Гаммету 4.

45

Таблиця 2

Інгредієнт спрею	Кількість, г
Силденафілу цитрат	12,5
Молочна кислота	6,5
Пропіленгліколь	30,0
Ментол або олія м'яти перцевої	0,033
Лимонна олія	0,001
Сахарин	0,022
Цикламат	0,002
ПЕГ-400	2,06
Кислота соляна	0,4

Приклад 3. Приготування 150,0 мг/мл розчину силденафілу цитрату

- 5 У скляну ємність об'ємом 50 мл завантажували 19,32 мл суміші, що містить 11,06 г пропіленгліколю, 1,84 г ПЕГ-400, 4,42 г етанолу 96 % і 2 мл фосфатного буферу 4,5, нагрівали суміш до 50-70 °С і при перемішуванні розчиняли в ній 3,7 г силденафілу цитрату. Охолоджували отриману суміш до 30-40 °С. Після цього до отриманого розчину додавали 2 г
- 10 ментолу або олії м'яти перцевої і 0,6 % лимонної олії в ПЕГ-400. Об'єм готового розчину складав 25 мл. Отриману композицію передавали на фасування в аерозольні балони (флакони), які оснащені механічним насосом-дозатором.

Результати аналізу показників отриманої фармацевтичної композиції наведені в Таблиці 5.

- 15 Силденафілу цитрат, приготований в формі спрею, згідно з прикладом 3, не випадав в осад при тривалому зберіганні в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °С і наступному охолодженні. У кожній порції спрею, що вивільнюється насосом-дозатором, при належному поводженні з ним ($140,0 \pm 10,0$ мікролітрів композиції), міститься задана кількість діючої речовини ($14,7 \pm 3,0$ мг). Кислотність композиції по Гаммету 4,5-5.

Таблиця 3

Інгредієнт спрею	Кількість, г
Силденафілу цитрат	3,7
Пропіленгліколь	11,06
Етиловий спирт 96 %	4,42
Фосфатний буфер 4,5	2
Кислота соляна (10 % розчин)	2
Гліциризинова кислота	0,025
Ментол або олія м'яти перцевої	0,033
Лимонна олія	0,001

20 Приклад 4. Приготування 130 мг/мл розчину силденафілу цитрату

- У скляну ємність об'ємом 50 мл завантажували розчин, що містить 10,38 г пропіленгліколю, 1,73 г ПЕГ-400 і 4,15 г етанолу 96 %. Нагрівали суміш до 50-70 °С і при перемішуванні поступово додавали 3,25 г силденафілу цитрату. До щойно одержаної суспензії при перемішуванні
- 25 поступово додавали 2,53 г 7 % розчину соляної кислоти в пропіленгліколі, 0,01 г ментолу, 0,01 г ефірної олії грейпфруту, 0,03 сахарину, 0,003 г цикломату, потім додавали пропіленгліколь (приблизно 2,7 г) до досягнення об'єму готового розчину 25 мл. Отриманий розчин охолоджували, фільтрували через фільтр "Синя стрічка" і передавали на фасування в аерозольні балони (флакони), які оснащені механічним насосом-дозатором.

30 Результати аналізу показників отриманої фармацевтичної композиції наведені в Таблиці 5.

- Силденафілу цитрат, приготований в формі спрею, згідно з прикладом 4, не випадав в осад при тривалому зберіганні в звичайних умовах, а також при нагріванні до 50 °С і наступному охолодженні. У кожній порції спрею, що вивільнюється насосом-дозатором, при належному поводженні з ним ($140,0 \pm 10,0$ мікролітрів композиції), міститься задана кількість активної
- 35 речовини ($12,9 \pm 3,0$ мг). Кислотність композиції по Гаммету 4.

Таблиця 4

Інгредієнт спрею	Кількість, г
Силденафілу цитрат	3,25
Пропіленгліколь	15,63
Етиловий спирт 96 %	4,15
Кислота соляна	0,18
Ефірна олія грейпфруту	0,01
Ментол	0,01
Сахарин	0,03
Цикломат	0,003

Таблиця 5

Якісні та кількісні показники отриманої фармацевтичної композиції згідно з Прикладами 1-4

Показник	Спрей			
	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4
Колір	Розчин жовтого кольору	Розчин жовтого кольору	Розчин жовтого кольору	Розчин жовтого кольору
Прозорість	Прозорий	Прозорий	Прозорий	Прозорий
Середній об'єм одиночної дози	120±10 мкл	140±10 мкл	140±10 мкл	140±10 мкл
Вміст активного інгредієнта в одній дозі	12,4±3,0 мг	25,0±3,0 мг	14,7±3,0 мг	12,9±3,0 мг
Кислотність по Гаммету	6	4	4,5-5	4

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Фармацевтична композиція у формі спрею для лікування еректильної дисфункції та легеневої артеріальної гіпертензії, що містить інгібітор ФДЕ5 та фармацевтично прийнятні носії, яка **відрізняється** тим, що композиція, по суті, є неводною, має кислотність по Гаммету принаймні 4, а також містить як фармацевтично прийнятні носії принаймні один органічний розчинник, принаймні один регулятор кислотності, принаймні один ароматизатор та принаймні один
- 10 смаковий агент.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як інгібітор ФДЕ5 композиція містить силденафіл або його фармацевтично прийнятну сіль.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вміст силденафілу або його фармацевтично прийнятної солі знаходиться в діапазоні від 5 до 24 мас. %.
- 15 4. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт композиція містить силденафілу цитрат або силденафілу лактат.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить поверхнево-активну речовину та/або буфер.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як регулятор кислотності композиція містить молочну кислоту або соляну кислоту.
- 20 7. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як органічний розчинник містить принаймні один гліколь, такий як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, та/або спирт.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як смаковий агент містить штучний або природний підсолоджувач, що вибраний з групи, що містить сахарин, цикламат, гліциризинову кислоту, сахаралозу.
- 25 9. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як ароматизатор містить ментол і/або масло м'яти перцевої, і/або лимонну олію, і/або ефірну олію грейпфрута.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601