



(51) МПК  
*A61K 31/198* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 9/32* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61J 3/10* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2016105580, 18.02.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.02.2016Дата регистрации:  
09.10.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.02.2016

(43) Дата публикации заявки: 23.08.2017 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 09.10.2017 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

194292, Санкт-Петербург, 5-й Верхний пер., 19,  
лит."А", ООО "Фармамед"

(72) Автор(ы):

Гомжин Андрей Михайлович (RU),  
Тимко Владимир Григорьевич (UA),  
Олейников Дмитрий Сергеевич (UA),  
Свяк Роман Прокопьевич (UA)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью  
"Фармамед" (RU),  
Общество с ограниченной ответственностью  
Научно-производственная фирма "Микрохим"  
(UA)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: Инструкция по применению  
лекарственного препарата для  
медицинского применения ПАНАНГИН,  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,  
ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия,  
Регистрационный номер П N013093/02 от  
05.02.2016. Инструкция по медицинскому  
применению препарата АСПАРКАМ, ЗАО  
"Производственная фармацевтическая  
компания "Обновление", ЛС-002168 от (см.  
прод.)**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ОТСРОЧЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ,  
СОДЕРЖАЩАЯ АСПАРАГИНАТЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и касается изготовления лекарственного средства для регуляции метаболических процессов, связанных с дефицитом калия и магния в организме. Лекарственное средство может быть использовано в терапии, в частности в кардиологии, и спортивной медицине. Предпочтительно, фармацевтическая композиция для перорального применения в виде таблетки содержит в ядре калия аспарагината полугидрат, магния аспарагината дигидрат, микрокристаллическую целлюлозу, натрия кроскармеллозу, аэросил, стеариновую кислоту;

оболочка таблетки содержит рН-зависимый полимер Eudragit, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид. Также описан способ изготовления таблетки с аспарагинатами. Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения действующих веществ и последующим быстрым высвобождением в течение 20-30 минут указанных действующих веществ в терапевтически активной концентрации. Композиция по изобретению характеризуется снижением побочного действия на слизистую оболочку желудка. 4 н. и 12 з.п. ф-лы, 11 ил., 1 табл., 11 пр.

(56) (продолжение):

12.05.2011. RU 2207853 C1, 10.07.2003. RU 2336076 C2, 20.10.2008. UA 38130 U, 25.12.2008. CN 102908326 A, 06.02.2013. RU 2236858 C2, 27.09.2004. SU 619186 A, 15.08.1978. UA 73449 A1, 15.07.2005. GB 792576 A, 02.04.1958.

R U 2 6 3 2 7 1 3 C 2

R U 2 6 3 2 7 1 3 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/198* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 9/32* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61J 3/10* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2016105580, 18.02.2016

(24) Effective date for property rights:  
18.02.2016

Registration date:  
09.10.2017

Priority:

(22) Date of filing: 18.02.2016

(43) Application published: 23.08.2017 Bull. № 24

(45) Date of publication: 09.10.2017 Bull. № 28

Mail address:

194292, Sankt-Peterburg, 5-j Verkhnij per., 19,  
lit."A", OOO "Farmamed"

(72) Inventor(s):

**Gomzhin Andrej Mikhajlovich (RU),  
Timko Vladimir Grigorevich (UA),  
Olejnikov Dmitrij Sergeevich (UA),  
Savyak Roman Prokopevich (UA)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu  
"Farmamed" (RU),  
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu  
Nauchno-proizvodstvennaya firma "Mikrokhim"  
(UA)**

(54) **DELAYED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING ASPARAGINATES**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: drug can be used in therapy, in particular in cardiology, and in sports medicine. Preferably, the pharmaceutical composition for oral use in the form of a pill contains hemihydrate, magnesium aspartate dihydrate, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, aerosil, stearic acid in the potassium asparaginate; the pill shell contains the pH-dependent polymer Eudragit, polyethylene glycol, talc, titanium

dioxide. A method for manufacture of a tablet with asparaginate is also described. The composition is characterized by delayed, after 2 hours, release of active ingredients and subsequent rapid release of these active substances in a therapeutically active concentration within 20-30 minutes.

EFFECT: reduced side effects on the gastric mucosa.  
16 cl, 11 dwg, 1 tbl, 11 ex

RU 2 632 713 C2

RU 2 632 713 C2

Область техники, к которой относится изобретение.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и к области медицины и касается технологии изготовления лекарственного средства для регуляции  
5  
лекарственное средство может быть использовано в терапии, в частности в кардиологии и спортивной медицине.

Уровень техники

Калий и магний являются основными внутриклеточными ионами. Эти ионы играют  
10  
существенную роль в регулировании функций организма. Калий участвует в регуляции проведения импульсов по нервным волокнам, мышечного сокращения, работы  
сердечной мышцы и многое другое. Магний активирует около 300 ферментов в  
организме, в том числе ферментные системы с участием АТФ. Магний является  
физиологическим антагонистом кальция и позволяет сдерживать спонтанные сокращения  
15  
изолированной гладкой и поперечной мускулатуры. Оба иона, калий и магний, поддерживают поляризацию клеточных мембран.

Магний - важнейший кофактор усвоения калия и поддержания его оптимальных  
внутриклеточных концентраций. В исследованиях с использованием клеточных моделей  
подтверждена ключевая роль данного катиона в поддержании уровня внутриклеточного  
калия и мультифакторный механизм регуляции данного процесса. Продемонстрировано,  
20  
что сочетанный дефицит калия и магния способствует формированию рефрактерно-калиевому дефициту - состоянию, при котором мероприятия, направленные на  
восполнение потерь калия, являются неэффективными на фоне недиагностированного  
дефицита магния (Федорова О.А. Препараты калия и магния в современной клинической  
практике. Укр. мед. журнал. 1(99) - I/II 2014, с. 72).

25  
Возникновение дефицита указанных ионов связано с повышенным их выведением из-за заболеваний почек и ЖКТ, применения диуретических средств, злоупотребления  
алкоголем, и др., а также вследствие снижения потребления калия и магния с пищей.

Следствием дефицита ионов калия и магния в организме являются в первую очередь  
нарушения работы сердечно-сосудистой системы.

30  
В свою очередь аспарагинат способствует проникновению  $Mg^{2+}$  и  $K^{+}$  во внутриклеточное пространство, стимулирует межклеточный синтез фосфатов. Эффекты,  
наблюдаемые при применении аспарагинатов калия и магния, во многом обусловлены  
ролью самой аспарагиновой кислоты, регуляторная функция которой проявляется в  
сопряжении путей метаболизма азотсодержащих соединений посредством передачи  
35  
азота аминных и амидных групп для синтеза аминокислот, аминсахаров, нуклеотидов,  
азотсодержащих липидов. Так, механизм действия калия-магния аспарагината при  
остром инфаркте миокарда связывают с ролью аниона аспарагиновой кислоты как  
переносчика ионов  $K^{+}$  и  $Mg^{2+}$  во внутриклеточное пространство и его участием в  
40  
метаболических процессах.

В спортивной практике калия-магния аспарагинат применяется в довольно больших  
дозах: от 18 до 30 г в сутки. Суточная потребность взрослого организма в калии  
составляет 3-5 г, а суточная потребность в магнии не менее 400 мг. В настоящее время  
наблюдается тенденция повышения суточных дозировок аспарагината калия и магния  
45  
до очень больших величин. Когда количество поступления в организм  $K^{+}$  ниже  
ежедневной потребности примерно в 70 ммоль (=2737 мг) и когда происходят потери  
 $K^{+}$  через желудочно-кишечный тракт (например, при рвоте, поносе, свищах), почки  
(например, при заболеваниях почек, сахарном диабете, диурезе) условно эндокринно  
(например, при гиперальдостеронизме, минеральном кортикоидксесесе, идиопатическом

или семейном) или в случае нарушения распределительных процессов со смещением во внутриклеточное пространство (например, диабетическая кома, алкалозы, выделение катехоламинов), может возникнуть гипокалиемия. Недостаточность магния также может возникнуть вследствие недостаточного поступления или усиленной потери (например, при поносах или лечении с применением диуретиков). Так, у гипертоников было установлено в 5% случаев, у алкоголиков в 60%, у диабетиков в 50-75% и у пациентов с Morbus Crohn в 85% случаев содержание магния в сыворотке ниже 0,7 ммоль/л.

Кардиоваскулярно гипокалиемия ведет к изменениям в ЭКГ (уплощение Т-зубца кардиограммы, линии слияния TU, понижение ST, Т-негативирование, удлинение PQ), появление нарушений ритмов сердца (суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолы, трепетание и мерцание желудочков) особенно у дигитализированных пациентов (чувствительность к дигитализу). Недостаточность магния сопряжена со множеством разнообразных симптомов, как например в сфере ЦНС - состояния беспокойства, нарушения сна и депрессии, в сфере оториноларингологии - резкое падение слуха, шумы в ушах и головокружение, нервно-мышечные нарушения, спазмофилия, приступы мигрени, в области желудочно-кишечного тракта - рвота и судороги, в сфере мускулатуры - мышечные судороги, дрожание и гиперрефлексия, и, в области гинекологии и родовспоможения - склонность к выкидышу, преждевременным родам, преждевременным схваткам, преэклампсия, плацентная недостаточность, а также дисменорея и гиперменорея.

Недостаточность калия/магния отражается главным образом на ЦНС и в кардиоваскулярной сфере, а также на многих других системах органов и, более того, имеет метаболические последствия.

Последствия могут быть от тяжелых нарушений общего состояния до угрожающих жизни состояний.

Различная концентрация внутриклеточных и внеклеточных  $K^+$  и их изменчивость являются причиной возбудимости нервных и мускульных клеток. Так, потенциал покоя мембраны обусловлен в первую очередь тем, что ионы натрия не могут проникать через мембрану, а ионы калия, напротив, могут. Так как все же принадлежащие  $K^+$  негативно заряженные анионы не могут проникнуть через мембрану клетки, это ведет к "потенциалу равновесия калия" примерно в 90 милливольт.

При появлении электрического возбуждения (потенциала действия) наступает внезапное изменение проницаемости мембраны и ионы натрия - в соответствии с электрическим перепадом - устремляются в клетку и выравнивают имеющийся внутриклеточный отрицательный "анионный потенциал" сначала даже с избытком (деполяризация). Выравненный потенциал поддерживается, однако, благодаря тому, что после этого в клетку еще медленнее направляются ионы  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  и  $Mg^{++}$ , а потенциал покоя восстанавливается в результате того, что после закрытия каналов натрия происходит отток ионов калия (реполяризация). Оставшийся после этого в избытке  $Na^+$  обменивается при помощи натрий-калиевого насоса на внеклеточный калий.

Чтобы процессы возбуждения протекали нормально,  $K^+$  должен иметься в распоряжении в нормальной концентрации. Для этой цели также необходим магний. "Натрий-калиевый" насос функционирует нормально только тогда, когда имеется магний. Если внутриклеточная концентрация магния (1-3 ммоль) снижена, то система  $Na^+/K^+$ -АТФаза функционирует недостаточно, т.е. отвод  $Na^+$  из клетки и подвод  $K^+$  в клетку уменьшены и возникает повышенная концентрация  $Na^+$  внутри клетки. Это ведет к усиленному процессу обмена  $Na^+/K^{++}$ . Хотя в результате этого и происходит

снижение внутриклеточного  $\text{Na}^+$ , все же имеет место одновременное увеличение внутриклеточной перегрузки  $\text{Ca}^{++}$  (увеличивается число сокращений, некроз клетки) и возникновение повторных потенциалов (проаритмическое действие). Следовательно, магний в состоянии способствовать нормализации внутриклеточного содержания ионов натрия, калия и кальция, тем самым снижению тонуса сосудов, предотвращению некроза клеток и их электрической стабилизации

Избыток ионов калия и магния приводит, соответственно, к гиперкалиемии и гипермагниемии. Состоянию гиперкалиемии соответствует содержание в крови калия в количестве 5,5 ммоль/л. Повышение разрушения сложных соединений, в том числе белков и углеводов, и разрушение клеток обычно сопровождаются гиперкалиемией вследствие выхода калия из клеток во внеклеточное пространство. Кроме того, концентрация калия может увеличиваться при нарушениях функции почек и надпочечников.

Гиперкалиемия проявляется изменениями со стороны нервно-мышечной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Нарушения со стороны нервно-мышечной системы проявляются мышечной слабостью, нарушениями чувствительности, парезами и параличами. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются тошнотой и рвотой. Но самыми опасными проявлениями гиперкалиемии являются нарушения сердечной проводимости вплоть до остановки сердца.

Таким образом, особенно целесообразно, при ишемии и электрической нестабильности подводить необходимое количество ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}^{++}$ , т.к.  $\text{Mg}^{++}$  способствует попаданию ионов калия в клетку и предотвращению перегрузки клетки ионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ .

Для регуляции указанных процессов применяют различные препараты калия и магния. Наиболее близкими по составу и терапевтическому действию к предлагаемому препарату являются известные препараты "Панангин" фирмы Гедеон Рихтер, Венгрия (Справочник Видаль, Астра Фарм Сервис, 1997, с. 431), "Аспаркам" фирмы Фармак, Украина (патент UA 14462) в виде растворов для инъекций. Данные препараты содержат в 1 мл 0,04 г магния DL-аспарагината, и 0,045 г калия DL-аспарагината, сорбит и апирогенную воду. А также "Калия магния аспарагинат" (Берлин-Хеми, Германия), представляющий собой раствор для инфузий, содержащий магния DL-аспарагинат, калия DL-аспарагинат, ксилит и апирогенную воду (Справочник Видаль, Астра Фарм Сервис, 1997, с. 240).

В медицинской практике панангин и аспаркам применяются при нарушениях сердечного ритма и при коронарной недостаточности. При приеме внутрь назначают по 2-4 таблетки 3 раза в день. При острых нарушениях р-р панангина вводят в/в, растворив предварительно 1 ампулу препарата в 30 мл растворителя. Препарат противопоказан при повышении уровня калия в крови и при почечной недостаточности (как острой, так и хронической) (Буланов Ю.Б. Анаболические средства. 1993 г., стр. 23).

Также препараты калия и магния также используются при лечении отравления препаратами наперстянки и другими сердечными гликозидами (Топчий Л.Я. Влияние солей калия и магния аспарагинатов на антигипоксическое действие дигоксина. Фармакология. 1990. С. 308-309.). Это лечение направлено прежде всего на устранение неблагоприятных изменений функций сердца. Помимо отмены препарата или уменьшения его дозы, применяют ряд физиологических антагонистов, которыми и являются вышеуказанные препараты. С учетом того, что сердечные гликозиды вызывают снижение содержания ионов калия в кардиомиоцитах, показано применение

препаратов калия (калия хлорид и др.). Вводят их внутрь или внутривенно в таких количествах, чтобы содержание ионов калия в сыворотке крови не превышало обычных величин. Препараты калия используют для предупреждения токсического влияния гликозидов на сердце, особенно нарушений ритма сердечных сокращений. С этой же целью назначают препараты магния (магния оротат), а также панангин (содержит калия аспарагинат и магния аспарагинат) и аналогичные ему по составу таблетки «Аспаркам».

Следует однако учитывать, что вещества, содержащие ионы калия в панангине (0,158 калия аспарагината в 1 таблетке) и в таблетках «Аспаркам» (0,175 г калия аспарагината в 1 таблетке), при обычном дозировании этих препаратов недостаточно для устранения токсического действия сердечных гликозидов. Эти препараты широко используются в профилактике и лечении других состояний, обуславливающих возникновение гипокалиемии (Харкевич Д.А., Фармакология. Москва. «Гэотар-Мед». 2004. С. 283, 346).

Препараты калия и магния активно используются как при лечении различных заболеваний (Орлова Н.С. Применение аспаркама и ретаболила у больных хроническим алкоголизмом, осложненных ИБС. Системные и клеточные механизмы адаптации организма к действию повреждающих факторов. 1991. С. 13-14), при хирургических вмешательствах (Трекова Н.А. Применение раствора калия и магния аспарагинат для поддержания баланса калия и магния при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Анестезиология и реаниматология. 2008. - №5. - С. 17-21), так и в их профилактике, в частности, при экстремальных состояниях и повышенной физической нагрузке (Боченков А.А. Фармакологическая коррекция аспаркамом функционального состояния летчиков армейской авиации в условиях жаркого климата. Воен.-мед. журн. 1990. №7. С. 62-63).

Показания к использованию этих препаратов постоянно расширяется. Так, экспериментально показано, что препарат калия и магния - Панангин может применяться при ЧМТ и обладает противосудорожным эффектом в посттравматическом периоде (Белозерцев Ф.Ю. И др. Сравнительная оценка нейропротекторного действия ноотропов, блокаторов кальциевых каналов и панангина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70. №5. с. 12-14). Следовательно, растет необходимость в создании новых лекарственных форм и новых составов, включающих эти активные действующие вещества.

В качестве прототипа нами выбран препарат "Панангин" фирмы Гедеон Рихтер, Венгрия. Согласно инструкции его назначают по 1-2 таблетки 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - по 3 таблетки 3 раза в сутки. Препарат следует применять после приема пищи, т.к. кислая среда содержимого желудка снижает его эффективность. При приеме внутрь 2-3 таблеток одновременно возможны: со стороны сердечно-сосудистой системы AV-блокада, парадоксальная реакция (увеличение числа экстрасистол).

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея, ощущение дискомфорта или жжения в поджелудочной области (у больных анацидным гастритом или холециститом).

Со стороны водно-электролитного баланса: возможны гиперкалиемия (тошнота, рвота, диарея, парестезии), гипермагниемия (покраснение лица, чувство жажды, снижение АД, гипорефлексия, угнетение дыхания, судороги).

Поэтому появилась необходимость в создании нового альтернативного лекарственного препарата, пользующегося широким применением и позволяющего

снизить побочные эффекты за счет отсроченного высвобождения активных веществ, предотвращающего распадаемость препарата в желудке и, соответственно, предотвращающего потерю лекарственного препарата и входящих в него ионов калия и магния, а также за счет уникально разработанных входящих в лекформу вспомогательных веществ, в том числе не только в ядро, но и в оболочку, и обеспечивающих отсроченное высвобождение именно для этих активных и вполне определенных нужных веществ.

Известны различные вспомогательные вещества, используемые в лекарственных формах, в том числе в таблетках (Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Харьков. «Издательство НФАУ МБК- Книга» 2002. Т. 2. стр. 330-332; Ажгихин И.С. Технология лекарств. Москва. «Медицина. 1980. стр. 29-31), однако для достижения необходимого терапевтического окна требуется определенное соотношение действующих веществ и вспомогательных веществ. Разработка такой формы и явилась целью настоящего изобретения.

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата. Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: усиливать действие лекарственных веществ или снижать их активность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и др.

Вспомогательные вещества являются вспомогательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования. При этом необходимо учитывать, что многие вспомогательные вещества поступают от различных предприятий министерств и ведомств (химическая, пищевая промышленности и др.), поэтому требования к вспомогательным веществам должны быть едиными (Марченко С.И. Технология лекарственных форм и галеновых препаратов. Конспект лекций. Одесса. 2002 г. с. 18).

Поэтому разрабатывать новые лекарственные формы надо с особой тщательностью, чтобы также преодолеть лекарственную несовместимость (Марченко С.И. с. 13-18).

Наиболее распространенной лекарственной формой на сегодняшний день является таблетка.

Как и другие ЛФ, таблетки имеют свои (+) и (-) стороны. К ним (+) качествам таблеткам относятся:

- а) полная механизация процесса изготовления, обеспечивающая высокую производительность, чистоту и гигиеничность таблеток;
- б) точность дозирования лекарственных веществ;
- в) портативность таблеток, позволяющая быстро отпустить необходимые большому ЛП и облегчающая работу аптек по транспортировке и хранению;
- г) длительная сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии;
- д) маскировка неприятных органолептических свойств (вкус, запах). Это достигается наложением оболочек из сахара; какао; шоколада;
- е) возможность сочетания лекарственных веществ, несовместимых по их физико-химическим свойствам в др. формах;



ж) локализация действия ЛП. Это свойство достигается путем нанесения оболочек специального состава, растворимых в кислой (желудок) или в щелочной (кишечник) среде;

з) пролонгирование действия лекарственных веществ;

5 и) регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в определенные промежутки времени - создание многослойных таблеток;

к) предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств, достигаемое выпрессовыванием на таблетке надписей.

10 Наряду с этим таблетки не свободны и от некоторых (вполне устранимых) недостатков:

а) при хранении таблетки могут терять свою распадаемость и цементироваться или, наоборот, разрушаться;

15 б) с таблетками в организм вводятся вещества, не имеющие терапевтические ценности, иногда вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую);

в) отдельные ЛП (NaBr и KBr) образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Недостаток этот устраним, такие таблетки перед приемом измельчают и растворяют в определенном количестве воды;

20 г) не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки (Марченко С.И, с. 33).

Также помимо вида лекформы важна скорость ее распадаемости (высвобождения).

25 Так, скорость высвобождения лекарственного вещества определяют такие факторы, как природа вспомогательных и растворимость лекарственных веществ, соотношение лекарств и образующих таблетку, оболочку таблетки вспомогательных веществ, пористость таблетки и способ ее получения (Марченко С.И. с. 42).

30 Задача изобретения заключается в получении фармацевтической композиции, представляющей собой твердую дозированную форму с направленным характером высвобождения действующего вещества, кишечнорастворимая форма, которая содержит в ядре: калия аспарагината гемигидрат, полугидрат, в виде рацемата и/или изомеров, магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров, наполнитель, разрыхляющее вещество (ва), антифрикционное вещество; оболочка таблетки содержит, соответственно: модификатор высвобождения, пластификатор, пигмент и антифрикционный компонент; при этом композиция характеризуется отсроченным, 35 через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого, быстрым - через 30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации, как в тесте растворения, так и в плазме.

40 Цель изобретения состоит в расширении арсенала лекарственных средств, применяемых в терапии, в частности в кардиологии и спортивной медицине, позволяющих обеспечивать отсроченное поступление в кровь активных веществ и создавать их оптимальную концентрацию в крови, характеризующую терапевтическую активность, при уменьшении побочных эффектов за счет определенного состава фармацевтической композиции активных (действующих) веществ и вспомогательных компонентов, а также позволяющих направленно, в кишечнике, избегая потерь 45 лекарственных веществ при прохождении через желудок под действием желудочного сока, и мгновенно высвободить действующие вещества, т.е. цель изобретения направлена на оптимизацию фармакотерапии, кроме того, разработанная технология изготовления является несложной и недорогой, т.е. экономически выгодной.

В связи с тем, что препараты магния и калия широко используются как в лечении, так и профилактики различных состояний, возникла необходимость в создании новой адекватной формы лекарственного препарата, обеспечивающей, в частности, простоту и удобство в применении.

5 Предлагаемая, согласно изобретению, фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением действующих веществ, направленного действия - в кишечнике, обеспечивает эти преимущества по сравнению с препаратом-прототипом за счет разработанных соотношений действующих веществ и определенного состава  
10 вспомогательных компонентов как в ядре твердой лекарственной формы, так и в ее оболочке, и позволяющих получить вышеперечисленные эффекты.

Фармацевтическая композиция может представлять собой твердую дозированную форму: кишечнорастворимую с отсроченным высвобождением - таблетку, которая покрывается дополнительно оболочкой на основе рН-зависимого полимера, которая дополнительно также содержит пластификаторы, антифрикционные вещества, пигменты.

15 Раскрытие изобретения.

Сущность изобретения.

Предлагается фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения, обладающая метаболическим действием и используемая в кардиологии, содержащая смесь калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты  
20 в виде рацематов, и/или их изомеров, и/или их смеси, которая характеризуется тем, что представляет собой твердую дозированную форму с направленным характером высвобождения действующего вещества в кишечнике, которая содержит ядро и оболочку - пленочное покрытие; при этом ядро содержит вещества в следующем соотношении, мас.% от общей массы ядра, действующие вещества: калия аспарагината гемигидрат,  
25 полугидрат, в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве 25,5-34%, магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве - 25,5-34%, вспомогательные вещества: в качестве основного - наполнитель - 21-26%, и дополнительных вспомогательных веществ: разрыхляющие или разрыхляющее - 3,5-12%, в качестве антифрикционного - 0,5-2,5%, общее количество компонентов ядра в  
30 мас.% в композиции при выборе из каждого диапазона должно быть равно 100%; оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки, соответственно: рН-зависимый полимер - 50%; пластификатор - 10%, пигмент - 20% и антифрикционный компонент - 20%; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ ; при этом композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения,  
35 и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации в том числе в плазме.

Эта фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения наиболее предпочтительно в ядре содержит вещества в следующем соотношении, мас.% от общей массы ядра: действующие вещества: калия аспарагината  
40 гемигидрат, полугидрат, в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве калия аспарагината гемигидрат, полугидрат, в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве 32-34%, магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве - 30-32%, вспомогательные вещества: в качестве основного - наполнитель - 21-23%, и дополнительных вспомогательных веществ: разрыхляющие или разрыхляющее - 10-12%, антифрикционное вещество - 1,5-2,5%; оболочка таблетки  
45 содержит, в мас.% от общей массы оболочки, соответственно: рН-зависимый полимер - 50%; пластификатор - 10%, пигмент - 20% и антифрикционный компонент - 20%; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ ; при этом композиция характеризуется

отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого, мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Эта фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения наиболее предпочтительно в ядре содержит вещества в следующем соотношении, мас.% от общей массы ядра:

действующие вещества:

Калия аспарагината гемигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 25,5-34%;

Магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 25,5-34%;

10 вспомогательные вещества:

в качестве основного -

Микрокристаллическая целлюлоза - 21-26%,

и дополнительных вспомогательных веществ:

Натрия кроскармеллоза в комбинации с аэросилом - 3,5-12%;

15 Стеариновая кислота - 0,5-2,5%;

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки, соответственно:  
pH-зависимый полимер Eudragit L30D-55-50%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

Титана диоксид - 20%;

20 Тальк - 20%;

и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ ; при этом композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого быстрым высвобождением в течение 20-30 минут указанных действующих веществ в терапевтически активной концентрации.

25 Эта фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением представляет собой твердую дозированную форму - таблетку диаметром 9-15 мм, предпочтительно представляет собой твердую дозированную форму - таблетку диаметром 12 мм.

Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением представляет собой твердую дозированную форму - таблетку массой 100-2000 мг, предпочтительно  
30 представляет собой твердую дозированную форму - таблетку массой 550 мг.

Фармацевтическая композиция может быть такой, где соотношение компонентов в мг составляет:

ядро таблетки:

Калия аспарагинат полугидрат - 166,3 мг;

35 Магния аспарагинат дигидрат - 157,5 мг;

Микрокристаллическая целлюлоза - 111,2 мг;

Натрия кроскармеллоза - 50 мг;

Аэросил - 5 мг;

Стеариновая кислота - 10 мг;

40 Оболочка таблетки:

Eudragit L30D-55 - 25 мг (в пересчете на сухое вещество);

Полиэтиленгликоль - 5 мг;

Тальк - 10 мг;

Титана диоксид - 10 мг.

45 В указанной фармацевтической композиции отсроченного высвобождения для перорального применения в качестве магниевой солей аспарагиновой кислоты используют магния ди-(D,L-аспарагинат) и/или магния D,L-аспарагината гидрохлорид; в качестве наполнителя используют глюкозу, лактозу, сахарозу, лактозу, магния

карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, каолин, желатин, целлюлозу микрокристаллическую, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит, маннит, пектин; в качестве разрыхляющего вещества или разрыхляющих веществ используют гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрия кроскармеллозу, аэросил и их комбинации; в качестве антифрикционного вещества используют крахмал, стеариновую кислоту - ядро, тальк - оболочка; в качестве рН-зависимого полимера используют: Eudragit L, Eudragit S, Eudragit E, ацетилфталилцеллюлозу, каждый в отдельности полимер или их смеси; в качестве пластификатора используют полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, триацетин, дибутилсебакат, глицерин; в качестве пигмента используют титана диоксид, оксид железа, уголь активированный; в качестве антифрикционного вещества для оболочки используют тальк, глицерилстеарат.

Также в данном изобретении представлен способ получения этой фармацевтической композиции с отсроченным высвобождением для перорального применения, который включает стадии: в кубовый смеситель из нержавеющей стали загружают наполнитель, например, микрокристаллическую целлюлозу, разрыхляющие вещества или разрыхляющее вещество, например, аэросил и натрия кроскармеллозу; перемешивают массу при скорости 25 об/мин в течение 2 минут; полученную смесь просеивают через сито 0,5 мм и загружают обратно в смеситель; к полученной смеси добавляют калия аспарагинат полугидрат, магния аспарагинат дигидрат и антифрикционное вещество, например, стеариновую кислоту, и перемешивают в смесителе при скорости 25 об/мин еще в течение 2 минут; таблетирование проводят на роторном таблетпрессе с использованием пресс-инструмента диаметром 11 мм; затем в блендере из нержавеющей стали смешивают рН-зависимый полимер или полимеры, например, Eudragit L30D-55, и воду и растворяют пластификатор, например, полиэтиленгликоль, в течение 10-15 минут; в полученный раствор при перемешивании всыпают смесь антифрикционного вещества, например, талька, и пигмента, например, титана диоксид, и интенсивно перемешивают в течение 30 минут; нанесение покрытия проводят в установке для нанесения оболочки на таблетки; включают подачу входящего воздуха в установку; устанавливают температуру входящего воздуха 30-32 С; затем в барабан установки загружают таблеточные ядра и включают вращение барабана 1-2 об/мин; прогревают в таком режиме таблеточные ядра 30 минут; затем увеличивают скорость вращения барабана и температуру входящего воздуха и начинают нанесение при параметрах процесса:

Скорость вращения барабана - 7-8 об/мин;

Расход воздуха для сушки - около 1,5 м<sup>3</sup>/мин;

Температура входящего воздуха - 34-36°С;

Давление сжатого воздуха для форсунки - 1,5-2,0 атм;

Расход раствора покрытия - 3,0-3,5 мл/мин;

по окончании нанесения просушивают таблетки при той же скорости вращения барабана и температуре в течение 30 минут.

Технический результат.

Фармакокинетические преимущества заключаются в снижении побочного действия на слизистую оболочку желудка, характерного для препаратов-прототипов, за счет направленного высвобождения прямо в кишечнике, а также за счет оптимального разработанного соотношения действующих веществ и вспомогательных веществ как в ядре, так и в оболочке, именно такого состава: наполнитель, разрыхляющее или

разрыхляющие вещества и антифрикционное - в ядре; модификатор высвобождения, пластификатор, атифрикционный компонент и пигмент - в оболочке твердой лекарственной формы. Это свойство достигается путем нанесения оболочки специального состава, растворимой в щелочной среде кишечника.

5 Именно такой состав оболочки подразумевает локализованное - направленное высвобождение ЛП: начало высвобождения через 2 часа, среднее время нахождения пищи в желудке до ее эвакуации в кишечник, 12-перстную кишку, соответственно начало высвобождения данной формы происходит в нужном органе-мишени - в кишечнике.

10 Кроме того, применение именно дигидратной формой магния аспарагината обеспечивает большую стабильность препарата при хранении и снижает за счет этого потерю активности более длительное время.

Изобретение обеспечивает увеличение безопасности за счет: меньшего удельного количества вспомогательных веществ в пересчете на массу активных ингредиентов, снижения пиковых нагрузок по концентрации препарата в плазме, и увеличения 15 биодоступности за счет более эффективной зоны всасывания.

Технический результат состоит также в расширении арсенала лекарственных средств, применяемых в терапии, в частности в кардиологии и спортивной медицине, позволяющих обеспечивать отсроченное поступление в кровь активных веществ и создавать их оптимальную концентрацию в крови, характеризующую терапевтическую 20 активность, при уменьшении побочных эффектов за счет определенного состава фармацевтической композиции активных (действующих) веществ и вспомогательных компонентов, а также позволяющих направленно, в кишечнике, избегая потерь лекарственных веществ при прохождении через желудок под действием желудочного сока, и затем мгновенно высвободить действующие вещества, достигая терапевтически 25 активной концентрации через 20-30 минут, т.е. цель изобретения направлена на оптимизацию фармакотерапии, кроме того, разработанная технология изготовления является несложной и недорогой, т.е. экономически выгодной.

Другой стороной данного изобретения является использование наряду с рацемической смесью энантиомеров аспарагиновой кислоты или вместо нее L-стереоизомера. 30 Применяемые в настоящее время препараты аспаркам, панангин и паматон получены из аспарагиновой кислоты, синтезированной химическим путем и, поэтому представляют собой рацемическую смесь L- и D-стереоизомеров. Вместе с тем известно, что в организме человека могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы большей частью L-изомеры аминокислот. Исходя из этого, биодоступность комплексов калия и магния с L-стереоизомерами аминокислот будет более высокой, чем комплексы с D- 35 стереоизомерам. Выступающие в качестве кислотообразующего остатка L-аминокислоты, являясь эндогенными соединениями, будут обладать более высокой скоростью перераспределения и утилизации в организме. Использование в качестве хелатирующего агента L-аспарагиновой кислоты, а не ее рацемата, будет способствовать 40 лучшему проникновению ионов калия и магния во внутриклеточное пространство и, как следствие, устранять внутриклеточный дефицит этих катионов и связанные с ним нарушения сердечного ритма. Использование L-стереоизомера аспарагиновой кислоты для получения солей усилит фармакологическое действие по сравнению с традиционными препаратами, для производства которых используется рацемическая смесь D- и L- 45 стереоизомеров или D-изомера.

Отсроченное высвобождение действующего вещества достигается с помощью пленочных покрытий таблетки, в которых используют кишечнорастворимые полимеры.

В качестве таких полимеров могут использоваться pH-зависимые полимеры: Eudragit

L, Eudragit S, Eudragit E, ацетилфталилцеллюлоза, и их аналоги, а также каждый в отдельности полимер или их смеси, а также их производные.

Высвобождение активных ингредиентов из таблеток в пищеварительных соках происходит предпочтительно вследствие эрозии, вызванной растворением полимера под воздействием щелочной среды.

В качестве вспомогательных веществ могут использоваться любые фармацевтически допустимые наполнители (разбавители), связывающие, разрыхляющие, антифрикционные (скользящие, и лубриканты - смазывающие, противополоприлипающие) вещества, модификаторы высвобождения, пигменты, подходящими пластификаторами являются триэтилцитрат, полиэтиленгликоль, триацетин, дибутилсебакат и др.

Нанесение кишечнорастворимой оболочки на таблетки устраняет раздражающее действие на слизистую желудка и повышает эффективность препарата. Согласно данному изобретения, любые полимеры - модификаторы высвобождения, устойчивые к действию желудочного сока и растворяющиеся в кишечнике, могут быть использованы. Кишечнорастворимые полимерные пленки обычно растворяются между рН 5,5 и 6,5 чтобы, с одной стороны, избежать преждевременного распада в желудке и, с другой стороны, обеспечить быстрое высвобождение активных ингредиентов в кишечнике. Например, покрытия с Eudragit L30D-55, нанесенные из водных дисперсий, или из твердых субстанций Eudragit L 100-55 в форме органического раствора, растворяются при рН 5,5 и выше. Пленки из Eudragit L 100-55 начинают растворяться при рН 6,0. При использовании Eudragit S растворение кишечнорастворимого пленочного покрытия начинается только при рН выше 7 и поэтому происходит *in vitro* в низких отделах кишечника. Допускается применение в пленочной композиции как отдельного полимера, так и смеси полимеров. Обычно пленочное покрытие составляет от 3 до 12%. В нашем изобретении - 10%.

Тестирования *in vitro* проводили согласно Европейской фармакопеи в согласии с ВР и USP.

В разделе 724 USP приводятся Таблицы допуска для препаратов с кишечнорастворимым покрытием, протестированные в 0,1 М соляной кислоте и фосфатном буфере рН 6.8. Средний процентный показатель растворившегося лекарства в 0,1 М соляной кислоте в течение 2 ч должен быть не более 10% от установленного содержания. После доведения рН до 6.8 и работе аппарата в течение - обычно - 45 мин, среднее количество растворившего активного ингредиента (Q) должно быть установлено в отдельных монографиях.

35 Осуществление изобретения.

Конкретные примеры осуществления изобретения

Пример №1. фигура №1. Таблетки с отсроченным высвобождением (кишечнорастворимые)

Ядро таблетки:

40 Калия аспарагинат полугидрат - 166,3 мг;  
Магния аспарагинат дигидрат - 157,5 мг;  
Микрокристаллическая целлюлоза - 111,2 мг;  
Натрия кроскармеллоза - 50 мг;  
Аэросил - 5 мг;

45 Стеариновая кислота - 10 мг;

Оболочка таблетки:

Eudragit L30D-55 - 25 мг (в пересчете на сухое вещество);

Полиэтиленгликоль - 5 мг;

Тальк - 10 мг;  
 Титана диоксид - 10 мг;  
 Масса таблетки - 550 мг.

Соответственно, калия аспарагинат полугидрат (гемигидрат) - 166,3 мг и магния аспарагинат дигидрат - 157,5 мг являются действующими веществами.

Микрокристаллическая целлюлоза - 111,2 мг - это наполнитель, натрия кроскармеллоза - 50 мг и аэросил - 5 мг представляют разрыхляющие вещества, стеариновая кислота в количестве 10 мг - антифрикционное вещество. В оболочке таблетки содержится Eudragit L30D-55 - 25 мг - это модификатор высвобождения, полиэтиленгликоль - 5 мг является пластификатором, титана диоксид содержится в количестве 10 мг и тальк содержится в таком же количестве (10 мг). Эти вещества представляют собой соответственно пигмент и антифрикционный компонент. Количество этих компонентов, как ядра, так и оболочки, в данной композиции соответствует заявленным диапазонам входящих в нее веществ.

Так, калия аспарагината гемигидрат, полугидрат, в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве 33,26%, магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров, в общем количестве - 31,5%, вспомогательные вещества: в качестве основного - наполнитель - (микрокристаллическая целлюлоза) - 22,24%, и дополнительных вспомогательных веществ: разрыхляющие - 11% (натрия кроскармеллоза - 10% и аэросил - 1%), в качестве антифрикционного - 2% (стеариновая кислота).

Пленочная оболочка таблетки содержит, таким образом, в мас.% от общей массы оболочки, соответственно: модификатор высвобождения - 50%; пластификатор - 10%, пигмент - 20% и антифрикционный компонент - 20%; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на 10±1%.

Покрытие добавляет около 0,2 мм в диаметре (толщина покрытия около 100 мкм). При этом общее количество веществ в пересчете на безводную композицию:

Калия аспарагинат - 158 мг;  
 Магния аспарагинат - 140 мг;  
 Микрокристаллическая целлюлоза - 110 мг;  
 Натрия кроскармеллоза - 50 мг;  
 Аэросил - 5 мг;  
 Стеариновая кислота - 10 мг;  
 Оболочка таблетки:  
 Eudragit L30D-55 - 25 мг (в пересчете на сухое вещество);  
 Полиэтиленгликоль - 5 мг;  
 Тальк - 10 мг;  
 Титана диоксид - 10 мг;  
 Масса таблетки - 523 мг.  
 Пример №2, фигура №2

40	Калия аспарагинат полугидрат L-изомер - 166,3 мг	(33,26%)
	Магния аспарагинат дигидрат L-изомер - 157,5 мг	(31,5%)
	Микрокристаллическая целлюлоза - 111,2 мг	(22,24%)
	Натрия кроскармеллоза - 50 мг	(10%)
	Аэросил - 5 мг	(1%)
45	Стеариновая кислота - 10 мг	(2%)

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки, %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на 10±1%:

Оболочка таблетки:

Eudragit L30D-55 - 25 мг	(50%)
Полиэтиленгликоль - 5 мг	(10%)
Тальк-10 мг	(20%)
Титана диоксид - 10 мг	(20%)

5 Масса таблетки - 550 мг

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №3, фигура №3

10	Калия аспарагинат полугидрат R-изомер - 124,725 мг	(24,945%)
	Калия аспарагинат полугидрат рацемат 41,575 мг	(8,315%)
	Магния аспарагинат дигидрат R-изомер - 78,75 мг	(15,75%)
	Магния аспарагинат дигидрат рацемат - 78,75 мг	(15,75%)
	Микрокристаллическая целлюлоза - 111,2 мг	(22,24%)
	Натрия кроскармеллоза - 50 мг	(10%)
15	Аэросил - 5 мг	(1%)
	Стеариновая кислота - 10 мг	(2%)

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ :

Оболочка таблетки:

20	Eudragit L30D-55 - 25 мг	(50%)
	Полиэтиленгликоль - 5 мг	(10%)
	Тальк-10 мг	(20%)
	Титана диоксид - 10 мг	(20%)

25 Масса таблетки - 550 мг.

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №4, фигура №4

30	Калия аспарагинат полугидрат рацемат - 166,3 мг	(33,26%)
	Магния аспарагината гидрохлорид рацемат - 157,5 мг	(31,5%)
	Амилопектин - 111,2 мг	(22,24%)
	Гидроксипропилметилцеллюлоза - 55 мг	(11%)
	Крахмал - 10 мг	(2%)

35 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ :

Оболочка таблетки:

40	Ацетилфталилцеллюлоза - 25 мг	(50%)
	Полиэтиленгликоль - 5 мг	(10%)
	Тальк-10 мг	(20%)
	Титана диоксид - 10 мг	(20%)

Масса таблетки - 550 мг.

45 Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №5, фигура №5

Калия аспарагинат полугидрат рацемат - 200 мг	(33,26%)
---	----------



Магния аспарагинат дигидрат рацемат - 189,4 мг	(31,5%)
Лактоза - 134,696 мг	(22,24%)
Гидроксипропилцеллюлоза - 60,13 мг	(10%)
Аэросил - 6,01 мг	(1%)
Стеариновая кислота - 12,03 мг	(2%)

5 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ :

Оболочка таблетки:

10 Eudragit S в пересчете на сухое вещество - 30,11 мг	(50%)
Триэтилцитрат - 6,023 мг	(10%)
Тальк - 12,04 мг	(20%)
Железа оксид - 12,04 мг	(20%)
Масса таблетки	662,5 мг.

15 Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №6, фигура №6

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 25,5%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 34%;

20 Сахароза - 26%;

Натрия кроскармеллоза и Аэросил - 12%;

Стеариновая кислота - 2,5%,

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ :

25 Оболочка таблетки:

pH-зависимый полимер Eudragit E - 50%;

Триацетин - 10%;

Оксид железа - 20%;

Тальк - 20%;

30 Масса таблетки 1500 мг.

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №6', фигура №6',

35 Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 25,5%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 34%;

Микрокристаллическая целлюлоза - 26%;

Натрия кроскармеллоза и Аэросил - 12%;

Стеариновая кислота - 2,5%,

40 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ :

Оболочка таблетки:

pH-зависимый полимер Eudragit L30D-55 - 50%.

Полиэтиленгликоль - 10%;

45 Титана диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

Масса таблетки 1500 мг.

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением

высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №7, фигура №7,

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 34%;

5 Магния аспарагината дигидрат рацемат - 25,5%;

Ультраамилопектин - 26%;

Метилцеллюлоза - 12%;

Крахмал - 2,5%,

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка

10 увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ :

Оболочка таблетки:

pH-зависимый полимер Eudragit L - 25%;

pH-зависимый полимер Eudragit S - 25%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

15 Титана Диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

Масса таблетки 1800 мг.

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

20

Пример №7', фигура №7',

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 34%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 25,5%;

Микрокристаллическая целлюлоза - 26%;

25 Натрия кроскармеллоза в комбинации с аэросилом - 12%;

Стеариновая кислота - 2,5%,

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки, %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ :

Оболочка таблетки:

30 pH-зависимый полимер Eudragit L - 50%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

Титана Диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

Масса таблетки 1800 мг.

35 Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №8, фигура №8,

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 30%;

40 Магния аспарагината дигидрат рацемат - 34%;

Сорбит - 26%;

Метилцеллюлоза - 9,5%;

Стеариновая кислота - 0,5%,

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка

45 увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ :

pH-зависимый полимер Eudragit L 10%;

pH-зависимый полимер Eudragit S 10%;

pH-зависимый полимер Eudragit E - 30%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

Железа оксид - 20%;

глицерилстеарат - 20%;

Масса таблетки 800 мг.

- 5 Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №8', фигура №8',

Калия аспарагината гемигидрат рацемат 30%;

- 10 Магния аспарагината дигидрат рацемат 34%;

Микрокристаллическая целлюлоза 26%;

Натрия кроскармеллоза и Аэросил - 9,5%;

Стеариновая кислота - 0,5%,

- 15 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1$  %:

pH-зависимый полимер Eudragit - 50%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

Титана диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

- 20 Масса таблетки 800 мг.

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №9, фигура №9,

- 25 Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 33%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 32%;

Глицин - 26%;

Аэросил - 6,5%;

Стеариновая кислота - 2,5%,

- 30 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1$  %:

pH-зависимый полимер Eudragit S - 50%;

Дибутилсебакат - 10%;

Железа оксид - 20%;

- 35 Глицерилстеарат - 20%;

Масса таблетки 1200 мг.

Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

- 40 Пример №9', фигура №9',

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 33%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 32%;

Микрокристаллическая целлюлоза - 26%;

Натрия кроскармеллоза и Аэросил - 6,5%;

- 45 Стеариновая кислота - 2,5%,

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1$  %:

pH-зависимый полимер Eudragit L - 50%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

Титана диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

Масса таблетки 1200 мг.

5 Композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации.

Пример №10, фигура №10,

10 Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 34%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 34%;

Сахароза - 21%;

Гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза - 8,5% (1% и 7,5%, соответственно);

Тальк - 2,5%,

15 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ :

Ацетилфталилцеллюлоза - 50%;

Триэтилцитрат - 10%;

Титана диоксид - 20%;

20 Глицерилстеарат - 20%;

Масса таблетки 1000 мг

Пример №10', фигура №10',

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 34%;

Магния аспарагината дигидрат рацемат - 34%;

25 Микрокристаллическая целлюлоза - 21%;

Натрия кроскармеллоза и Аэросил - 8,5% (1% и 7,5%);

Стеариновая кислота - 2,5%;

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ :

30 рН-зависимый полимер Eudragit L - 50%;

Полиэтиленгликоль - 10%;

Титана диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

Масса таблетки 1000 мг;

35 Пример №11, фигура №11,

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 34%

612 мг;

Магния аспарагината дигидрат рацемата - 34%

612 мг;

Натрия хлорид 21%,

378 мг (количество натрия хлорида не превышает суточную норму)

40 Натрия кроскармеллоза - 8,5%

153 мг;

Стеариновая кислота - 2,5% 45 мг;

оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки:

рН-зависимый полимер Eudragit L - 50%

100 мг;

Полиэтиленгликоль - 10%,

20 мг;

Титана диоксид - 20%,

40 мг;

Тальк - 20%

40 мг;

Масса таблетки: 2000 мг.

Пример №11', фигура №11',

Калия аспарагината гемигидрат рацемат - 34%	612 мг;
Магния аспарагината дигидрат рацемат - 34%	612 мг;
Микрокристаллическая целлюлоза - 21%	378 мг;
Натрия кроскармеллоза и Аэросил - 8,5%	153 мг;
Стеариновая кислота - 2,5%	45 мг;

5 оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки %; и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ :

рН-зависимый полимер Eudragit L - 50%	100 мг;
Полиэтиленгликоль - 10%	20 мг;
Титана диоксид - 20%	40 мг;
Тальк - 20%	40 мг;

Масса таблетки: 2000 мг.

общее количество компонентов ядра в мас.% в композиции при выборе из каждого диапазона должно быть равно 100%; оболочка таблетки содержит, в мас.% от общей массы оболочки, соответственно:

15 модификатор высвобождения - 50%;  
пластификатор - 10%;  
пигмент - 20%;  
и антифрикционный компонент - 20%;  
20 и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ ;  
Масса таблетки 2000 мг.

Способ получения этой фармацевтической бытнорастворимой композиции.

Технология приготовления таблеток:

25 В кубовый смеситель из нержавеющей стали загружают микрокристаллическую целлюлозу, натрия кроскармеллозу и аэросил. Перемешивают массу при скорости 25 об/мин в течение 2 минут. олученную смесь просеивают через сито 0,5 мм и загружают обратно в смеситель. К полученной смеси добавляют калия аспарагинат полугидрат, магния аспарагинат дигидрат и стеариновую кислоту и перемешивают в смесителе при скорости 25 об/мин еще в течение 2 минут.

30 Таблетирование проводят на роторном таблетпрессе с использованием пресс-инструмента диаметром 11 мм.

В блендере из нержавеющей стали смешивают Eudragit L30D-55 и воду и растворяют полиэтиленгликоль (10-15 минут). В полученный раствор при перемешивании всыпают смесь талька и титана диоксида и интенсивно перемешивают в течение 30 минут.

35 Нанесение покрытия проводят в установке для нанесения оболочки на таблетки.

Включают подачу входящего воздуха в установку. Устанавливают температуру входящего воздуха 30-32 С. Затем в барабан установки загружают таблеточные ядра и включают вращение барабана 1-2 об/мин. Прогревают в таком режиме таблеточные ядра 30 минут. Затем увеличивают скорость вращения барабана и температуру

40 входящего воздуха и начинают нанесение.

Параметры процесса:

Скорость вращения барабана - 7-8 об/мин;

Расход воздуха для сушки - около  $1,5 \text{ м}^3/\text{мин}$ ;

Температура входящего воздуха - 34-36°C;

45 Давление сжатого воздуха для форсунки - 1,5-2,0 атм;

Расход раствора покрытия - 3,0-3,5 мл/мин.

По окончании нанесения просушивают таблетки при той же скорости вращения барабана и температуре в течение 30 минут.

Тест растворения указан на фигуре 3.

В качестве установки для нанесения оболочки на таблетки может быть использован лабораторный коутер.

Лабораторный коутер.

5 Сфера применения: Данная машина предназначена для покрытия таблеток, пилюль, гранул и другой продукции сахарной глазурью, органическим пленочным покрытием, водорастворимым покрытием.

Применяется в лабораториях для производства малых и особо малых опытных партий.

10 Машина высокоэффективна, экономична, безопасна, соответствует нормам GMP. Особенности машины:

1. Каждая модель может комплектоваться рабочими емкостями (барабанами) различного размера по выбору заказчика. Выбор барабанов по требуемой загрузке в диапазоне от 0.2 кг до 13 кг.

15 2. Все технологические параметры контролируются автоматические при помощи PLC (температура входящего и отходящего воздуха, скорость воздушного потока, скорость вращения емкости, скорость работы перильстатического насоса, температура продукта).

3. Система контроля температур, которая контролирует температуру входящего воздуха и определяет время и продолжительность подачи покрывающего раствора в камере. Этим обеспечивается стабильность процесса и качество покрытия.

4. Удобство смены емкостей, на что требуется около 5 минут.

5. Положение распылительных форсунок можно в любое время отрегулировать, а также при необходимости можно их заменить. Регулировка давления распыления  
25 удобна, имеется устройство для предотвращения образования капель.

6. Оснастка для разной производительности имеет распылительные форсунки с отверстиями разного диаметра. Давление распыления отражается на экране, имеется функция прекращения распыления раствора при давлении ниже установленного.

7. Полностью герметичная модульная конструкция, удобная в чистке.

30 8. Программируемая система контроля процесса (возможны ручная регулировка, тонкая регулировка, редактирование программы).

#### Технические параметры

Таблица 1

35 Модель	LK-1	LK-2	LK-3	LK-4
40 Возможно комплектование барабанами (диаметр, максимальная загрузка)	215 мм, 0.4 кг	215 мм, 0.4 кг	215 мм, 0.4 кг	215 мм, 0.4 кг
	265 мм, 1.1 кг	265 мм, 1.1 кг	265 мм, 1.1 кг	265 мм, 1.1 кг
	300 мм, 1.5 кг	300 мм, 1.5 кг	300 мм, 1.5 кг	300 мм, 1.5 кг
	350 мм, 3	350 мм, 3	350 мм, 3	

5		кг 380 мм, 5	кг 380 мм, 5	кг	
		кг 430 мм, 10	кг		
10		кг 480 мм, 13			
		кг			
15	Производительность	0.2-13 кг	0.2-5 кг	0.2-3 кг	0.2-1.5 кг
20	Скорость вращения барабана	4-36 об/мин			
	Электропитание	380V/50Hz			
25	Мощность нагревателя	13 kw	9.5 kw	7 kw	4.5 kw
30	Потребление и давление сжатого воздуха	600 л/мин, 0.6МПа	600 л/мин, 0.6МПа	400л/мин, 0.6МПа	400л/мин, 0.6МПа
35	Температура входящего воздуха	От комнатной до 85°C			
	Фильтрация входящего воздуха	Фильтры начальной и средней очистки (по требованию установка HEPA-фильтров)			
40	Габариты (мм)	1030×810× 1720	900×700×1 520	790×630×1 480	650×575×145 0

Таким образом, изобретение обеспечивает получение эффективного лекарственного средства, обладающего отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения после приема внутрь, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации, что существенно расширяет арсенал лекарственных средств.

Все фармацевтические быстрорастворимые композиции, с заявленным диапазоном

мас. % входящих в нее компонентов, и ядра и оболочки, обладают отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого мгновенным высвобождением и быстрым - через 20-30 минут высвобождением в терапевтически активной концентрации направленного действия, обладают высокой безопасностью применения, экономически  
5 выгодны.

### (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения, обладающая метаболическим действием и используемая в кардиологии,  
10 содержащая смесь калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты в виде рацематов и/или их изомеров и/или их смеси, характеризующаяся тем, что представляет собой твердую дозированную форму с направленным характером высвобождения действующих веществ в кишечнике, которая содержит ядро и оболочку - пленочное покрытие; при этом ядро содержит наполнитель, представляющий собой лактозу,  
15 сахарозу, натрия хлорид, целлюлозу микрокристаллическую, глицин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит или пектин, разрыхляющее вещество, представляющее собой гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрия кроскармеллозу, азросил или их комбинации, антифрикционное вещество, представляющее собой крахмал или стеариновую кислоту, при этом ядро содержит  
20 компоненты в следующем соотношении, мас. % от общей массы ядра, действующие вещества:

Калия аспарагината гемигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 25,5-34%,  
Магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 25,5-34%,  
вспомогательные вещества: в качестве основного -  
25 Указанный наполнитель - 21-26%,  
и дополнительные вспомогательные вещества:  
Указанное разрыхляющее вещество - 3,5-12%,  
Указанное антифрикционное вещество - 0,5-2,5%,  
а оболочка таблетки содержит рН-зависимый полимер Eudragit,  
30 ацетилфталилцеллюлозу или их смеси, платификатор, представляющий собой полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, триацетин, дибутилсебакат, пигмент, представляющий собой титана диоксид или оксид железа, и антифрикционное вещество, представляющее собой тальк или глицерилстеарат; при этом оболочка содержит  
указанные вещества в следующем соотношении, мас. % от общей массы оболочки,  
35 соответственно:  
Указанный рН-зависимый полимер - 50%;  
Указанный пластификатор - 10%,  
Указанный пигмент - 20%  
Указанное антифрикционное вещество - 20%;  
40 и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10 \pm 1\%$ ; при этом композиция характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после этого, быстрым высвобождением в течение 20-30 минут указанных действующих веществ в терапевтически активной концентрации.

2. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, отличающаяся тем, что наиболее предпочтительно ядро содержит  
45 компоненты в следующем соотношении, мас. % от общей массы ядра, действующие вещества:

Калия аспарагината гемигидрат, в виде рацемата и/или изомеров - 32-34%,



Магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 30-32%,  
вспомогательные вещества: в качестве основного -  
наполнитель - 21-23%,

и дополнительных вспомогательных веществ:

5     разрыхляющее вещество - 10-12%,

антифрикционное вещество - 1,5-2,5%;

оболочка таблетки содержит, в мас. % от общей массы оболочки, соответственно:  
рН-зависимый полимер или полимеры - 50%;

пластификатор - 10%,

10    пигмент - 20%

и антифрикционный компонент - 20%;

и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ ; при этом композиция  
характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после  
этого быстрым высвобождением в течение 20-30 минут указанных действующих веществ  
15 в терапевтически активной концентрации.

3. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального  
применения по п. 1, отличающаяся тем, что наиболее предпочтительно ядро содержит  
компоненты в следующем соотношении, мас. % от общей массы ядра, действующие  
вещества:

20    Калия аспарагината гемигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 25,5-34%,

Магния аспарагината дигидрат в виде рацемата и/или изомеров - 25,5-34%,

вспомогательные вещества: в качестве основного -

Микрокристаллическая целлюлоза - 21-26%,

и дополнительных вспомогательных веществ:

25    Натрия кроскармеллоза в комбинации с аэросилом - 3,5-12%,

Стеариновая кислота - 0,5-2,5%;

оболочка таблетки содержит, в мас. % от общей массы оболочки, соответственно:  
рН-зависимый полимер Eudragit L30D-55 - 50%;

Полиэтиленгликоль - 10%,

30    Титана диоксид - 20%;

Тальк - 20%;

и эта оболочка увеличивает массу таблетки на  $10\pm 1\%$ ; при этом композиция  
характеризуется отсроченным, через 2 часа, наступлением высвобождения, и после  
этого, быстрым высвобождением в течение 20-30 минут указанных действующих веществ  
35 в терапевтически активной концентрации.

4. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального  
применения по п. 1, отличающаяся тем, что представляет собой твердую дозированную  
форму - таблетку диаметром 9-15 мм и массой 100-2000 мг.

5. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального  
40 применения по п. 4, отличающаяся тем, что предпочтительно таблетка имеет диаметр  
12 мм и массу 550 мг.

6. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального  
применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве магниевого соли  
аспарагиновой кислоты используют магния ди-(D,L-аспарагинат) и/или магния D,L-  
45 аспарагината гидрохлорид.

7. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального  
применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве наполнителя используют  
глюкозу, лактозу, сахарозу, магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид,

натрия гидрокарбонат, каолин, желатин, целлюлозу микрокристаллическую, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилопектин, сорбит, маннит, пектин.

8. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве разрыхляющего вещества используют гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрия кроскармеллозу, аэросил и их комбинации.

9. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве антифрикционного вещества используют крахмал, стеариновую кислоту - ядро, тальк - оболочка.

10. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве рН-зависимого полимера используют: Eudragit L, Eudragit S, Eudragit E, ацетилфталилцеллюлозу, каждый в отдельности полимер или их смеси.

11. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве пластификатора используют полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, триацетин, дибутилсебакат, глицерин.

12. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве пигмента используют титана диоксид, оксид железа, уголь активированный.

13. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 1, которая отличается тем, что в качестве антифрикционного вещества для оболочки используют тальк, глицерилстеарат.

14. Способ получения фармацевтической композиции с отсроченным высвобождением для перорального применения по любому из пп. 1-13, который включает стадии: в кубовый смеситель из нержавеющей стали загружают наполнитель, разрыхляющее вещество; перемешивают массу при скорости 25 об/мин в течение 2 минут; полученную смесь просеивают через сито 0,5 мм и загружают обратно в смеситель; к полученной смеси добавляют калия аспарагинат полугидрат, магния аспарагинат дигидрат и антифрикционное вещество и перемешивают в смесителе при скорости 25 об/мин еще в течение 2 минут; таблетирование проводят на роторном таблетпрессе с использованием пресс-инструмента диаметром 11 мм; затем в блендере из нержавеющей стали смешивают рН-зависимый полимер или полимеры и воду и растворяют пластификатор в течение 10-15 минут; в полученный раствор при перемешивании всыпают смесь антифрикционного вещества и пигмента и интенсивно перемешивают в течение 30 минут; нанесение покрытия проводят в установке для нанесения оболочки на таблетки; включают подачу входящего воздуха в установку; устанавливают температуру входящего воздуха 30-32 °С; затем в барабан установки загружают таблеточные ядра и включают вращение барабана 1-2 об/мин; прогревают в таком режиме таблеточные ядра 30 минут; затем увеличивают скорость вращения барабана и температуру входящего воздуха и начинают нанесение при параметрах процесса:

Скорость вращения барабана - 7-8 об/мин;

Расход воздуха для сушки - около 1,5 м<sup>3</sup>/мин;

Температура входящего воздуха - 34-36 °С;

Давление сжатого воздуха для форсунки - 1,5-2,0 атм;

Расход раствора покрытия - 3,0-3,5 мл/мин; по окончании нанесения просушивают таблетки при той же скорости вращения барабана и температуре в течение 30 минут.

15. Фармацевтическая композиция с отсроченным высвобождением для перорального

применения, обладающая метаболическим действием и используемая в кардиологии, и представляющая собой таблетку, где состав и соотношение компонентов в мас. % следующий:

ядро таблетки:

- 5 Калия аспарагинат полугидрат - 33,26%;  
 Магния аспарагинат дигидрат - 31,5%;  
 Микрокристаллическая целлюлоза - 22,24%;  
 Натрия кроскармеллоза - 10%;  
 Аэросил - 1%;  
 10 Стеариновая кислота - 2%,  
 Оболочка таблетки содержит, в мас. % от общей массы оболочки, соответственно:  
 Eudragit L30D-55 - 50%;  
 Полиэтиленгликоль - 10%;  
 Тальк - 20%;  
 15 Титана диоксид - 20%,  
 масса таблетки при этом составляет 550 мг.

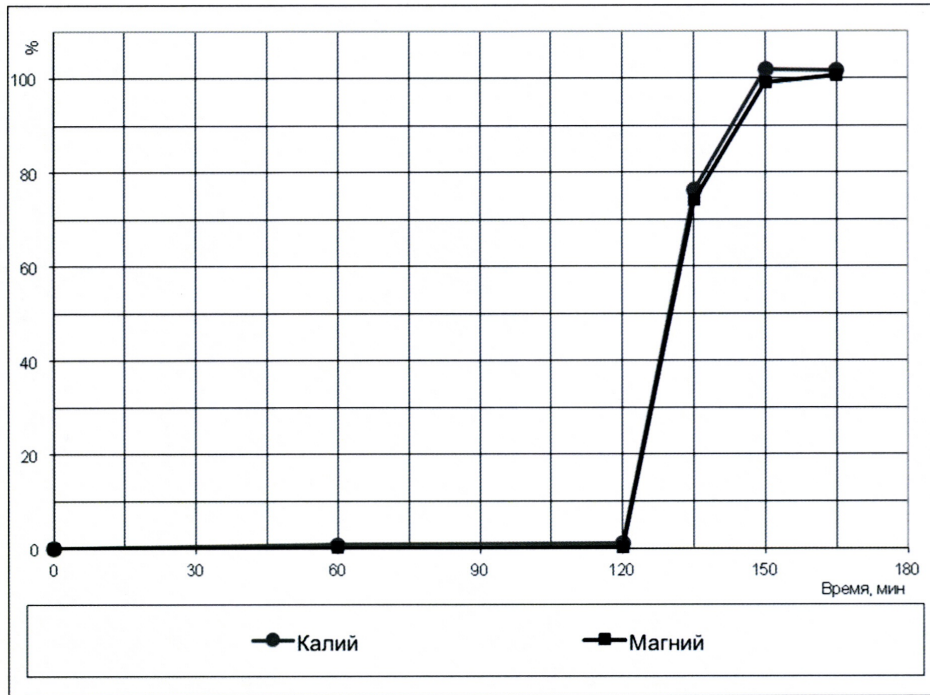
16. Способ получения фармацевтической композиции с отсроченным высвобождением для перорального применения по п. 15, который включает стадии: в кубовый смеситель из нержавеющей стали загружают микрокристаллическую целлюлозу, натрия  
 20 кроскармеллозу и аэросил; перемешивают массу при скорости 25 об/мин в течение 2 минут; полученную смесь просеивают через сито 0,5 мм и загружают обратно в смеситель; к полученной смеси добавляют калия аспарагинат полугидрат, магния аспарагинат дигидрат и стеариновую кислоту и перемешивают в смесителе при скорости 25 об/мин еще в течение 2 минут; таблетирование проводят на роторном таблетпрессе  
 25 с использованием пресс-инструмента диаметром 11 мм; затем в блендере из нержавеющей стали смешивают Eudragit L30D-55 и воду и растворяют полиэтиленгликоль в течение 10-15 минут; в полученный раствор при перемешивании всыпают смесь талька и титана диоксида и интенсивно перемешивают в течение 30 минут; нанесение покрытия проводят в установке для нанесения оболочки на таблетки;  
 30 включают подачу входящего воздуха в установку; устанавливают температуру входящего воздуха 30-32 °С; затем в барабан установки загружают таблеточные ядра и включают вращение барабана 1-2 об/мин; прогревают в таком режиме таблеточные ядра 30 минут; затем увеличивают скорость вращения барабана и температуру входящего воздуха и начинают нанесение при параметрах процесса:

- 35 Скорость вращения барабана - 7-8 об/мин;  
 Расход воздуха для сушки - около 1,5 м<sup>3</sup>/мин;  
 Температура входящего воздуха - 34-36°С;  
 Давление сжатого воздуха для форсунки - 1,5-2,0 атм;  
 40 Расход раствора покрытия - 3,0-3,5 мл/мин,  
 по окончании нанесения просушивают таблетки при той же скорости вращения барабана и температуре в течение 30 минут.

45

1

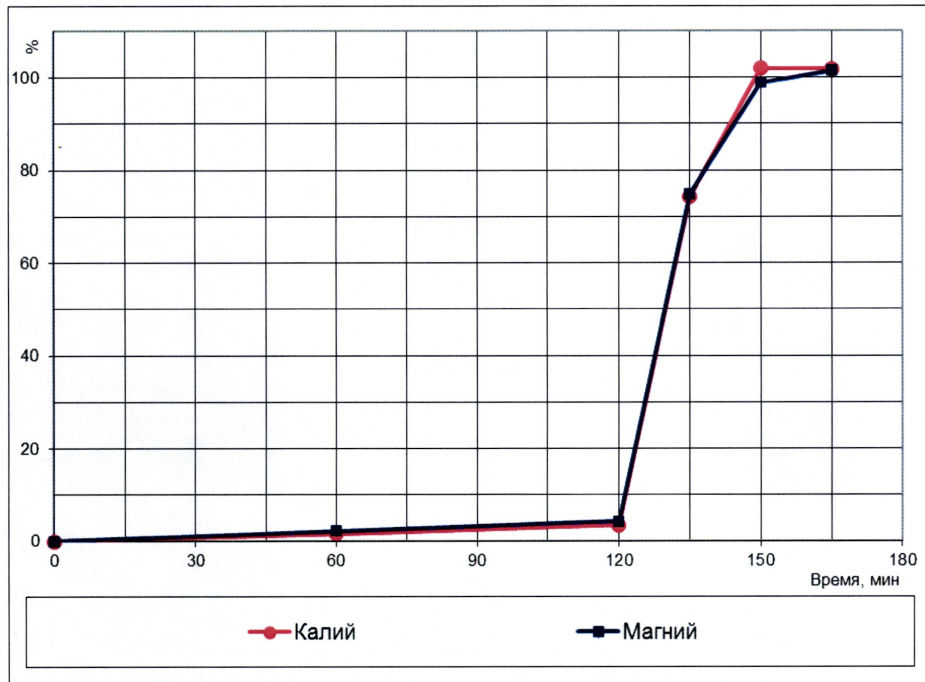
Растворение таблетки по примеру 1 - Фигура 1.



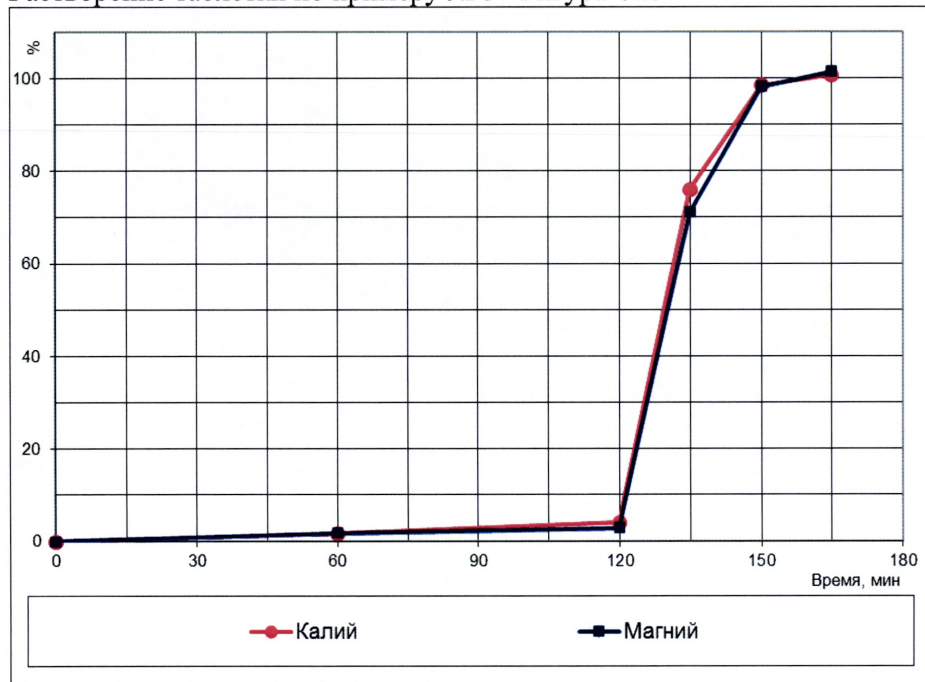
50

2

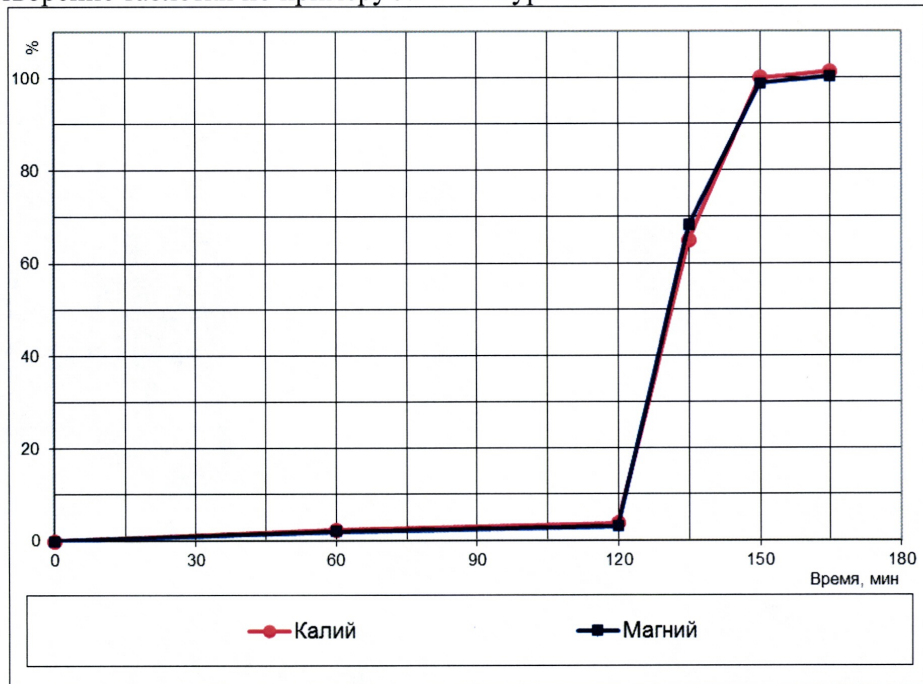
Растворение таблетки по примеру № 2 Фигура №2



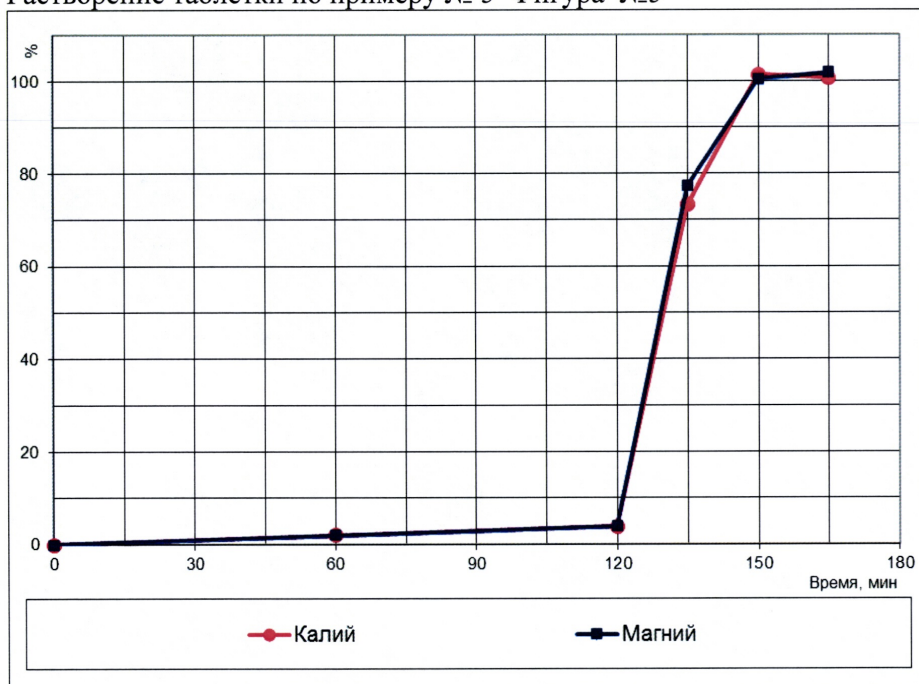
Растворение таблетки по примеру № 3 Фигура №3



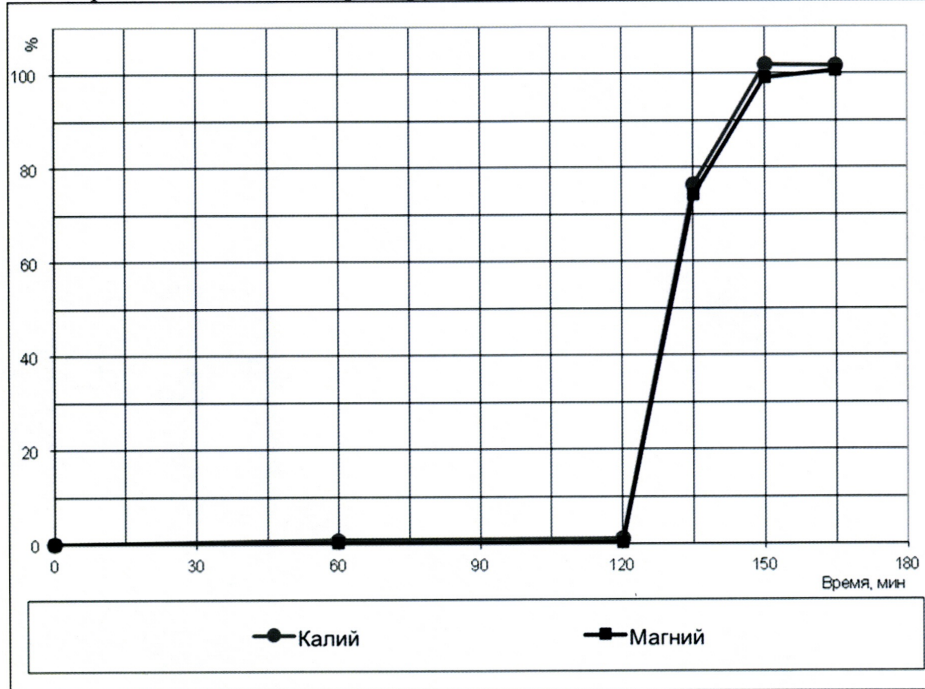
Растворение таблетки по примеру № 4 Фигура №4



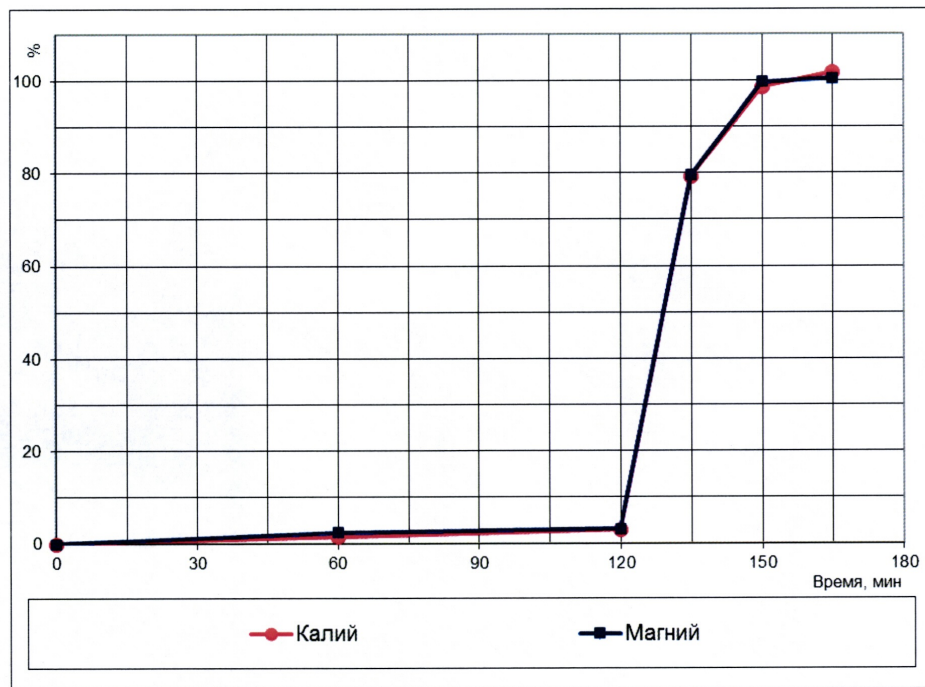
Растворение таблетки по примеру № 5 Фигура №5



Растворение таблетки по примеру № 6 Фигура №6

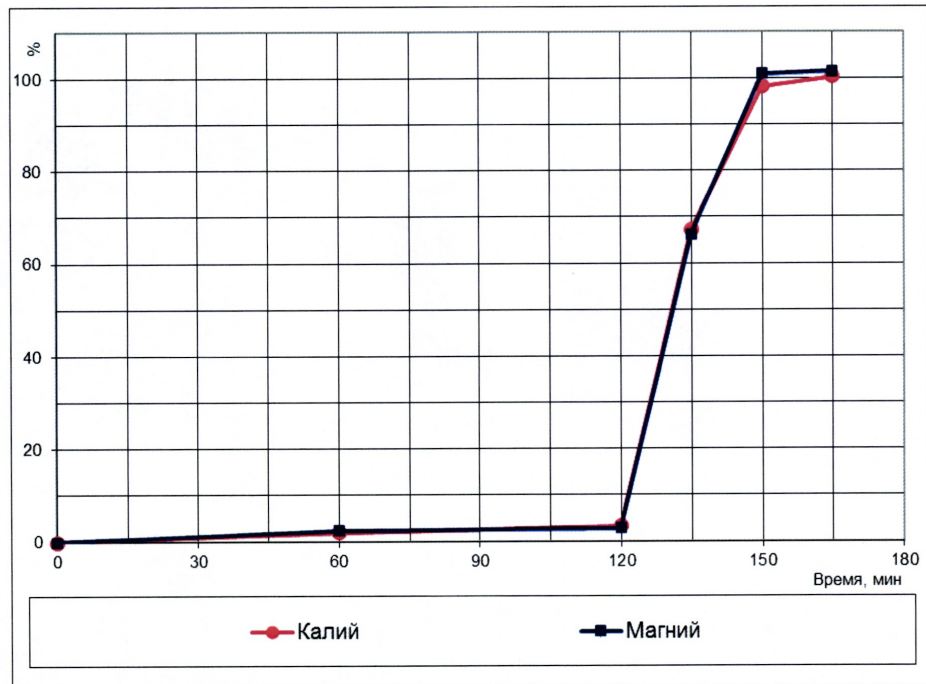


Растворение таблетки по примеру № 6' Фигура № 6'

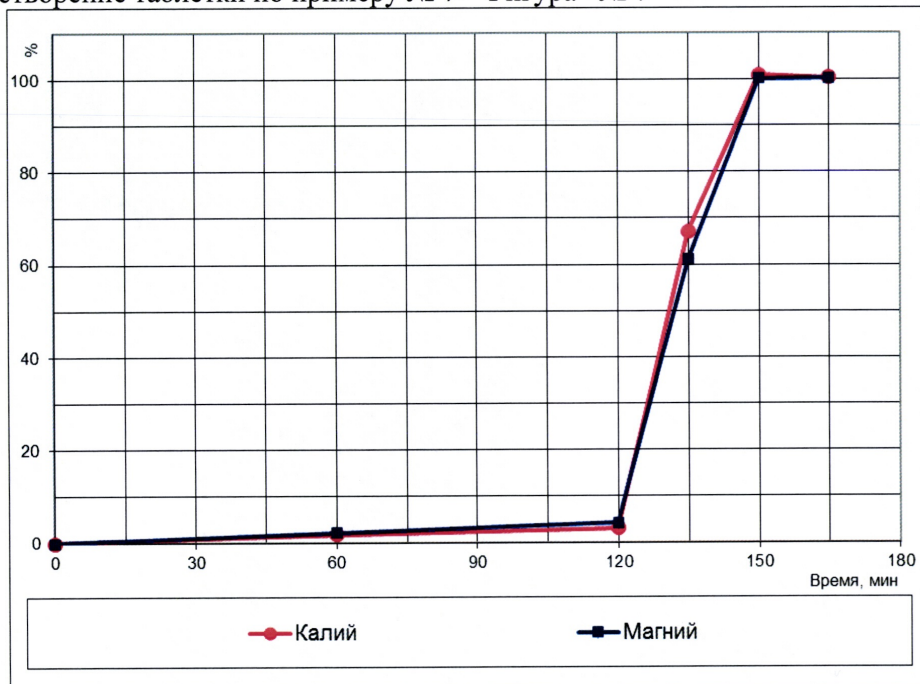




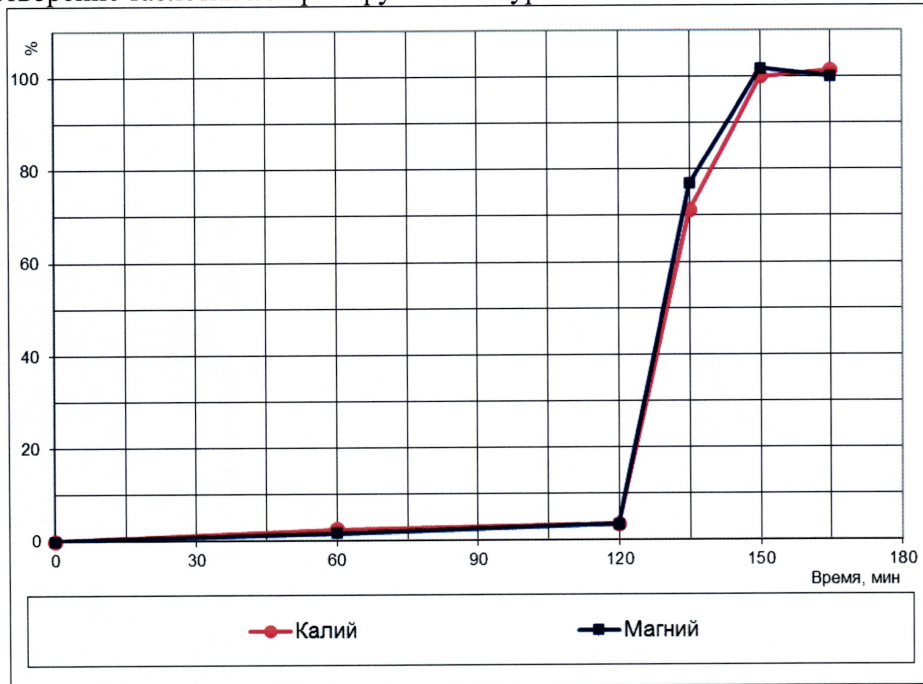
Растворение таблетки по примеру № 7 Фигура № 7



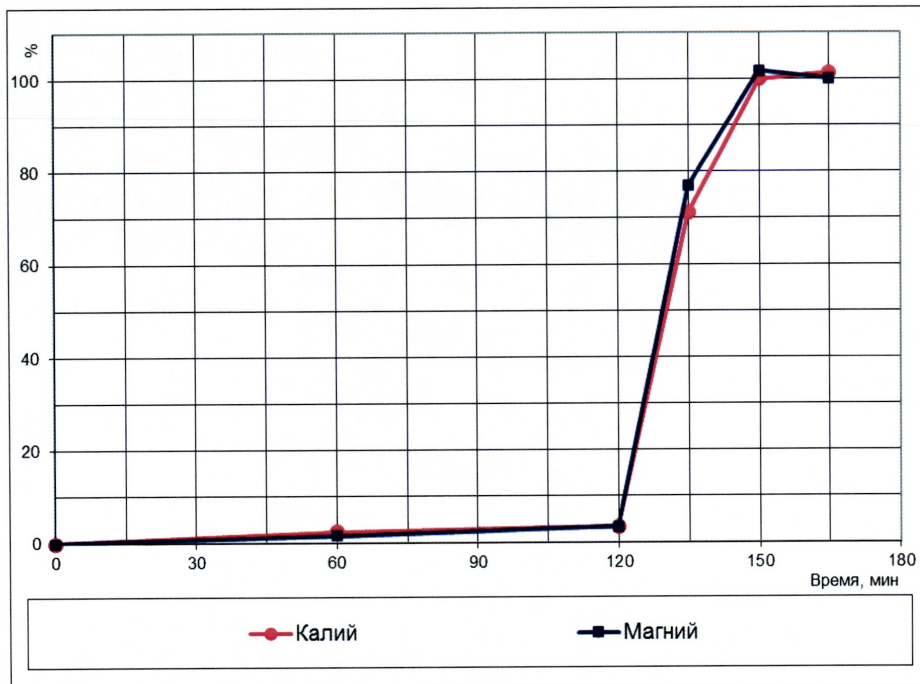
Растворение таблетки по примеру № 7' Фигура № 7'



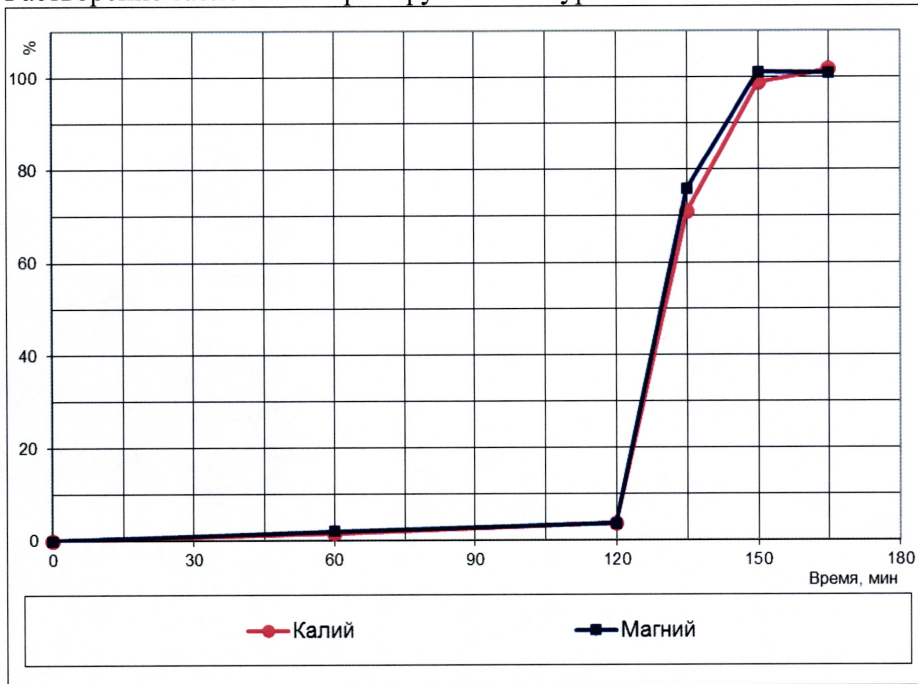
Растворение таблетки по примеру № 8 Фигура № 8



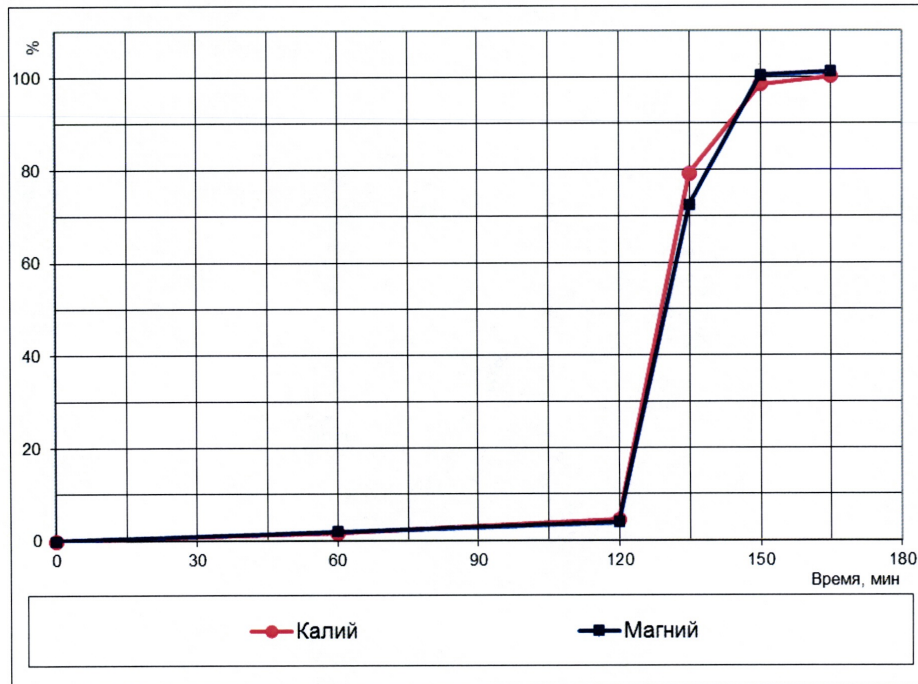
Растворение таблетки по примеру № 8' Фигура № 8'



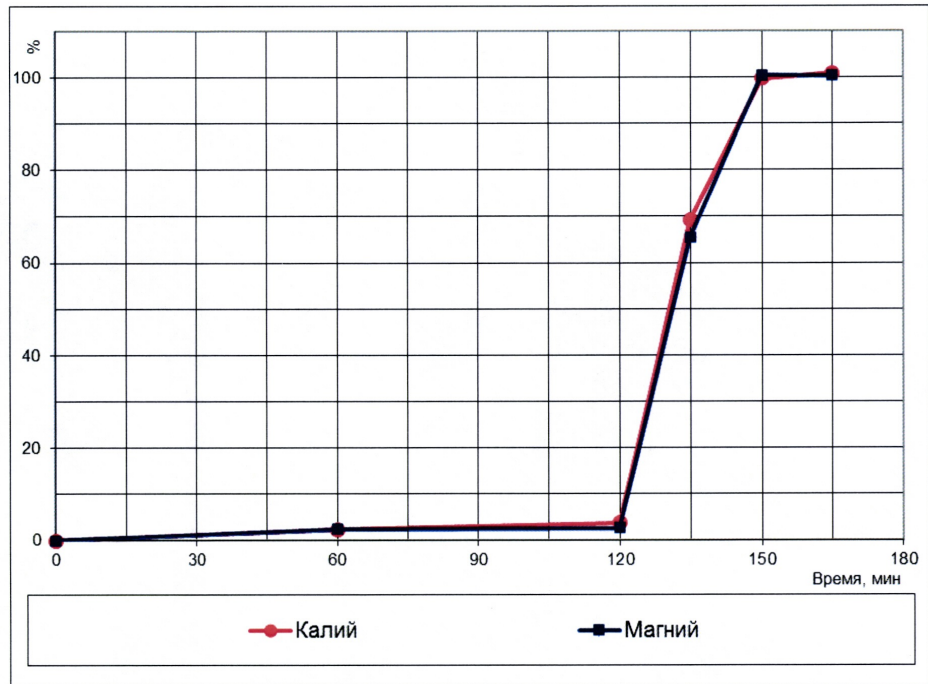
Растворение таблетки по примеру № 9 Фигура № 9



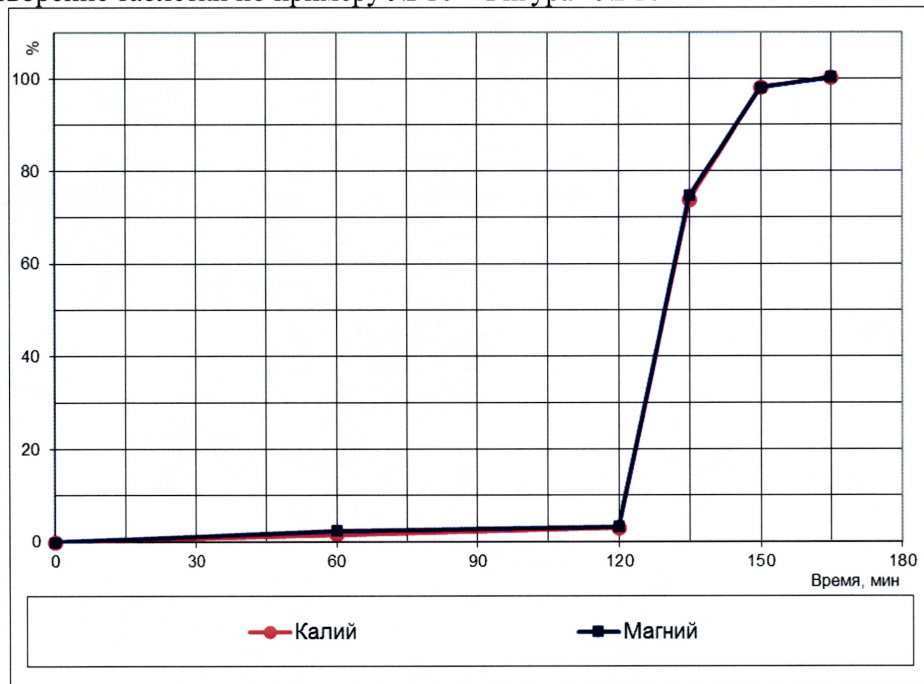
Растворение таблетки по примеру № 9' Фигура № 9'



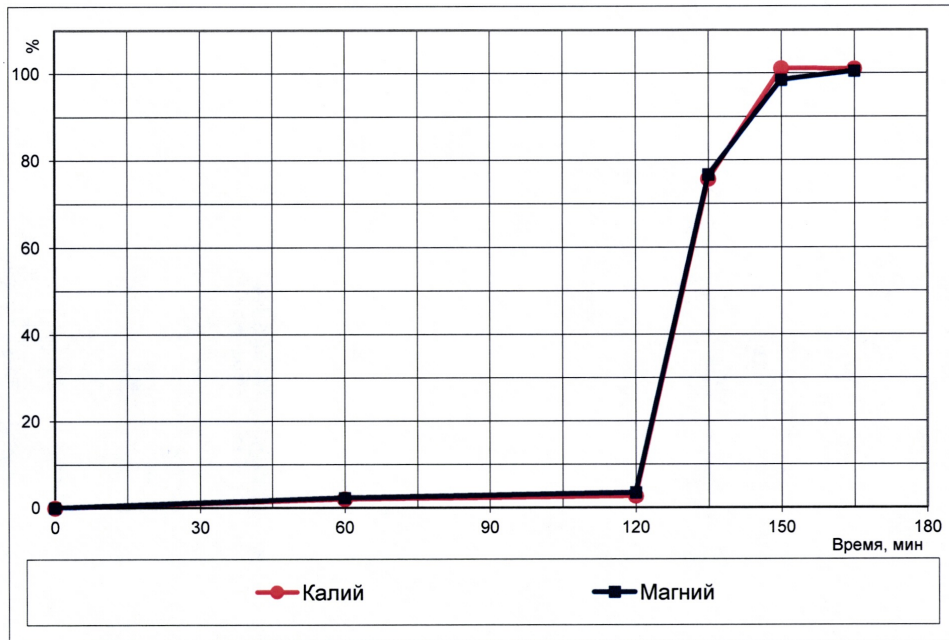
Растворение таблетки по примеру № 10 Фигура № 10



Растворение таблетки по примеру № 10' Фигура № 10'



Растворение таблетки по примеру № 11 Фигура № 11



Растворение таблетки по примеру № 11' Фигура № 11'

