

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034816**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.25 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/44</i> (2006.01)
<i>A61K 9/32</i> (2006.01)
<i>A61K 47/38</i> (2006.01)
<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
<i>A61K 47/30</i> (2006.01)
<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
<i>A61K 47/04</i> (2006.01)
<i>A61K 47/34</i> (2006.01)
<i>A61J 3/10</i> (2006.01)
<i>B30B 11/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201600332 | |
| (22) Дата подачи заявки
2016.02.25 | |

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТОЙ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКОЙ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

- | | |
|--|-----------------------|
| (31) 2015108663 | (56) WO-A2-2014087231 |
| (32) 2015.03.12 | RU-C1-2394816 |
| (33) RU | US-B1-6733784 |
| (43) 2016.09.30 | RU-C2-2201217 |
| (96) 2016000011 (RU) 2016.02.25 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "ФАРМФИРМА
"СОТЕКС" (RU) | |
| (74) Представитель:
Балишина И.Н., Мулярова М.В. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, а именно к лекарственному средству в форме таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, для лечения заболеваний головного мозга и способу получения этого лекарственного средства. Заявлен состав фармацевтической композиции в форме таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержащий в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, а также способ получения указанной композиции. Заявленная группа изобретений позволяет впервые получить готовую лекарственную форму на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты.

034816
B1

034816
B1

Предлагаемое изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащей 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента. Композиция может использоваться для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, последствий воздействия экстремальных факторов и профилактики вызываемых ими соматических заболеваний, купирования абстинентного синдрома, лечения острой интоксикации антипсихотическими лекарственными средствами.

Разработка новых лекарственных средств для лечения различных, и в первую очередь сосудистых, поражений мозга является актуальной задачей современной медицины. Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от заболеваний системы кровообращения после ишемической болезни сердца, а инсульт в настоящее время становится основной социально-медицинской проблемой неврологии. Ежегодно в мире церебральный инсульт переносят около 6 млн человек, а в России более 450 тыс., то есть каждые 1,5 мин у кого-то из россиян развивается это заболевание; в крупных городах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001-2004).

Высокой эффективностью при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения обладают отечественные препараты из класса производных 3-гидроксипиридина, в частности - препараты с торговыми названиями Мексидол, Нейрокс, имеющие оба МНН "Этилметилгидроксипиридина сукцинат" (Государственный реестр лекарственных средств РФ, <http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Особое место среди отечественных разработок лекарственных средств из класса производных 3-гидроксипиридина занимает такое вещество, как 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты; другое название - 2-этил-6-метил-3-оксипиридиния N-ацетил-L-глутаминат; вещество известно также как ЭМОПАГ или ЭМОП-АГ (Патент RU № 2394816 С1. Нейротропное средство, обладающее антиоксидантной, противогипоксической, нейропротекторной, антиамнестической и противоукачивающей активностью и способностью улучшать когнитивные функции. Опубликовано 20.07.2010). Это вещество синтезировано и описано недавно, оно показало многократно более высокую фармакологическую эффективность в сравнении с ближайшими аналогами, в частности в сравнении с Мексидолом (см. там же - патент RU № 2394816).

До настоящего времени лекарственных препаратов в виде готовых лекарственных форм на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты известно не было; в указанном выше патенте RU 2394816 приведены результаты исследований на экспериментальных животных с введением либо непосредственно активного вещества, либо раствора для внутрибрюшинного введения, специально приготовленного для серии исследований с экспериментальными животными.

Сведений о фармацевтических составах, пригодных для использования в клинической практике, у пациентов-людей, нет.

Поэтому разработка на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты лекарственных препаратов в виде готовых лекарственных форм является актуальной задачей современной медицины и фармацевтики.

Особенно актуально создание удобных для пациентов и медицинского персонала лекарственных форм, например, лекарственной формы таблетки.

В задачу настоящего изобретения положена разработка фармацевтической композиции в лекарственной форме таблетки, содержащей 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента. Композиция должна быть пригодной для использования в клинике и поэтому должна отвечать требованиям высокого качества, проявляющегося в требуемых показателях стабильности, прочности, сыпучести, сроков хранения (на фоне высокой фармакологической активности и безопасности препарата).

Поставленная задача достигается тем, что разработана фармацевтическая композиция в форме таблеток, содержащая в качестве активного компонента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в фармакологически эффективной дозе, а также вспомогательные вещества.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является то, что разработана фармацевтическая композиция, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в дозе 50-200 мг.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является также то, что разработана фармацевтическая композиция, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в дозе 50 мг или 75 мг или 100 мг.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является также то, что разработана фармацевтическая композиция, выполненная в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является также то, что разработана фармацевтическая композиция в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента, а так-

же вспомогательные вещества, включающие целлюлозу микрокристаллическую, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, при следующем соотношении компонентов, масс. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	5,70 – 38,70
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	25,00 – 40,00
Лактозы моногидрат	25,00 – 35,00
Кросповидон	2,00 – 5,00
Магния стеарат	1,00 – 2,00
Кремния диоксид коллоидный	0,20 – 0,50
<i>Кишечнорастворимая оболочка</i>	7,00 – 12,00

При этом кишечнорастворимая оболочка включает пленочное покрытие "Акрил - из белый", пленочное покрытие "Опадрай II белый" и макрогол, при следующем соотношении компонентов, мас.% на состав таблетки:

пленочное покрытие «Акрил – из белый»	6,00 – 8,00
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	1,50 – 3,00
макрогол	0,60 – 0,80

Пленочное покрытие "Акрил из белый" состоит из 66,0% сополимера метакриловой кислоты, 16,5% талька, 15,0% титана диоксида, 1,0% кремния диоксида коллоидного, 1,0% натрия гидрокарбоната и 0,5% натрия лаурилсульфата.

Пленочное покрытие "Опадрай II белый" состоит из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000; 17,4% талька, 12,1% титана диоксида.

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является также то, что разработана фармацевтическая композиция в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента и вспомогательные вещества, включающие целлюлозу микрокристаллическую, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, при следующем соотношении компонентов, масс. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	15 - 20
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	35,00 – 40,00
Лактозы моногидрат	25,00 – 35,00
Кросповидон	4,50 – 5,00
Магния стеарат	1,80 – 2,00
Кремния диоксид коллоидный	0,40 – 0,50
<i>Кишечнорастворимая оболочка</i>	10,00– 11,00

Одним из аспектов предлагаемого изобретения является также конкретный состав предложенной композиции (в пределах указанных выше диапазонов значений содержания ингредиентов) при следующим соотношением компонентов, мас.%:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	18,05
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	36,10
Лактозы моногидрат	29,33
Кросповидон	4,51
Магния стеарат	1,81
Кремния диоксид коллоидный	0,45
<i>Кишечнорастворимая оболочка:</i>	
пленочное покрытие «Акрил – из белый»	7,22
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	1,81
макрогол	0,72

Одним из аспектов является также способ получения указанной фармацевтической композиции, при котором сначала получают массу для таблетирования путем смешивания с помощью перемешивающего устройства в течение 40-45 мин субстанции 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона и аэросила с последующим добавлением в полученную смесь магния стеарата и повторным перемешиванием в течение 3-5 мин, затем проводят таблетирование на таблетпрессе с получением таблеток-ядер, готовят две суспензии пленочных покрытий путем перемешивания сухого премикса покрытия "Опадрай II белый" с водой и сухого премикса покрытия "Акрил - из белый" с водой и макроголом, полученные суспензии наносят на таблетки-ядра в 3 этапа, с использованием машины для нанесения пленочных покрытий, при этом на первом этапе наносят суспензию "Опадрай II белый" в течение 15-20 минут при скорости подачи суспензии 4-6 г/мин, на втором этапе наносят суспензию "Опадрай II белый" при скорости подачи суспензии 9-11 г/мин до полного использования суспензии, а на третьем этапе наносят суспензию "Акрил - из белый" при скорости подачи суспензии 4-6 г/мин до полного использования суспензии, затем проводят сушку и охлаждение таблеток.

Новый технический результат заключается, во-первых, в создании готовой лекарственной формы, содержащей 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента. Ранее составов с таким активным веществом, пригодных для использования в клинике, известно не было. Также новый технический результат заключается в достижении высоких показателей качества препарата на фоне высокой фармакологической активности и безопасности. Проведенные многочисленные исследования показали, что разработанная фармацевтическая композиция отличается отсутствием токсических и аллергических проявлений и характеризуется высокими показателями стабильности, прочности, сыпучести, длительности хранения. Все это наблюдается на фоне высокой эффективности в отношении лечения ряда заболеваний (острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, последствий воздействия экстремальных факторов и профилактики вызываемых ими соматических заболеваний, купирования абстинентного синдрома, лечения острой интоксикации антипсихотическими лекарственными средствами), причем фармакологическая эффективность заявляемой композиции в разы выше эффективности известных в настоящее время аналогичных средств (в частности, таких препаратов, как Мексидол и Нейрокс).

Состав заявленной фармацевтической композиции разработан в результате ряда экспериментальных исследований.

Для включения в состав композиции были выбраны известные в фармацевтике компоненты, используемые в качестве вспомогательных веществ, однако в серии специальных экспериментов была изучена совместимость их с активным веществом композиции - 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты (как уже говорилось, другое название - 2-этил-6-метил-3-оксипиридиния N-ацетил-L-глутаминат; вещество известно также как ЭМОПАГ).

В заявляемой композиции лактозы моногидрат использовался в качестве инертного наполнителя, придающего необходимые физико-химические свойства, в частности, по показателям сыпучести таблеток. Также для улучшения сыпучести применялся кремния диоксид коллоидный. Микрокристаллическая целлюлоза использовалась для улучшения прочности таблеток, кросповидон - для улучшения их распадаемости, магния стеарат - в качестве смазывающего вещества.

Несмотря на то, что использовались известные в фармацевтике вспомогательные вещества, воз-

возможность их включения в состав заявляемой композиции не была очевидной, т.к. из уровня техники не было известно, совместимы ли они с активным веществом разрабатываемого препарата, являющегося новой и еще мало изученной фармацевтической субстанцией.

Как уже было отмечено, совместимость веществ была специально исследована авторами данной заявки в серии экспериментов.

Изучались следующие модельные составы:

микрористаллическая целлюлоза + 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиаминопентандиовой кислоты;

лактоза + 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиаминопентандиовой кислоты;

кросповидон + 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиаминопентандиовой кислоты;

кремния диоксид коллоидный + 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиаминопентандиовой кислоты;

магния стеарат + 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиаминопентандиовой кислоты.

Содержание активного вещества в каждом модельном составе изначально было в пределах 48-51%. Хранение модельных составов при температуре 50 градусов в течение 3-х месяцев показало изменение содержания активного вещества в пределах 1-5%, что свидетельствовало об отсутствии взаимодействия между активным и вспомогательным веществом в каждом модельном составе и, следовательно, о совместимости веществ.

Количественное значение каждого ингредиента заявляемой композиции также было разработано в ходе экспериментальных исследований авторов данной заявки.

Оптимальное количество лактозы моногидрата было разработано в ходе изучения влияния содержания лактозы моногидрата на следующие фармако-технологические показатели таблеточной массы для получения заявляемой композиции: сыпучесть массы, г/см; насыпная плотность, г/мл; плотность после уплотнения (1250 ударов), г/мл; индекс Карра, %; соотношение Хауснера. Было установлено, что при содержании лактозы моногидрата в пределах 25-35 мас.% достигаются лучшие значения перечисленных показателей, характеризующих качество таблеточной массы.

Оптимальное количество магния стеарата было разработано в 2 этапа. На первом этапе изучалось влияние содержания этого ингредиента на следующие фармако-технологические показатели таблеточной массы для получения заявляемой композиции: высота таблеток, мм; прочность таблеток на раздавливание, Н; усилие выталкивания, Н. Было установлено, что при содержании магния стеарата в пределах 0,3-1 мас.% достигаются требуемые значения перечисленных показателей, характеризующих качество таблеточной массы, причем лучшие показатели наблюдались при более высоких (из изучаемых) значениях, т.е. при содержании порядка 1 мас.%. На втором этапе целью экспериментов было установление количественных показателей содержания магния стеарата, исключающих риск "подлипания" таблеточной массы на поверхности пуансона при долгой работе таблеточного пресса. Также на этом этапе изучалась кинетика растворения составов с разным количеством магния стеарата. В результате всех перечисленных выше экспериментов было рекомендовано содержание магния стеарата в пределах от 1,00 до 2,00 мас.% (наилучшие результаты наблюдались при значениях от 1,8 до 2,0 мас.%).

Оптимальное количество целлюлозы микрористаллической также было установлено в 2 этапа. На первом этапе методология экспериментов была та же, что и на первом этапе исследований с магнием стеаратом; таблеточная масса оценивалась по тем же показателям. На первом этапе оптимальное значение содержания микрористаллической целлюлозы было определено в пределах 30 мас.%. Однако при наработке опытно-промышленной серии было отмечено сильное падение прочности таблеток-ядер на скорости пресса 50 об/мин ротора; на некоторых таблетках обнаруживалось слоение. С целью исключения таких нежелательных явлений был проведен 2-ой этап экспериментов по определению оптимального значения количества микрористаллической целлюлозы. Изучалась максимальная прочность таблеток на раздавливание, распадаемость таблеток-ядер и наличие слоения при различных значениях содержания микрористаллической целлюлозы в условиях необходимых значений скорости пресса. В результате всех перечисленных выше экспериментов было рекомендовано содержание микрористаллической целлюлозы в пределах 25-40 мас.% (наилучшие результаты наблюдались в диапазоне 35-40 мас.%).

Оптимальное количество кросповидона также устанавливалось в 2 этапа, и при этом на первом этапе использовалась та же методология проведения эксперимента, что и для первого этапа экспериментов с магнием стеаратом и микрористаллической целлюлозой. В результате первого этапа экспериментов оптимальное значение содержания кросповидона было определено в пределах 2 мас.%. Однако при наработке опытно-промышленной серии было отмечено сильное падение прочности таблеток-ядер на скорости пресса 50 об/мин ротора; на некоторых таблетках обнаруживалось слоение. Избежать этих нежелательных явлений, как уже было отмечено, удалось увеличением количества микрористаллической целлюлозы до 35-40%. Но увеличение количества микрористаллической целлюлозы в свою очередь повлекло за собой увеличение времени распадаения таблеток. Для уменьшения времени распадаения таблеток было предложено скорректировать значение содержания кросповидона в сторону увеличения. Изучалась максимальная прочность таблеток на раздавливание, распадаемость таблеток-ядер при различных значениях содержания кросповидона в пределах от 2 до 5%; наилучшие результаты наблюдались при

значениях от 4,5 до 5 мас.%. В результате всех экспериментов было рекомендовано содержание кросповидона в пределах 2,00-5,00 мас.%.

Оптимальное количество кремния диоксида было разработано в ходе изучения влияния содержания этого компонента в пределах от 0,2 до 0,5 мас.% на следующие фармако-технологические показатели таблеточной массы для получения заявляемой композиции: сыпучесть массы (через матрицу 10 мм), г/см; насыпная плотность, г/мл; плотность после уплотнения (1250 ударов), г/мл. При значениях от 0,2 до 0,5 мас.% достигаются лучшие значения перечисленных показателей, характеризующих качество таблеточной массы. И при этом при значениях от 0,4 до 0,5 мас.% показатели качества таблеточной массы практически не меняются, т.е. увеличение содержания более 0,5% нецелесообразно. В результате было рекомендовано значение содержания кремния диоксида для включения в разрабатываемый состав 0,2-0,5 мас.%.

В качестве кишечнорастворимого покрытия было выбрано готовое покрытие "Акрил - из белый".

Для уменьшения количества кишечнорастворимой пленки было решено предварительно покрывать таблетки-ядра готовым суспензионным пленочным покрытием "Опадрай II белый".

Составы этих покрытий следующие:

Пленочное покрытие Опадрай II белый:

[поливиниловый спирт - 46,9%; макрогол 4000 - 23,6%; тальк - 17,4%; титана диоксид - 12,1% (НД фирмы, Колоркон)].

Пленочное покрытие Acryl-Eze белый:

[метакриловой кислоты сополимер - 66,0%; тальк - 16,5%; титана диоксид - 15,0%; кремния диоксид коллоидный - 1,0%; натрия гидрокарбонат - 1,0%; натрия лаурилсульфат - 0,5 % (НД фирмы, Колоркон)].

Для определения оптимального количества содержания пленочного покрытия были проведены специальные эксперименты.

Проводилось изучение кинетики растворения таблеток-ядер, устойчивости полученных таблеток, покрытых разными концентрациями кишечнорастворимой пленки, в 0,1 М растворе хлористо-водородной кислоты и кинетики растворения в фосфатном буфере с рН 6, 82.

При содержании покрытия "Акрил - из белый" менее 6 мас.% таблетки не выдерживали испытания в 0,1 М хлористо-водородной кислоте; при содержании же более 8 мас.% медленно растворялись в фосфатном буфере рН 6,82. Поэтому было рекомендовано содержание этого покрытия в пределах 6-8 мас.%.

В отношении покрытия "Опадрай II белый" оптимальные значения содержания были установлены в пределах 1,5-3%.

А в отношении макрогола (полиэтиленгликоля 6000) оптимальные значения были установлены в пределах 0,6-0,8 мас.%.

Предлагаемую фармацевтическую композицию получают следующим образом.

Активное вещество просеивают через сито 1,0 мм в технологическую тару, лактозу моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон - через сито с номинальным диаметром отверстий 2,0 мм, магния стеарат - через сито с номинальным размером отверстий 0,315 мм.

Все компоненты отвешивают в необходимых количествах на весах.

В емкость для смешивания перемешивающего устройства смесителя загружают активное вещество, лактозу моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, кремния диоксид коллоидный. Перемешивание ведут в течение 40 минут при скорости вращения привода 30-35 об/мин.

Затем в полученную смесь добавляют магния стеарат и снова перемешивают в течение 3-5 мин при той же скорости вращения.

Таблетирование проводят на таблетпрессе Piccola 372. В процессе таблетирования контролируют внешний вид таблеток, среднюю массу и прочность на излом.

Затем готовят две суспензии пленочного покрытия.

Сухой премикс пленочного покрытия "Опадрай II" загружают в емкость с водой (необходимые количества предварительно отвешивают) и перемешивают в течение 45-55 мин при пониженных оборотах верхнеприводной мешалки и затем фильтруют через сито 0,315 мм.

Для приготовления суспензии пленочного покрытия № 2 в емкость для перемешивания с верхнеприводной мешалкой загружают воду и затем при оборотах мешалки, обеспечивающих образование воронки, загружают необходимое количество полиэтиленгликоля 6000 (макрогола) и перемешивают 5 мин. Затем добавляют необходимое количество пленочного покрытия "Акрил - из белый" и перемешивают в течение 45-55 мин при пониженных оборотах мешалки. Полученную суспензию фильтруют через сито 0,315 мм.

Процесс нанесения оболочки на таблетки-ядра ведут в 3 этапа при скорости подачи пленкообразующей суспензии на 1-ом и 3-ем этапе 4-6 г/мин, а на втором этапе -9-11 г/мин при скорости вращения барабана на 1-ом этапе 6 об/мин, а 2-ом и 3-ем этапе - 10 об/мин. При этом на 1-ом и 2-ом этапе наносят покрытие "Опадрай II белый", а на 3-ем этапе - покрытие "Акрил - из белый".

Процесс покрытия таблеток-ядер ведут до полного использования пленкообразующей суспензии. Затем проводят сушку таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Параметры сушки:

температура входящего воздуха - 55°C;

время сушки - 5-10 мин.

Затем таблетки охлаждают в течение 10-15 мин.

Пример 1.

Таблетки, характеризующиеся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль

(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	18,05
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	36, 10
Лактозы моногидрат	29, 33
Кросповидон	4, 51
Магния стеарат	1,81
Кремния диоксид коллоидный	0,45
<i>Кишечнорастворимая оболочка:</i>	
пленочное покрытие «Акрил – из белый»	7, 22
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	1, 81
макрогол	0,72

Для получения таблеток с указанным соотношением компонентов используют количества ингредиентов в мг, отраженные в табл. 1.

Таблица 1. Значения ингредиентов (мг) при содержании активного вещества 18,05 мас. %.

Состав на одну таблетку, покрытую кишечнорастворимой оболочкой

	Дозировка:		
	50 мг	75 мг	100 мг
<i>Действующее вещество:</i>			
(6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты)	50,0 мг	75,0 мг	100,0 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>			
Целлюлоза микрокристаллическая	100,0 мг	150,0 мг	200,0 мг
Лактозы моногидрат	81,25 мг	121,87 мг	162,5 мг
Кросповидон	12,5 мг	18,75 мг	25,0 мг
Кремний диоксид коллоидный	1,25 мг	1,88 мг	2,5 мг
Магния стеарат	5,0 мг	7,5 мг	10,0 мг
Масса ядра:	250,0 мг	375,0 мг	500,0 мг
<i>Состав пленочной оболочки:</i>			
Пленочное покрытие Опадрай II белый:			
[поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]	5,0 мг	7,5 мг	10,0 мг
Пленочное покрытие Асгул-Eze белый:			
[метакриловой кислоты сополимер – 66,0 %; тальк – 16,5 %; титана диоксид – 15,0 %; кремния диоксид коллоидный – 1,0 %; натрия гидрокарбонат – 1,0 %; натрия лаурилсульфат – 0,5 %]	20,0 мг	30,0 мг	40,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	2,0 мг	3,0 мг	4,0 мг
Масса таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой:	277,0 мг	415,5 мг	554,0 мг

Таблица 2. Показатели качества таблеток с содержанием активного вещества 18,05 мас. %

Показатель	Метод	Характеристика в отношении полученных таблеток
1	2	3
Описание	Визуально	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой белого цвета, на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания пика 6-метил-2-этилпиридин-3-ола на хроматограмме стандартного раствора.
Средняя масса таблеток	ГФ XI	В соответствии с требованиями.
Растворение	ОФС 42-0003-04; УФ-спектрофотометрия	I стадия. Не более 10 % 6-метил-2-этилпиридин-3-ола соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты через 120 мин. II стадия. Не менее 75 % (Q) 6-метил-2-этилпиридин-3-ола соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты через 45 мин.
Посторонние примеси	ВЭЖХ	Единичной неидентифицированной примеси – не более 0,1 %; Сумма примесей – не более 0,5 %.
Микробиологическая чистота	ГФ XII	Категория 3А.
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия	Содержание $C_{15}H_{22}N_2O_6$ (6-метил-2-этилпиридин-3-ола соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты) в пересчете на среднюю массу таблетки в пределах от 46,25 мг до 53,75 мг (для дозировки 50 мг), от 69,4 мг до 80,6 мг (для дозировки 75 мг), от 95,0 мг до 105,0 мг (для дозировки 100 мг).

Таким образом, из таблицы видно, что таблетки характеризовались необходимыми значениями показателей прочности, сыпучести, растворимости. Срок годности составил 2 года. В специально проведенных экспериментах таблетки показали высокую фармакологическую активность при отсутствии токсических и аллергических проявлений.

Пример 2.

Таблетки, характеризующиеся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	5,70
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	40,00
Лактозы моногидрат	35,00
Кросповидон	5,00
Магния стеарат	2,00
Кремния диоксид коллоидный	0,50
<i>Кишечнорастворимая оболочка:</i>	
пленочное покрытие «Акрил – из белый»	8,00
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	3,00
макрогол	0,80

Для получения таблеток с указанным соотношением компонентов используют количества ингредиентов в мг, указанные в табл. 3.

Таблица 3. Содержание ингредиентов (мг) при количестве активного вещества 5, 70 мас.%. Состав на одну таблетку, покрытую кишечнорастворимой оболочкой.

		Дозировка:		
		50 мг	75 мг	100 мг
Действующее вещество:				
		50 мг	75 мг	100 мг
(6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты)				
Вспомогательные вещества:				
Целлюлоза микрокристаллическая		350,90 мг	526,35 мг	701,8 мг
Лактозы моногидрат		307,00 мг	460,5 мг	614,00 мг
Кросповидон		43,90 мг	65,85 мг	87,70 мг
Кремний диоксид коллоидный		4,40 мг	6,60 мг	8,80 мг
Магния стеарат		17,50 мг	6,25 мг	35,10 мг
Состав пленочной оболочки:				
Пленочное покрытие Опадрай II белый:				
[поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]		70,20 мг	105,30 мг	140,40 мг
Пленочное покрытие Acryl-Eze белый: [метакриловой кислоты сополимер – 66,0 %; тальк – 16,5 %; титана диоксид – 15,0 %; кремния диоксид коллоидный – 1,0 %; натрия гидрокарбонат – 1,0 %; натрия лаурилсульфат – 0,5 %]		26,30 мг	39,45 мг	52,60 мг
Полиэтиленгликоль 6000				
Макрогол		7,00 мг	10,50 мг	14,03 мг

Пример 3.

Таблетки, характеризующиеся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	38,70
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	25,00

Лактозы моногидрат	25,00
Кросповидон	2,00
Магния стеарат	1,00
Кремния диоксид коллоидный	0,20
<i>Кишечнорастворимая оболочка:</i>	
пленочное покрытие «Акрил – из белый»	6,00
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	1,50
макрогол	0,60

Для получения таблеток с указанным соотношением компонентов используют следующие количества ингредиентов в мг (отражены в табл. 4).

Таблица 4. Значение количественных показателей ингредиентов таблетки при содержании активного вещества 38,70%.

Состав на одну таблетку, покрытую кишечнорастворимой оболочкой

	Дозировка:		
	50 мг	75 мг	100 мг
Действующее вещество:			
(6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты)	50 мг	75 мг	100 мг
Вспомогательные вещества:			
Целлюлоза микрокристаллическая	32,30 мг	48,45 мг	64,60 мг
Лактозы моногидрат	32,30 мг	48,45 мг	64,60 мг
Кросповидон	2,60 мг	3,90 мг	5,20 мг
Кремний диоксид коллоидный	0,25 мг	0,38 мг	0,50 мг
Магния стеарат	1,29 мг	1,935 мг	2,60 мг
Состав пленочной оболочки:			
Пленочное покрытие Опадрай II белый:			
[поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]	1,90 мг	2,85 мг	3,80 мг
Пленочное покрытие Асгул-Eze белый: [метакриловой кислоты сополимер – 66,0 %; тальк – 16,5 %; титана диоксид – 15,0 %; кремния диоксид коллоидный – 1,0 %; натрия гидрокарбонат – 1,0 %; натрия лаурилсульфат – 0,5 %]	7,75 мг	11,6 мг	15,5 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,77 мг	1,16 мг	1,6 мг
Макрогол			

Пример 4.

Таблетки, характеризующиеся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль	
(2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	38,70

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая	25,00
Лактозы моногидрат	25,00
Кросповидон	2,00

Магния стеарат	1,00
Кремния диоксид коллоидный	0,20
<i>Кишечнорастворимая оболочка:</i>	
пленочное покрытие «Акрил – из белый»	6,00
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	1,50
макрогол	0,60

Для получения таблеток с указанным соотношением компонентов используют следующие количества ингредиентов в мг (отражены в табл. 5).

Таблица 5. Значение количественных показателей ингредиентов таблетки при содержании активного вещества 38,70% (масса таблетки 277 мг; содержание активного вещества 107,20 мг)

Действующее вещество:

(6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты)	107,20 мг
--	-----------

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая	69,25 мг
Лактозы моногидрат	69,25 мг
Кросповидон	5,54 мг
Кремний диоксид коллоидный	0,55 мг
Магния стеарат	2,77 мг

Состав пленочной оболочки:

Пленочное покрытие Опадрай II белый:

[поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]

Пленочное покрытие Acryl-Eze белый: 16,62 мг

[метакриловой кислоты сополимер – 66,0 %; тальк – 16,5 %; титана диоксид – 15,0 %; кремния диоксид коллоидный – 1,0 %; натрия гидрокарбонат – 1,0 %; натрия лаурилсульфат – 0,5 %]

Полиэтиленгликоль 6000 1,66 мг

Макрогол

Пример 5.

Таблетки, характеризующиеся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты	5,70
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Целлюлоза микрокристаллическая	40,00
Лактозы моногидрат	35,00
Кросповидон	5,00
Магния стеарат	2,00
Кремния диоксид коллоидный	0,50
<i>Кишечнорастворимая оболочка:</i>	
пленочное покрытие «Акрил – из белый»	8,00
пленочное покрытие «Опадрай II белый»	3,00
макрогол	0,80

Для получения таблеток с указанным соотношением компонентов используют количества ингредиентов в мг, указанные в табл. 6.

Таблица 6. Содержание ингредиентов (мг) при количестве активного вещества 5,70 мас. % (масса таблетки 277 мг, содержание активного вещества 15,79 мг)

Действующее вещество:

(6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты)	15,79 мг
--	----------

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая	110,80 мг
Лактозы моногидрат	96,95 мг

Кросповидон	13,85 мг
-------------	----------

Кремний диоксид коллоидный	1,38 мг
----------------------------	---------

Магния стеарат	5,54 мг
----------------	---------

Состав пленочной оболочки:

Пленочное покрытие Опадрай II белый:

[поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]	8,31 мг
---	---------

Пленочное покрытие Асгул-Eze белый:

[метакриловой кислоты сополимер – 66,0 %; тальк – 16,5 %; титана диоксид – 15,0 %; кремния диоксид коллоидный – 1,0 %; натрия гидрокарбонат – 1,0 %; натрия лаурилсульфат – 0,5 %]	22,16 мг
--	----------

Полиэтиленгликоль 6000

Макрогол	2,22 мг
----------	---------

Подводя общий итог изложению сущности заявленного изобретения, следует еще раз отметить, что предлагаемое изобретение впервые позволяет получить готовый лекарственный препарат на основе 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, причем в удобной для приема пациентами форме - в форме таблеток. Ранее составов с таким активным веществом, пригодных для использования в клинической практике, известно не было. Созданная композиция отвечает требованиям высокого качества, проявляющегося в требуемых показателях стабильности, прочности, сыпучести и длительных сроках хранения, которые, в свою очередь, наблюдаются на фоне высокой фармакологической активности и высокой безопасности препарата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, содержащая 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в качестве активного компонента, а также вспомогательные вещества, включающие целлюлозу микрокристаллическую, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный и кишечнорастворимую оболочку, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 5,70-38,70;

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая - 25,00-40,00;

лактозы моногидрат - 25,00-35,00;

кросповидон - 2,00-5,00;

магния стеарат - 1,00-2,00;

кремния диоксид коллоидный - 0,20-0,50;

кишечнорастворимая оболочка - 7,00-12,00.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что кишечнорастворимая оболочка включает пленочное покрытие "Акрил из белый", состоящее из 66,0% сополимера метакриловой кислоты, 16,5% талька, 15,0% титана диоксида, 1,0% кремния диоксида коллоидного, 1,0% натрия гидрокарбоната и 0,5% натрия лаурилсульфата, а также пленочное покрытие "Опадрай II белый", состоящее из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000, 17,4% талька, 12,1% титана диоксида, и макрогол, при следующем соотношении компонентов, мас. % на состав таблетки:

пленочное покрытие "Акрил из белый", состоящее из 66,0% сополимера метакриловой кислоты, 16,5% талька, 15,0% титана диоксида, 1,0% кремния диоксида коллоидного, 1,0% натрия гидрокарбоната

и 0,5% натрия лаурилсульфата, - 6,00-8,00;

пленочное покрытие "Опадрай II белый", состоящее из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000, 17,4% талька, 12,1% титана диоксида, - 1,50-3,00;

макрогол 0,60-0,80.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 15,00-20,00;

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая - 35,00-40,00;

лактозы моногидрат - 25,00-35,00;

кросповидон - 4,50-5,00;

магния стеарат - 1,80-2,00;

кремния диоксид коллоидный - 0,40-0,50;

кишечнорастворимая оболочка 10,00-11,00.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся следующим соотношением компонентов, мас. %:

6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - 18,05;

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая 36,10;

лактозы моногидрат 29,33;

кросповидон 4,51;

магния стеарат 1,81;

кремния диоксид коллоидный - 0,45;

кишечнорастворимая оболочка:

пленочное покрытие "Акрил из белый", состоящее из 66,0% сополимера метакриловой кислоты, 16,5% талька, 15,0% титана диоксида, 1,0% кремния диоксида коллоидного, 1,0% натрия гидрокарбоната и 0,5% натрия лаурилсульфата, - 7,22;

пленочное покрытие "Опадрай II белый", состоящее из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000, 17,4% талька, 12,1% титана диоксида, - 1,81;

макрогол - 0,72.

5. Способ получения фармацевтической композиции по пп.1-4, при котором сначала получают массу для таблетирования путем смешивания с помощью перемешивающего устройства в течение 40-45 мин субстанции 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона и аэросила с последующим добавлением в полученную смесь магния стеарата и повторным перемешиванием в течение 3-5 мин, затем проводят таблетирование на таблетпрессе с получением таблеток-ядер, готовят две суспензии пленочных покрытий путем перемешивания сухого премикса покрытия "Опадрай II белый", состоящего из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000, 17,4% талька, 12,1% титана диоксида, с водой и сухого премикса покрытия "Акрил из белый", состоящего из 66,0% сополимера метакриловой кислоты, 16,5% талька, 15,0% титана диоксида, 1,0% кремния диоксида коллоидного, 1,0% натрия гидрокарбоната и 0,5% натрия лаурилсульфата, с водой и макроголом, полученные суспензии наносят на таблетки-ядра в 3 этапа, с использованием машины для нанесения пленочных покрытий, при этом на первом этапе наносят суспензию, состоящую из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000, 17,4% талька, 12,1% титана диоксида, в течение 15-20 мин при скорости подачи суспензии 4-6 г/мин, на втором этапе наносят суспензию, состоящую из 46,9% поливинилового спирта, 23,6% макрогола 4000, 17,4% талька, 12,1% титана диоксида при скорости подачи суспензии 9-11 г/мин до полного использования суспензии, а на третьем этапе наносят суспензию, состоящую из 66,0% сополимера метакриловой кислоты, 16,5% талька, 15,0% титана диоксида, 1,0% кремния диоксида коллоидного, 1,0% натрия гидрокарбоната и 0,5% натрия лаурилсульфата, при скорости подачи суспензии 4-6 г/мин до полного использования суспензии, затем проводят сушку и охлаждение таблеток.

