

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035073**

(13) **B1**

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

- |   |   |
|---|---|
| <b>(45)</b> Дата публикации и выдачи патента<br><b>2020.04.24</b> | <b>(51)</b> Int. Cl. <i>A61K 9/20</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/4015</i> (2006.01)<br><i>A61K 47/10</i> (2017.01)<br><i>A61K 47/58</i> (2017.01)<br><i>A61P 25/00</i> (2006.01) |
| <b>(21)</b> Номер заявки<br><b>201700510</b>                      |   |
| <b>(22)</b> Дата подачи заявки<br><b>2017.11.22</b>               |   |

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ВИДЕ БЫСТРОРАСТВОРИМОЙ ШИПУЧЕЙ ТАБЛЕТКИ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

- |  |  |
|--|--|
| <b>(43)</b> 2019.05.31   | <b>(56)</b> CN-A-102018683<br>RU-C1-2359669<br>EA-A2-201691693   |
| <b>(96)</b> 2017000127 (RU) 2017.11.22   | И.М. ПЕРЦЕВА и др. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Харьков, Издательство НФАУ, 1999, Том 2, 442с, с. 338 |
| <b>(71)(73)</b> Заявитель и патентовладелец:<br><b>ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ<br/>ОБЩЕСТВО "АВЕКСИМА" (RU)</b>                           |  |
| <b>(72)</b> Изобретатель:<br><b>Ткаченко Елена Васильевна, Липин<br/>Даниил Евгеньевич, Мехонцев<br/>Андрей Александрович (RU)</b> |  |

- (57)** Настоящее изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине и касается создания фармацевтической композиции пирacetama, обладающей ноотропной активностью, а именно к лекарственному препарату в лекарственной форме "шипучие таблетки", используемые для приготовления раствора для внутреннего применения. Изобретение заключается в том, что предложенная фармацевтическая композиция включает действующее вещество пирacetam (2-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид), наполнитель, газообразующую смесь, связующее, лубрикант, при необходимости вещества, улучшающие водопроницаемость, корригенты вкуса и запаха, и заключается в способе получения лекарственного состава. Фармацевтическая композиция выполнена в форме "быстрорастворимые шипучие таблетки" и получается методом прямого прессования или с применением влажного гранулирования.

**035073**  
**B1**

**035073**  
**B1**

Изобретение относится к области медицины, конкретно к химико-фармацевтической промышленности, и касается создания фармацевтической композиции на основе вещества, обладающего ноотропной активностью, и способу ее получения и применения.

Ноотропные лекарственные средства (греч. noos - мышление, разум; tropos - направление) - это средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют познавательные функции, обучение и память, повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам, в том числе к экстремальным нагрузкам и гипоксии. Кроме этого, они обладают способностью снижать неврологический дефицит и улучшать кортикосубкортикальные связи.

В середине 1960-х годов компанией UCB pharmaceutical в Бельгии был разработан препарат пиррацетам, который первоначально использовался для лечения морской болезни. Между 1968 и 1972 г. благодаря широким исследованиям по пиррацетаму была открыта его способность к облегчению обучения, предупреждению амнезии, вызываемой гипоксией и электрошоком, и ускорению возвращения ЭЭГ к норме у животных, перенесших гипоксию. К 1972 г. было опубликовано 700 статей по пиррацетаму. В 1972 г. его фармакологическая уникальность привела Giurgea, руководителя группы исследователей пиррацетама и координатора исследований в UCB, к формулировке полностью новой категории лекарств - ноотропных препаратов. Пиррацетам до настоящего времени остается "эталонным" ноотропным препаратом и имеет широкое клиническое применение.

Известны лекарственные формы, содержащие в качестве действующего вещества пиррацетам, такие как раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор для инфузий, раствор для приема внутрь, капсулы, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (RU 2205631 C1, RU 2224514 C2, RU 2203660 C1 и др.).

Все перечисленные лекарственные формы применяются в медицине при симптоматическом лечении интеллектуально-мнестических нарушений при отсутствии установленного диагноза деменции, уменьшении проявлений кортикальной миоклонии у чувствительных к пиррацетаму пациентов как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии

(<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9f%d0%b8%d1%80%d0%b0%d1%86%d0%b5%d1%82%d0%b0%d0%bc&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>).

Недостатком известных лекарственных форм пиррацетама в виде инъекций является болезненность, опасность инфицирования, опасность эмболии вследствие попадания твердых частиц или пузырьков воздуха, необходимость привлечения квалифицированного персонала.

Недостатком известных лекарственных форм пиррацетама в виде таблеток, покрытых оболочкой, является то, что при длительном курсовом применении высоких доз препарата (разовая доза составляет 400-1200 мг, суточная - 1200-6000 мг) пациенту приходится принимать внутрь большую по размеру таблетку размерами от 12 мм (доза 400 мг) до 21 мм (доза 1200 мг) до 5 раз в день.

В настоящее время одной из наиболее популярных фармацевтических форм для введения в организм лекарств, витаминов и минеральных веществ является так называемая шипучая таблетка. Помимо коммерческих причин, распространению этой формы с точки зрения фармацевтического действия способствует ряд факторов: уменьшение раздражения желудка, улучшение всасывания и т.д. При растворении таких таблеток в воде получают шипучий (или газированный) напиток.

В частности, известен лекарственный препарат в форме шипучих таблеток, описанный в CN 102018683, опубл. 2011.04.20. Таблетки содержат пиррацетам, лимонную кислоту, натрия бикарбонат, олигосахариды и другие съедобные сахара. Данный источник может быть указан в качестве ближайшего аналога (прототипа) заявленного изобретения.

Таблетки согласно прототипу имеют хорошую стабильность, легкую адсорбцию, хороший вкус, и их можно легко растворять в воде без перемешивания. Однако включение сахаров приводит к технологическим трудностям при прессовании, а именно повышенной липкости и затем нестабильности и слеживаемости при хранении.

Цель настоящего изобретения - радикальное решение проблемы частого приема высоких суточных доз пиррацетама с помощью создания эффективной фармацевтической композиции в лекарственной форме "шипучие таблетки", используемой для приготовления раствора для внутреннего применения.

Согласно заявленному изобретению предложены фармацевтическая композиция в виде быстрорастворимых шипучих таблеток для приготовления раствора для внутреннего применения, включающая действующее вещество пиррацетам (2-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид), наполнитель, газообразующую смесь, связующее, лубрикант, при необходимости вещества, улучшающие водопроницаемость, корригенты вкуса и запаха, а также способ получения композиции методом прямого прессования или раздельного влажного гранулирования.

Технический результат, на достижение которого направлено изобретение, заключается в разработке состава и способа получения лекарственного препарата в виде быстрорастворимых шипучих таблеток,

используемых для приготовления раствора для внутреннего применения, содержащих в качестве действующего вещества пирacetам, растворяющихся в воде при комнатной температуре в течение менее чем 5 мин, стабильных при хранении в течение не менее 2 лет.

Заявляемый состав позволяет преодолеть технологические трудности, связанные с прессованием шипучих таблеток.

Изобретение обеспечивает получение композиции, стабильной при хранении и обладающей оптимальной биологической доступностью, высокой ноотропной активностью действующего вещества и его сопутствующих фармакологических эффектов.

Указанный технический результат достигается тем, что разработанная фармацевтическая композиция в виде шипучих таблеток, используемых для приготовления раствора для внутреннего применения, содержит в качестве действующего вещества пирacetам и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества: наполнитель, газообразующую смесь, связующее, выбранное из поливинилпирролидона К-25, К-30 или коповидона, лубрикант, представляющий собой полиэтиленгликоль 4000-20000, при необходимости вещество, улучшающее водопроницаемость, корригенты вкуса и запаха при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

пирacetам - 20,0-50,0;  
 наполнитель - 7,5-38,0;  
 газообразующая смесь - 36,2-55,8;  
 вещество, улучшающее водопроницаемость - 0,0-0,05;  
 лубрикант - 3,0-5,6;  
 связующее - 1,0-1,3;  
 корригент вкуса - 0,0-1,5;  
 корригент запаха - 0,0-0,5.

Также указанный технический результат достигается тем, что способ получения лекарственного препарата, обладающего ноотропной активностью, в виде быстрорастворимых шипучих таблеток, используемых для приготовления раствора для внутреннего применения, включает следующие стадии: предварительное измельчение компонентов, средний размер частиц которых превышает 60 меш; смешивание компонентов либо гранулирование смеси пирacetам, наполнителя и газообразующей смеси раствором связующего в этиловом или изопропиловом спирте; при применении метода влажной грануляции дополнительно высушивание гранулята при температуре 40-85°C до остаточной влаги не более 0,3%; проведение калибровки гранулята до 0,8-1,4 мм; опудривание массы для таблетирования лубрикантом; таблетирование при относительной влажности в помещении не более 25%. Как правило, полученные таблетки имеют массу 1200-3000 мг.

Лекарственный препарат выполнен в удобной форме в виде быстрорастворимых шипучих таблеток, соответствующих требованиям "Государственной фармакопеи" 13 издания.

Фармацевтическая субстанция пирacetам обладает ноотропной активностью, используется в медицине при симптоматическом лечении интеллектуально-мнестических нарушений при отсутствии установленного диагноза деменции, уменьшении проявлений кортикальной миоклонии у чувствительных к пирacetаму пациентов как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии.

Газообразующая смесь состоит из пищевой органической кислоты (такой как винной, лимонной, или известных аналогов, или их смеси, или смеси их стереоизомеров) и основания, такого как неорганический карбонат, например карбонат калия, карбонат магния, гидрокарбонат натрия. Предпочтительно используют лимонную, винную, fumarовую или адипиновую кислоту и гидрокарбонат натрия, которые обеспечивают быструю дезинтеграцию таблетки в воде, повышенную стабильность в течение всего срока хранения. Еще более предпочтительно использование в качестве газообразующей смеси стереоизомеров винной кислоты и натрия гидрокарбоната.

В композиции в качестве наполнителя могут быть использованы маннитол, сорбитол, декстран гидратированный и подобные агенты.

В случае если применяют улучшающее водопроницаемость вещество, оно может представлять собой натрия лаурилсульфат или эмульсию симетикона. Как пример, в качестве корригентов вкуса может быть выбран натрия сахаринат или аспартам, в качестве корригентов запаха - ароматизатор "лимон".

Применение в композиции наполнителя обеспечивает необходимый профиль растворения пирacetам в воде, улучшает технологические показатели массы для таблетирования и таблеток.

Введение в состав таблетки веществ, улучшающих водопроницаемость, способствует более быстрому проникновению воды внутрь таблетки, ускоряя тем самым ее дезинтеграцию.

Поскольку при производстве шипучих таблеток требуется избегать взаимодействия газообразующих компонентов, возникает ряд технологических сложностей. В частности, преимущественное прямое прессование затруднено из-за большой разницы между насыпными плотностями используемых материалов, что может привести к десегрегации таблетлируемого порошка; необходимость измельчения активного вещества приводит к проблеме, связанной с однородностью состава, а использование сахаров - к липкости и необходимости использования лубрикантов. В технологии шипучих таблеток с использованием гранулирования необходимо обеспечить стабильность и газообразующей смеси, и активного вещества.

Традиционная лубрикация шипучей таблетки проблематична в связи с липофильностью известных лубрикантов. Нерастворимые частички появляются на поверхности воды после дезинтеграции в виде пенообразного тонкого слоя.

Согласно изобретению в композиции в качестве лубриканта используют высокомолекулярный полиэтиленгликоль, который неожиданно в предложенном составе позволил избежать всех указанных недостатков для таблеток с пирацетамом. Применение полиэтиленгликоля 4000-20000 в качестве лубриканта снижает адгезию массы для таблетирования к пресс-инструменту и способствует получению таблеток с удовлетворительным внешним видом без сколов и налипов, а также улучшает технологические свойства массы для таблетирования, что позволяет получать шипучие таблетки на высокоскоростных промышленных ротационных прессах.

Использование поливинилпирролидона К-25, либо К-30, либо коповидона в качестве связующего вещества обеспечивает получение пластичных гранул, что дает возможность получения таблеток с удовлетворительными показателями прочности, внешнего вида, а именно таблетки получают без сколов и внешних дефектов. Кроме того, обнаружено, что при использовании поливинилпирролидона К-25, либо К-30, либо коповидона совместно с кислотным и основным компонентами газообразующей смеси в заявленном количественном соотношении приводит к увеличению срока хранения и стабильности показателей качества лекарственного препарата.

Изобретение характеризуется следующими примерами.

Пример № 1.

Масса таблетки 1200 мг при следующем соотношении компонентов, в мас.% (предпочтительный состав):

пирацетам - 50,0;  
маннитол - 9,8;  
газообразующая смесь - 36,2,  
в том числе  
лимонная кислота - 16,9;  
натрия гидрокарбонат - 19,3;  
полиэтиленгликоль 4000 - 3,0;  
поливинилпирролидон К-25 - 1,0.

Пирацетам, маннитол, кислоту лимонную, натрия гидрокарбонат, поливинилпирролидон К-25, полиэтиленгликоль 4000 просеивают и смешивают. Полученную массу для таблетирования прессуют на таблеточном прессе с использованием хромированного пресс-инструмента в таблетки диаметром 15 мм и высотой 4 мм. Весь процесс проводят в помещениях с относительной влажностью не более 25%. Распадаемость таблеток составляет 2 мин, водородный показатель раствора 5,7.

Пример № 2.

Масса таблетки 1800 мг при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

пирацетам - 33,3;  
сорбитол - 21,4;  
газообразующая смесь - 38,0,  
в том числе  
лимонная кислота - 24,0;  
натрия гидрокарбонат - 14,0;  
аспартам - 1,0;  
полиэтиленгликоль 6000 - 4,0;  
поливинилпирролидон К-30 - 1,3;  
ароматизатор "Лимон" - 1,0.

Пирацетам, сорбитол, кислоту лимонную, натрия гидрокарбонат, поливинилпирролидон К-30, полиэтиленгликоль 6000, аспартам и ароматизатор "Лимон" просеивают и смешивают. Полученную массу для таблетирования прессуют на таблеточном прессе с использованием хромированного пресс-инструмента в таблетки диаметром 20 мм и высотой 3,8 мм. Весь процесс проводят в помещениях с относительной влажностью не более 25%. Распадаемость таблеток составляет 3 мин, водородный показатель раствора 5,2.

Пример № 3.

Масса таблетки 1400 мг при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

пирацетам - 42,9;  
маннитол - 10,7;  
газообразующая смесь - 40,7,  
в том числе  
лимонная кислота - 19,3;  
натрия гидрокарбонат - 21,4;  
полиэтиленгликоль 20000 - 4,7;  
поливинилпирролидон К-25 - 1,0.

Предварительно кислоту лимонную измельчают, натрия гидрокарбонат и пирацетам просеивают и смешивают. Гранулируют 15% раствором поливинилпирролидона К-25 в этиловом спирте. Полученный гранулят сушат в полочной сушилке при 40°C до остаточной влажности 0,2%. Опудривают массу для таблетирования предварительно просеянным маннитолом, полиэтиленгликолем 20000. Полученную массу для таблетирования прессуют на таблеточном прессе с использованием хромированного пресс-инструмента в таблетки диаметром 17 мм и высотой 3,9 мм. Весь процесс проводят в помещениях с относительной влажностью не более 25%. Распадаемость таблеток составляет 4 мин, водородный показатель раствора 5,9.

Пример № 4.

Масса таблетки 1920 мг при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

пирацетам - 31,2;

сорбитол - 7,8;

газообразующая смесь - 55,8,

в том числе

винная кислота - 24,6;

натрия гидрокарбонат - 31,2;

полиэтиленгликоль 20000 - 3,3;

коповидон - 1,3;

ароматизатор "Лимон" - 0,5;

натрия лаурилсульфат - 0,05.

Предварительно кислоту винную измельчают, натрия гидрокарбонат, сорбитол и пирацетам просеивают и смешивают. Гранулируют 17% раствором коповидона в этиловом спирте. Полученный гранулят сушат в полочной сушилке при 50°C до остаточной влажности 0,1%. Опудривают массу для таблетирования предварительно просеянным натрия лаурилсульфатом, полиэтиленгликолем 20000 и ароматизатором "Лимон". Полученную массу для таблетирования прессуют на таблеточном прессе с использованием хромированного пресс-инструмента в таблетки диаметром 23 мм и высотой 3,4 мм. Весь процесс проводят в помещениях с относительной влажностью не более 25%. Распадаемость таблеток составляет 2,5 мин, водородный показатель раствора 5,5.

Пример № 5.

Масса таблетки 3000 мг при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

пирацетам - 20,0;

декстрат гидратированный - 38,0;

газообразующая смесь - 38,0,

в том числе

винная кислота - 24,0;

натрия гидрокарбонат - 14,0;

полиэтиленгликоль 4000 - 3,0;

поливинилпирролидон К-30 - 1,0.

Пирацетам, декстрат гидратированный, кислоту винную, натрия гидрокарбонат, поливинилпирролидон К-30, полиэтиленгликоль 4000 просеивают и смешивают. Полученную массу для таблетирования прессуют на таблеточном прессе с использованием хромированного пресс-инструмента в таблетки диаметром 25 мм и высотой 4 мм. Весь процесс проводят в помещениях с относительной влажностью не более 25%. Распадаемость таблеток составляет 3 мин, водородный показатель раствора 6,0.

Пример № 6.

Масса таблетки 2000 мг при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

пирацетам - 30,0;

сорбитол - 7,5;

газообразующая смесь - 53,6,

в том числе

винная кислота - 23,6;

натрия гидрокарбонат - 30,0;

полиэтиленгликоль 6000 - 5,6;

поливинилпирролидон К-25 - 1,25;

ароматизатор "Лимон" - 0,5;

эмульсия симетикона - 0,05;

аспартам - 1,5.

Предварительно кислоту винную измельчают, натрия гидрокарбонат, сорбитол, аспартам и пирацетам просеивают и смешивают. Гранулируют 15% раствором поливинилпирролидона К-25 и эмульсии симетикона в изопропиловом спирте. Полученный гранулят сушат в полочной сушилке при 50°C до остаточной влажности 0,1%. Опудривают массу для таблетирования предварительно просеянным полиэтиленгликолем 6000 и ароматизатором "Лимон". Полученную массу для таблетирования прессуют на таблеточном прессе с использованием хромированного пресс-инструмента в таблетки диаметром 20 мм и

высотой 4,5 мм. Весь процесс проводят в помещениях с относительной влажностью не более 25%. Распадаемость таблеток составляет 3,5 мин, водородный показатель раствора 5,6.

Пример № 7.

Исследование ноотропных эффектов новой формы было проведено и на людях-добровольцах, возраст 34-45 лет. В эксперименте были использованы следующие методы исследования когнитивной функции: краткосрочную память исследовали методом заучивания десяти простых слов, предложенным А.Р. Лурия, исследование переключения внимания в условиях активного выбора полезной информации проводили с помощью таблиц Шульте. Добровольцам было предложено пять квадратов с числами от одного до двадцати пяти, в каждом квадрате нужно было зачеркнуть цифры в возрастающем порядке. Фиксировали время обработки каждого квадрата и среднее время поиска цифр в квадрате.

Опыты показали, что введение 1 таблетки 1 раз в день в течение 4 недель достоверно повышало внимание и краткосрочную память испытуемых при тестировании как в начале, так и в конце рабочего дня. Отмечено возрастание скорости мыслительных реакций, сокращение времени выполнения задания, уменьшение количества ошибок и снижение утомляемости.

Пример № 8.

Таблетки по примерам № 1-6 были заложены на хранение. Исследование осуществляли в соответствии с ГФ XII, часть 1 "Сроки годности лекарственных средств". Образцы ЛФ хранили в пропиленовых тубусах с зашелкивающейся пробкой-колпачком из полиэтилена низкой плотности, содержащей высушивающий агент. Исследуемые образцы хранили в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

В день изготовления и при хранении (через каждые 6 месяцев хранения в естественных условиях) образцы ЛФ анализировали по следующим показателям: внешний вид, подлинность, количественное содержание ЛВ, распадаемость, значение рН водного раствора и дополнительно для гранулятов - определение насыпной массы, сыпучести, угла естественного откоса, остаточной влажности. Таблица раскрывает ряд указанных характеристик.

Образцы характеризовались постоянством основных характеристик в течение всего срока хранения - 2 года. Что касается таблеток по прототипу, то показатели по сыпучести, распадаемости и рН ухудшились в среднем на 10%.

Кроме того, при хранении потеря углекислоты в случае прототипа составила через 6 месяцев до 1% массы таблетки, в случае примера 1 - не более 0,2%.

Таким образом, предложенное лекарственное средство является стабильным, эффективным и удобным и может быть получено в промышленных масштабах и широко использовано в медицинской практике.

Стабильность качества лекарственного препарата  
"Пирацетам таблетки шипучие, 600 мг" в течение 2 лет

№ серии	Срок годности, год	Дата анализа	Показатели качества										
			Описание	Подлинность	Средняя масса таблетки (2000 мг ± 5%)	Распадаемость, мин. (не более 5 мин.)	Описание раствора препарата	рН (4,0 – 6,0)	Родственные примеси		Однородность дозирования	Микробиологическая чистота	Количественное определение, мг (от 570 до 630 мг.)
									Любая единичная не идентифицируемая примесь (не более 0,5%)	Сумма примесей (не более 1%)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Э010215 (дата выпуска 20.02.2015)	0	20.02.2015	Круглые, плоскоцилиндрической формы таблетки, белого или почти белого цвета с вкраплениями, с фаской на обеих сторонах. Шероховатые. С характерным запахом лимона.	Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,72	0,04	0,051	Соотв.	Соотв.	621,4
	0,2	19.05.2015		Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,65	0,041	0,052	Соотв.	Соотв.	622,7
	0,5	19.08.2015		Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,57	0,043	0,050	Соотв.	Соотв.	614,5
	0,7	19.11.2015		Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,81	0,04	0,049	Соотв.	Соотв.	615,8
	1	18.02.2016	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,65	0,038	0,053	Соотв.	Соотв.	618,4	
	1,5	20.08.2016	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,46	0,039	0,054	Соотв.	Соотв.	617,3	
	2	19.02.2017	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,19	0,042	0,052	Соотв.	Соотв.	616,9	
	2,2	20.05.2017	Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,34	0,043	0,052	Соотв.	Соотв.	617,2	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Э020215 (дата выпуска 20.02.2015)	0	20.02.2015	Круглые, плоскоцилиндрической формы	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,47	0,038	0,050	Соотв.	Соотв.	618,4
	0,2	19.05.2015		Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,44	0,039	0,051	Соотв.	Соотв.	615,8
	0,5	19.08.2015	таблетки, белого или почти белого цвета с	Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,81	0,041	0,049	Соотв.	Соотв.	618,4
	0,7	19.11.2015		Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,65	0,040	0,053	Соотв.	Соотв.	617,3
	1	18.02.2016	вкраплениями, с фаской на обеих сторонах.	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,46	0,043	0,054	Соотв.	Соотв.	616,9
	1,5	20.08.2016		Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,19	0,041	0,052	Соотв.	Соотв.	617,2
	2	19.02.2017	Шероховатые. С характерным запахом лимона.	Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,34	0,042	0,052	Соотв.	Соотв.	617,3
	2,2	20.05.2017		Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,47	0,042	0,050	Соотв.	Соотв.	616,9
5													
Э030215 (дата выпуска 20.02.2015)	0	20.02.2015	Круглые, плоскоцилиндрической формы	Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,77	0,039	0,049	Соотв.	Соотв.	618,4
	0,2	19.05.2015		Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,81	0,038	0,053	Соотв.	Соотв.	617,3
	0,5	19.08.2015	таблетки, белого или почти белого цвета с	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,65	0,039	0,054	Соотв.	Соотв.	616,9
	0,7	19.11.2015		Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,46	0,041	0,052	Соотв.	Соотв.	617,2
	1	18.02.2016	вкраплениями, с фаской на обеих сторонах.	Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,19	0,042	0,052	Соотв.	Соотв.	618,4
	1,5	20.08.2016		Соотв.	Соотв.	2	Соотв.	5,34	0,040	0,050	Соотв.	Соотв.	615,8
	2	19.02.2017	Шероховатые. С характерным запахом лимона.	Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,47	0,042	0,054	Соотв.	Соотв.	618,4
	2,2	20.05.2017		Соотв.	Соотв.	3	Соотв.	5,88	0,041	0,052	Соотв.	Соотв.	617,3
5													

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде шипучей таблетки для приготовления раствора для внутреннего применения, содержащая в качестве действующего вещества пираретам и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что содержит в качестве вспомогательных веществ не содержащий сахара наполнитель, газообразующую смесь, связующее, выбранное из поливинилпирролидона К-25, К-30 или коповидона, лубрикант, представляющий собой полиэтиленгликоль 4000-20000, при следующем содержании компонентов, в мас. %:

- пираретам - 20,0-50,0;
- не содержащий сахара наполнитель - 7,5-38,0;
- газообразующая смесь - 36,2-55,8;
- лубрикант - 3,0-5,6;
- связующее - 1,0-1,3.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит вещество, улучшающее водопроницаемость в количестве до 0,05 мас.%, корригент вкуса в количестве до 1,5 мас.% и корригент запаха в количестве до 0,5 мас.% от общей массы таблетки.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что содержит в качестве вещества, улучшающего водопроницаемость, натрия лаурилсульфат или эмульсию симетикона

4. Способ получения фармацевтической композиции в виде шипучих таблеток, используемых для приготовления раствора для внутреннего применения по п.1, характеризующийся тем, что включает следующие стадии: предварительное измельчение компонентов, средний размер частиц которых превышает 60 меш; смешивание компонентов; таблетирование при относительной влажности в помещении не более 25%.

5. Способ получения фармацевтической композиции в виде шипучих таблеток, используемых для приготовления раствора для внутреннего применения по п.1, характеризующийся тем, что включает следующие стадии: предварительное измельчение компонентов, средний размер частиц которых превышает 60 меш; гранулирование смеси пираретама, не содержащего сахара наполнителя и газообразующей смеси раствором связующего в этиловом или изопропиловом спирте; высушивание гранулята при температуре 40-85°C до остаточной влаги не более 0,3%; проведение калибровки гранулята до 0,8-1,4 мм; опудривание массы для таблетирования лубрикантом; таблетирование при относительной влажности в помещении не более 25%.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2