

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037096**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.05

(21) Номер заявки
201900116

(22) Дата подачи заявки
2018.01.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/46* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **ШИПУЧАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ МОНОГИДРАТ, И СПОСОБ ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ**

(31) **112443**

(32) **2017.01.19**

(33) **BG**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/BG2018/000003**

(87) **WO 2018/132880 2018.07.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
"АДИФАРМ" ЕАД (BG)

(72) Изобретатель:
**Халед Хомси Сахтура Абдулсалам,
Лазарова Радоевска Надка (BG)**

(74) Представитель:
Ермакова Е.А. (RU)

(56) **WO-A1-0047189
WO-A1-2014194872**

(57) Изобретение относится к шипучей фармацевтической композиции, содержащей метамизол натрия моногидрат, и способу ее приготовления. Шипучая лекарственная форма имеет низкое содержание натрия, устойчива при хранении, имеет высокий показатель растворимости в воде без необходимости размешивания, приготовленный водный раствор имеет хорошие органолептические свойства и обладает высокой степенью чистоты в плане содержания примеси С, продукта гидролиза метамизола натрия. Шипучая композиция имеет форму порошка или гранул и содержит шипучую смесь, включающую в себя безводные карбонат натрия и лимонную кислоту, а также вспомогательные вещества: безводный цитрат магния, сахарозу для изготовления таблеток путем прямого прессования, безводный коллоидный диоксид кремния, цикламат натрия, сахарин натрия и вкусовую добавку. Для получения шипучей композиции используется роликовый компактор-гранулятор.

B1**037096****037096****B1**

Область техники

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине, а именно к шипучим композициям, содержащим метамизол натрия моногидрат, и способу их приготовления.

Уровень техники изобретения

Шипучие композиции используются в медицине уже на протяжении многих лет (Pharmaceutical dosage Forms: Tablets Vol. I, A. Lieberman. ed., 1989), Шипучие лекарственные формы, будучи активными компонентами, также содержат шипучую пару. Традиционная шипучая пара представляет собой комбинацию карбонатной соли и органической кислоты. Карбонатными солями обычно являются гидрокарбонаты либо натрия, калий, магний и кальций, а наиболее часто используемыми органическими кислотами - лимонная, фумаровая, уксусная, адипиновая, янтарная и яблочная кислота. Благодаря шипучим фармацевтическим композициям терапевтический эффект достигается гораздо быстрее, чем при использовании традиционных лекарственных форм для перорального применения. Их легко принимать всем пациентам, включая тех, кто испытывает проблемы с проглатыванием таблеток и капсул.

Метамизол является известным обезболивающим и широко применяется в медицинской практике. Он также обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием. В то же время метамизол является неустойчивым химическим соединением, и существуют проблемы с включением его в состав фармацевтических препаратов. В литературных источниках имеются сведения о том, что метамизол, находящийся в твердых и жидких формах лекарственных препаратов, распадается в результате гидролиза и окисления (Fabre, R.; Eddine, N.H.; Bressolle, F.; Mondrou, B.; Analyst 1982, 107, 61). Влияние физико-химических факторов на динамику гидролитического распада метамизола натрия та же отлично изучено, а также описано Х. Эргюном и соавт. (Characterization of the role of physicochemical factors on the hydrolysis of dipyrone, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 35, Issue 3, 28 May 2004, pages 479-487). Проведя анализ с помощью метода ВЭЖХ, было установлено, что на данный процесс влияет концентрация, температура и pH.

На рынке фармацевтической продукции существует препарат Novalgin® akut в форме шипучих таблеток, содержащих 500 мг метамизола натрия моногидрата, шипучую смесь, состоящую из лимонной кислоты, гидрокарбоната натрия и карбоната натрия, а также вспомогательные вещества: сахарин натрия, цикламат натрия и макрогол 6000. В Сводной характеристике данного препарата (SPmC), в соответствии с требованиями ЕМА, FDA и WHO заявлено содержание 8,72 ммоль натрия в таблетке и допустимая дневная доза от 3 до 5 таблеток.

Максимальная рекомендуемая дневная доза натрия, установленная ЕМА, FDA и WHO, не превышает 17 ммоль для предотвращения риска повышения кровяного давления и развития артериальной гипертензии, а также согласно данным некоторых исследований рака желудка. Согласно требованиям этих организаций, для данной формы медицинского препарата предусмотрено предостережение - продукт с «высоким содержанием натрия». (Guidelines Medicinal products for human use Safety, environment and information, Brussels, ENTR/F2/BL D(2003)).

Европейский патент EP 1150660 описывает устойчивую фармацевтическую композицию с метамизолом в форме шипучего порошка, таблеток и гранул. Данная композиция содержит от 200 до 1000 мг метамизола, предпочтительно метамизола натрия моногидрата и шипучий состав в объеме более 57% веса, содержащий карбонат натрия и гидрокарбонат натрия в составе с лимонной кислотой или смесью лимонной и аскорбиновой кислоты, а также другие вспомогательные вещества, такие как сахарин натрия, цикламан натрия, макрогол 6000 и вкусовая добавка, pH подготовленного водного раствора данной композиции составляет от 3 до 6,5. Указанием на то, что при данных условиях метамизол в растворе не подвергается гидролитическому распаду в течение 1 ч, служит тот факт, что на протяжении данного периода времени раствор остается бесцветным и не приобретает желтый цвет.

Согласно этому патенту шипучая фармацевтическая композиция получается путем сухого смешения компонентов, после чего путем прямого прессования изготавливаются таблетки.

Недостатком данной шипучей композиции является высокое содержание натрия - 21,3 ммоль Na в каждой таблетке, что для дневной дозы из 4 таблеток будет составлять 85,2 ммоль Na. Кроме того, не подтверждена стабильность активного компонента в подготовленном водном растворе в отношении продукта гидролитического распада метамизола - примеси С (4-метиламиноантипирин/МАО), продукта гидролиза метамизола натрия.

Целью представленного изобретения является создание шипучей композиции и описание способа ее приготовления, который позволит получить устойчивую шипучую фармацевтическую форму с низким содержанием натрия, водный раствор которой обладает хорошими органолептическими свойствами и высокой чистотой в плане содержания примеси С (4-метиламиноантипирин/МАО), продукта гидролиза метамизола натрия.

Сущность изобретения

Согласно изобретению шипучая композиция содержит метамизол натрия моногидрат и шипучую смесь, включающую в себя безводный карбонат натрия и безводную лимонную кислоту, а также вспомогательные вещества: безводный цитрат магния, сахарозу для изготовления таблеток путем прямого прессования, безводный коллоидный диоксид кремния, цикламат натрия, сахарин натрия и вкусовую добавку. Компоненты шипучей композиции имеют следующие количественные пропорции в % веса: метами-

зол натрия моногидрат от 29,41 до 33,33, безводный карбонат натрия от 8,47 до 9,6, безводная лимонная кислота от 11,76 до 13,33, безводный цитрат магния от 3,33 до 5,88, сахароза для изготавливаемых методом прямого прессования таблеток от 35,60 до 38,47, безводный коллоидный диоксид кремния от 0,27 до 0,41, цикламат натрия от 2,35 до 2,67, сахарин натрия от 0,20 до 0,29, вкусовая добавка от 1,67 до 2,94,

Согласно изобретению, шипучая композиция имеет форму порошка или гранул, а порции для однократного употребления могут быть расфасованы в саше. Она растворяется в воде менее чем за 2 мин без размешивания, образуя готовый к употреблению прозрачный раствор с показателем pH 5,8-6,2,

В отличие от шипучих таблеток, для которых процессы шипучей реакции и растворения компонентов происходят одновременно, согласно изобретению для данной шипучей композиции, которая имеет низкое содержание шипучей пары, первым наблюдается процесс растворения ее компонентов в воде, а после этого - шипучая реакция между безводной лимонной кислотой и безводным карбонатом натрия.

Согласно свойствам изобретения сахароза для изготавливаемых методом прямого прессования таблеток является разжижителем и подсластителем в шипучей композиции с метамизолом натрия моногидратом, но она также представляет собой и солюбилизующий компонент, имеющий показатель растворимости в воде, сопоставимый с остальными компонентами шипучей композиции.

Согласно изобретению порошкообразная шипучая смесь готовится путем смешивания заранее взвешенных объемов метамизола натрия моногидрата, сахарозы, безводного карбоната натрия и безводного коллоидного диоксида кремния. Смесь гомогенизируется на протяжении 30 мин. Безводная лимонная кислота и другие составные вещества композиции добавляются к гомогенизированной смеси. Смесь просеивается через сито и расфасовывается в трехслойные пакетики.

Согласно изобретению для получения шипучей композиции, при объемном весе метамизола натрия моногидрата менее 0,300 г/мл, применяется метод сухого гранулирования активного компонента метамизола натрия моногидрата в смеси с безводным карбонатом натрия и частью объема безводного коллоидного диоксида кремния, Сухая смесь подается на грануляцию в "Роликовый компактор". Полученные гранулы смешиваются с остальными компонентами шипучей композиции. Окончательная смесь расфасовывается в трехслойные саше.

Согласно изобретению преимуществом данной шипучей композиции и способа ее приготовления является то, что получаемая шипучая форма лекарственного препарата имеет низкое содержание натрия, устойчива при хранении, имеет высокий показатель растворимости в воде без необходимости размешивания, а приготовленный водный раствор также имеет хорошие органолептические свойства и обладает высокой степенью чистоты в плане содержания примеси С (4-метиламиноантипирин/МАО), продукта гидролиза метамизола натрия.

Примеры

Изобретение далее иллюстрируется примерами, не ограничивающими его объем.

Пример 1. Для получения объема шипучего порошка в саше, содержащем 500 мг метамизола натрия моногидрата, были использованы следующие компоненты:

Название компонента	мг на пакетик	%
Метамизол натрия моногидрат	500	29,41
Безводная лимонная кислота	200,0	11,76
Безводный карбонат натрия	144,0	8,47
Прессованный сахар*	654,0	38,47
Безводный цитрат магния	100,0	5,88
Цикламат натрия	40,0	2,35
Сахарин натрия	5,0	0,29
Порошкообразная вкусовая добавка «лимон»	50,0	2,94
Aerosil® 200**	7,0	0,41
Суммарно	1700	100,0

* Прессованный сахар на 98% состоит из сахарозы, подходящей для изготавливаемых методом прямого прессования таблеток, заранее высушивался при 105°C на протяжении 4 ч.

** Aerosil® 200 является названием продукта Дегусса ГмбХ и представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния.

Для получения шипучего порошка 0,500 кг метамизола натрия моногидрата, 0,654 кг сахарозы (прессованного сахара), 0,144 кг безводного карбоната натрия и 0,007 кг безводного Aerosil® 200 смешиваются в подходящем смесителе на протяжении 30 мин. К полученной смеси добавляется 0,200 кг безводной лимонной кислоты и оставшиеся компоненты лекарственной формы. Смесь гомогенизируется на протяжении 15 мин и затем просеивается через сито с 1,25 мм ячейками. Окончательная смесь расфасовывается в трехслойные пакетики при помощи упаковочной машины в среднем по 1,7 г дозированной смеси на пакетик.

Устойчивость шипучего порошка, описанного в примере 1. была исследована в следующих условиях: 25±2°C и относительная влажность воздуха 60±5% на протяжении 24 месяцев. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Испытания	Первичный анализ	Испытание спустя 3 месяца	Испытание спустя 6 месяцев	Испытание спустя 9 месяцев	Испытание спустя 12 месяцев	Испытание спустя 18 месяцев	Испытание спустя 24 месяца
Внешний вид	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие
Характерные черты метамизола натрия	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие
Масса содержимого пакетика, г	1,718	1,718	1,720	1,721	1,721	1,721	1,722
pH раствора	5,94	5,93	5,95	5,94	5,96	5,94	5,95
Содержание схожих веществ, %							
- Примесь С	0,46	0,52	0,57	0,59	0,62	0,64	0,64
- Другая единичная примесь	0,040	0,040	0,040	0,041	0,042	0,042	0,042
- Все примеси	0,500	0,560	0,610	0,631	0,662	0,682	0,682
Содержание метамизола натрия, мг	496,4	496,3	496,1	495,8	495,8	495,6	495,2
Микробиологическая чистота:							
Общее количество аэробных микроорганизмов (ОКАМ), КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ОКДПГ), КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Кишечная палочка, КОЕ/г	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Пример 2. Для получения объема шипучего порошка в пакетике, содержащего 1000 мг метамизола натрия моногидрата, были использованы следующие компоненты:

Название компонента	мг на пакетик	%
Метамизол натрия моногидрат	1000	33,33
Безводная лимонная кислота	400,0	13,33
Безводный карбонат натрия	288,0	9,60
Прессованный сахар*	1068,0	35,60
Безводный цитрат магния	100,0	3,33
Цикламат натрия	80,0	2,67
Сахарин натрия	6,0	0,20
Порошкообразная вкусовая добавка «лимон»	50,0	1,67
Aerosil® 200**	8,0	0,27
Суммарно	3000	100,0

* Прессованный сахар на 98% состоит из сахарозы, подходящей для изготавливаемых методом прямого прессования таблеток, заранее высушивался при 105°C на протяжении 4 ч.

** Aerosil® 200 является названием продукта Дегусса ГмбХ и представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния.

Шипучий порошок приготавливается способом, описанным в примере 1. Результаты исследований устойчивости лекарственной формы, полученной в соответствии с примером 2, приведены в табл. 2. Условия наблюдения следующие: 25±2°C, 60± 5% ОВ на протяжении 24 месяцев.

Таблица 2

Испытания	Первичный анализ	Испытание спустя 3 месяца	Испытание спустя 6 месяцев	Испытание спустя 9 месяцев	Испытание спустя 12 месяцев	Испытание спустя 18 месяцев	Испытание спустя 24 месяца
Внешний вид	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие
Характерные черты метамизола натрия	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие
Масса содержимого пакетика, г	3,019	3,020	3,020	3,021	3,022	3,022	3,023
pH раствора	5,86	5,88	5,88	5,89	5,91	5,91	5,92
Содержание схожих веществ, %							
- Примесь С	0,51	0,52	0,56	0,58	0,61	0,63	0,66
- Другая единичная примесь	0,041	0,040	0,041	0,042	0,042	0,043	0,043
- Все примеси	0,551	0,560	0,601	0,622	0,652	0,673	0,703
Содержание метамизола натрия, мг	1008,3	1008,1	1007,8	1007,8	1007,6	1007,4	1007,3
Микробиологическая чистота:							
Общее количество аэробных микроорганизмов (ОКАМ), КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ОКДПГ), КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Кишечная палочка, КОЕ/г	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Пример 3. Для получения объема шипучих гранул в пакетике, содержащего 500 мг метамизола натрия моногидрата, были использованы следующие компоненты:

Название компонента	мг на пакетик	% веса
Метамизол натрия моногидрат с объемным весом менее 0,300 г/мл	500	29,41
Безводная лимонная кислота	200,0	11,76
Безводный карбонат натрия	144,0	8,47
Прессованный сахар*	654,0	38,47
Безводный цитрат магния	100,0	5,88
Циклакат натрия	40,0	2,35
Сахарин натрия	5,0	0,29
Порошкообразная вкусовая добавка «лимон»	50,0	2,94
Aerosil® 200**	7,0	0,41
Суммарно	1700	100,0

* Прессованный сахар на 98% состоит из сахарозы, подходящей для изготавливаемых методом прямого прессования таблеток, заранее высушивался при 105°C на протяжении 4 ч.

** 200 является названием продукта Дегусса ГмбХ и представляет собой безводный коллоидный диоксид кремния.

Для получения сухих гранул метамизола натрия моногидрата используется роликовый компактор. Метамизол натрия моногидрат, безводный карбонат натрия и 57,14% от общего объема Aerosil 200 смешиваются в подходящем смесителе на протяжении 15 мин. Сухая смесь подается на грануляцию в роликовый компактор типа RC 100x30 PHARMA со следующими установленными оптимальными параметрами:

- винтовой питатель - 25 об/мин;
- скорость вращения вала - 9 об/мин;
- гидравлическое давление - 60 бар;
- размер отверстия сита - 1,25 мм.

Полученные гранулы, прессованный сахар, оставшийся объем Aerosil 200 и другие компоненты лекарственной формы смешиваются в последнем смесителе на протяжении 20 мин. Окончательная смесь расфасовывается в трехслойные пакетики при помощи упаковочной машины в среднем по 1,7 г на пакетик.

Результаты исследований устойчивости лекарственной формы, полученной в соответствии с примером 3, приведены в табл. 3. Условия наблюдения следующие: 25±2°C, 60±5% ОВ на протяжении 24 месяцев.

Таблица 3

Испытания	Первичный анализ	Испытание спустя 3 месяца	Испытание спустя 6 месяцев	Испытание спустя 9 месяцев	Испытание спустя 12 месяцев	Испытание спустя 18 месяцев	Испытание спустя 24 месяца
Внешний вид	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие
Характерные черты метамизола натрия	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие	Соответствие
Масса содержимого пакетика, г	1,716	1,717	1,722	1,722	1,723	1,723	1,724
pH раствора	5,88	5,88	5,89	5,90	5,89	5,90	5,90
Содержание схожих веществ, %							
- Примесь С	0,49	0,54	0,59	0,62	0,65	0,67	0,68
- Другая единичная примесь	0,039	0,043	0,045	0,045	0,046	0,048	0,048
- Все примеси	0,529	0,583	0,635	0,665	0,696	0,718	0,728
Содержание метамизола натрия, мг	502,3	501,8	501,6	501,6	501,4	501,2	501,2
Микробиологическая чистота:							
Общее количество аэробных микроорганизмов (ОКАМ), КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ОКДПГ), КОЕ/г	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Кишечная палочка, КОЕ/г	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Пример 4. Результаты испытаний на растворимость и оценка приготовленного раствора шипучей композиции, описанной в примере 3.

Содержимое каждого пакетика-образца растворяется в 150 мл воды при одинаковых условиях и температуре 20°C. Результаты испытания представлены в табл. 4.

Таблица 4

Испытываемые параметры	Предел	Результаты испытания
Время растворения в 100 мл воды при температуре 20 °C	не более 5 мин	1,5 мин
Внешний вид раствора	от прозрачного до перламутрового	прозрачный раствор, без осадка
pH раствора	от 5,3 до 6,5	5,84
Органолептические свойства раствора	приятный вкус без выраженного сладкого или горького оттенка	приятный лимонный вкус без выраженного сладкого или горького оттенка

Пример 5. Анализ раствора для перорального применения, полученного после растворения содержимого одного пакетика с шипучим порошком, содержащим 500 мг метамизола натрия моногидрата, приведен в примере 1.

Для оценки соответствия приготовленного перорального раствора, полученного после растворения содержимого одного пакетика в определенном объеме воды, в плане заявленного содержания метамизола натрия моногидрата на одну порцию - 500 мг, полученный раствор был проанализирован на предмет содержания активного компонента и примесей по прошествии определенных интервалов времени с момента растворения.

Хотя приготовленный раствор предназначен для незамедлительного перорального применения, его анализ проводился в интервалах времени 0, 10 и 15 мин с целью оценки чистоты раствора, а именно - содержания метамизола натрия моногидрата, продуктов его гидролиза и других примесей.

Содержимое пакетика-образца растворяется в 150 мл воды при одинаковых условиях и температуре 20°C. На протяжении 15 мин поддерживается постоянная температура и через определенные интервалы времени отбираются образцы на анализ.

Каждый образец проверяется три раза. Результаты анализа приведены в табл. 5.

Таблица 5

Анализ раствора, полученного после растворения
содержимого одного пакетика с продуктом

Время, мин	<i>Шипучий порошок, содержащий 500 мг метамизола натрия моногидрата</i>			
	Метамизол натрия моногидрат, %	Примесь С (МАО), %	Другая единичная примесь, %	Все примеси %
0	100,24	0,52	0,04	0,56
10	97,83	1,88	0,11	1,99
15	96,76	2,87	0,14	3,01

Результаты показывают, что согласно изобретению на протяжении 15 мин сохраняется чистота приготовленного водного раствора с шипучим порошком, содержащим 500 мг метамизола натрия моногидрата, в плане заявленного содержания активного вещества (метамизола натрия моногидрата) в продукте - $100 \pm 5\%$.

Объем примеси С (4-метиламиноантипирин/МАО) в растворе по прошествии 10 мин составляет около 2%, что соответствует значению, установленному для жидких лекарственных форм с метамизолом натрия моногидратом.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что согласно изобретению растворы пригодны для перорального применения в течение 10 мин после растворения шипучей композиции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Шипучая фармацевтическая композиция, содержащая метамизол натрия моногидрат и шипучую смесь, включающая карбонат натрия, лимонную кислоту и вспомогательные вещества: сахарин натрия, цикламат натрия и вкусовую добавку, отличается тем, что карбонат натрия и лимонная кислота являются безводными, композиция дополнительно содержит безводный цитрат магния, сахарозу для изготовления таблеток путем прямого прессования, безводный коллоидный диоксид кремния, количественные пропорции компонентов в % веса следующие: метамизол натрия моногидрат от 29,41 до 33,33, безводный карбонат натрия от 8,47 до 9,6, безводная лимонная кислота от 11,76 до 13,33, безводный цитрат магния от 3,33 до 5,88, сахароза для изготавливаемых методом прямого прессования таблеток от 35,60 до 38,47, безводный коллоидный диоксид кремния от 0,27 до 0,41, цикламат натрия от 2,35 до 2,67, сахарин натрия от 0,20 до 0,29 и вкусовая добавка от 1,67 до 2,94.

2. Шипучая композиция, содержащая метамизол натрия моногидрат, по п.1, отличающаяся тем, что имеет форму шипучего порошка.

3. Шипучая композиция, содержащая метамизол натрия моногидрат, по п.1, отличающаяся тем, что имеет форму шипучих гранул.

4. Способ изготовления шипучей композиции по пп.1-3, отличающийся тем, что метамизол натрия моногидрат смешивают с безводным карбонатом натрия и частью безводного коллоидного диоксида кремния, затем сухую смесь гранулируют в роликовом компакторе, полученные гранулы смешивают с безводной лимонной кислотой, безводным цитратом магния, цикламатом натрия, вкусовой добавкой и оставшимся объемом безводного коллоидного диоксида кремния, после чего гранулированную смесь просеивают.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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