



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27226 (13) C2

(51) 6 C07D271/04, A61K31/41, C08B37/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕННЯ N-ЕТОКСИКАРБОНІЛЗМОРФОЛІНОСІДНОНІМІНУ АБО ЙОГО СОЛІ З ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ АБО ЙОГО ПОХІДНИМ, ЩО МАЄ АНТИШЕМІЧНИЙ ЕФЕКТ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ**

(20) 93111500, 25.02.93

(21) 5010581/SU

(24) 15.08.2000

(22) 28.03.1991

(86) РСТ/HU91/00012 (28.03.1991)

(31) 1868/90, 1868/90

(32) 28.03.1990, 28.03.1990

(33) HU

(46) 15.08.2000, Бюл. № 3, 2000 р.

(72) Вікмон Марія (HU), Сейтлі Йожеф (HU), Гаал Йожеф (HU), ХЕРМЕЦ Іштван (HU), ХОРВАТ Агнеш (HU), Мармароші Каталін (HU), Хорват Габор (HU), Мункачі Ірейн (HU)

(73) ТЕРЕЙБЛ ІНДАСТРІЗ С А (FR)

(56) 1. ЕР, заявка, 0153999, кл. C08B 37/10, 1985.

2. ЕР, заявка, 0127468, кл. A61K 31/535, 1984.

(57) 1. Комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным, обладающий антиишемическим эффектом пролонгированного действия.

2. Комплекс включения по п. 1, отличающийся тем, что циклодекстрин представляет собой гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрин.

3. Комплекс включения по п. 1, отличающийся тем, что он содержит 1 - 40 молей, преимущественно 2 - 4 моля, гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрина на 1 моль N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина.

4. Комплекс включения по п. 1, отличающийся тем, что циклодекстрин представляет собой гидроксипропил-β-циклодекстрин.

5. Комплекс включения по п. 1, отличающийся тем, что циклодекстрин представляет собой β- или γ-циклодекстрин.

6. Способ получения комплекса включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным, отличающийся тем, что проводят взаимодействие N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным в водном растворе и, при желании, выделение комплекса из раствора путем удаления воды или проводят энергичное размалывание смеси N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что в качестве производного циклодекстрина используют гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, либо β- или γ-циклодекстрин

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют воду и/или смешивающиеся с водой органические растворители

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что в качестве смешивающихся с водой органических растворителей используют алканола C<sub>1-3</sub>, преимущественно этанол

10. Способ по п. 6, отличающийся тем, что комплекс выделяют из раствора путем лиофилизации, сушки с распылением или вакуумной сушки

11. Фармацевтическая композиция для лечения ишемической болезни сердца, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемые адъюванты, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным в эффективном количестве.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что в качестве циклодекстрина или его производного она содержит соединения, выбранные из ряда: гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, либо β- или γ-циклодекстрин.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11 или 12, отличающаяся тем, что она выполнена в виде таблеток или микрокапсул, предназначенных для перорального приема один раз в сутки.

14. Способ получения фармацевтической композиции путем смешения эффективного количества активного ингредиента и фармацевтически приемлемых адъювантов, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным в эффективном количестве

15. Способ лечения ишемической болезни сердца, отличающийся тем, что пациенту назначают эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли

(19) UA (11) 27226 (13) C2

с циклодекстрином или его производным в сочетании с фармацевтически приемлемыми адъювантами.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию в виде таблеток или микрокапсул назначают пациенту перорально один раз в сутки.

Приоритет по признакам:

28.03.90 – признаки, касающиеся комплекса включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли и гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрина, способа получения этого комплекса

включения, фармацевтической композиции, включающей указанный комплекс, способа ее получения и способа лечения с использованием указанного комплекса;

27.06.90 – признаки, касающиеся комплекса включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином, способа получения этого комплекса включения, фармацевтической композиции, включающей указанный комплекс, способа ее получения и способа лечения с использованием указанного комплекса.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к комплексам включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина (Молсидомин) или его солей с гептакис-2, 6-О-диметил-β-циклодекстрином (Димеб), гидроксипропил-β-циклодекстрином или с β- или γ-циклодекстрином, к способу их получения, а также к содержащим их фармацевтическим композициям.

Молсидомин является соединением, обладающим антиангинальным и антиишемическим действием, которое широко применяется для предупреждения и лечения стенокардии. Его преимущество по сравнению с органическими нитратами заключается в большей продолжительности действия и в меньших побочных эффектах, вследствие чего он не вызывает привыкания и редко – головные боли, причем менее сильные. Явно выражено также его действие против аритмии, фибриллолиза, агрегирования тромбоцитов, а также способность понижать кровяное давление.

Молсидомин поступает на рынок в виде таблеток, содержащих 2, 4 (препарат обычный) и 8 мг (препарат замедленного действия) активного ингредиента под названием Корватон (*Cassella, Riedel*), Мориал (*Takeda Ltd.*). Композиция замедленного действия – это композиция, в которой активный ингредиент содержится в микрокапсулах, с особым воском в отношении 1:4, которые обеспечивают эффективную концентрацию в плазме крови в продолжение 12 часов.

Молсидомин относительно хорошо растворяется в воде (18 мг/мл при 25° С), устойчив в воде при pH 5-7. Очевидно, что лимитирующей стадией ресорбции его из желудка и кишечного тракта не является растворимость. Препараты для перорального применения, в которых содержится 2 мг активного ингредиента, эффективны в течение 3-5 часов. Максимальный уровень содержания в крови может быть достигнут в течение 1/2-1 часа. Он прекрасно поглощается вдоль всего GI-тракта, его биодоступность удовлетворительна. Наибольшие преимущества обеспечивают, в случае препаратов, предупреждающих стенокардию, формулы с контролируемым выделением активного ингредиента. Это обеспечивает длительную и контролируемую ресорбцию медикамента и поддержание в течение длительного периода времени терапевтически эффективного содержания в плазме крови. Побочные эффекты можно в значительной степени снизить за счет исключения слишком высокого токсичного уровня содержания в плазме крови.

Особенно перспективны трансдермальные

формы с контролируемым выделением активного агента.

Ресорбция активного ингредиента через кожу зависит от его физико-химических свойств и от растворимости липоидов, и главным образом – от используемой формулы.

Сам Молсидомин ресорбируется через кожу медленно и в малой степени, его биосовместимость всего 4%, в связи с чем применяются добавки, способствующие ресорбции.

Прототип заявляемого технического решения описан в ЕР заявке 0127468, кл. А 61 К 31/535, 1984.

В этой заявке описан препарат для введения через кожу, обладающий прекрасной ресорбцией Молсидомина, в состав которого входит специальная способствующая проникновению добавка, состоящая из двух компонентов – смесь пропиленгликоля, содержащая 10% олеиновой кислоты.

Возможен следующий механизм такой выдающейся биосовместимости, равной 95%: компонент олеиновой кислоты изменяет проницаемость защитного слоя кожи (*stratum corneum*) за счет растворения его барьерных липоидных компонентов. Таким образом, Молсидомин отлично ресорбируется через видоизмененный слой кожи.

Утверждалось, что ресорбция Молсидомина и пропиленгликоля происходит в одинаковой примерно степени и, соответственно, в аналогичных количествах, что означает, что может ресорбироваться только Молсидомин, растворенный в пропиленгликоле.

Задача, решаемая настоящим изобретением, состоит в том, чтобы замедлить эффект Молсидомина или его солей.

Обнаружено, что эффект Молсидомина или его солей можно замедлить за счет образования его комплекса с гептакис-2,6-О-диметил-β-циклодекстрином, гидроксипропил-β-циклодекстрином или с β- или γ-циклодекстрином.

Указанная задача решается благодаря комплексу включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным, обладающим антиишемическим эффектом пролонгированного действия.

В качестве циклодекстрина комплекс включения содержит гептакис- 2,6-О-диметил- β- циклодекстрин.

Комплекс включения содержит 1 – 40 молей, преимущественно 2 – 4 моля, гептакис- 2,6-О-диметил- β- циклодекстрина на 1 моль N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина.

Кроме того, в качестве циклодекстрина комплекс включения содержит гидроксипропил-β-циклодекстрин.

Указанная задача решается также тем, что в качестве циклодекстрина комплекс включения содержит β- или γ-циклодекстрин.

Указанная задача решается также благодаря способу получения комплекса включения N-этоксикарбонил-3-морфолино-сиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными, согласно которому проводят взаимодействие N-этоксикарбонил-3-морфолино-сиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными, в среде растворителя и, при желании, выделение комплекса из раствора путем удаления воды или проводят энергичное размалывание смеси N-этоксикарбонил-3-морфолино-сиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными.

Кроме того, в качестве производного циклодекстрина используют гептакис-2,6-О-диметил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, либо β- или γ-циклодекстрин.

В качестве растворителя используют воду и/или смешивающиеся с водой органические растворители.

Указанная задача решается также благодаря тому, что в качестве смешивающихся с водой органических растворителей используют алканола C<sub>1-3</sub>, преимущественно этанол.

Для решения указанной задачи комплекс выделяют из раствора путем лиофилизации, сушки с распылением или вакуумной сушки.

Для решения указанной задачи предложена фармацевтическая композиция для лечения ИБС (ишемической болезни сердца), содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемые адъюванты, которая, согласно изобретению, в качестве активного ингредиента содержит комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолино-сиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными в эффективном количестве.

В качестве циклодекстрина или его производного композиция содержит соединения, выбранные из ряда: гептакис-2,6-О-диметил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, либо β- или γ-циклодекстрин.

Кроме того, фармацевтическая композиция выполнена в виде таблеток или микрокапсул, предназначенных для перорального приема один раз в сутки.

Указанная задача решается также благодаря тому, что в способе получения фармацевтической композиции путем смешения эффективного количества активного ингредиента и фармацевтически приемлемых адъювантов, согласно изобретению, в качестве активного ингредиента используют комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолино-сиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными в эффективном количестве.

Указанная задача решается также благодаря способу лечения ИБС, согласно которому пациенту назначают эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолино-сиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными в сочетании с фармацевтичес-

ки приемлемыми адъювантами.

Фармацевтическую композицию в виде таблеток или микрокапсул назначают пациенту перорально один раз в сутки.

Комплексы согласно данному изобретению могут быть получены также путем энергичного размалывания (механического активирования) компонентов, что описывает и на что содержится ссылка в патенте Венгрии Т 52 366.

Комплексы согласно данному изобретению могут быть использованы в терапии в виде, например, таблеток, пилюль, микрокапсул, мазей, инъекций, капель, вливаний, предпочтительно в виде таблеток или микрокапсул, предназначенных для приема один раз в день.

Дозы, в которых употребляются комплексы согласно данному изобретению, могут меняться в зависимости от возраста, веса тела и состояния субъекта, способа употребления, количества приемов и т.п., но составляют от 6 до 800 мг в день, предпочтительно 10-400 мг в день.

Эффект замедленного выделения преобладает, в частности в случае применения фармацевтической композиции в виде таблеток, по одной в день, микрокапсул и мазей, особенно подходящих, соответственно, для введения через кожу. Фармацевтические композиции согласно данному изобретению изготавливают обычным способом. В качестве адъювантов и носителей используют вещества, обычно применяемые в области фармакологии.

Иллюстрацией взаимодействия комплекса в растворе может служить тест на проникновение через мембрану.

Использовали целлофановую мембрану visking-типа (средний диаметр пор 24 Å). Водные растворы Молсидомина концентрацией 1 и 2 мг/мл поместили в донорскую ячейку, тогда как в приемном отделении ячейки с проницаемой мембраной находилась дистиллированная вода. Растворы перемешивали с помощью магнитной мешалки, температура их поддерживалась на уровне 37 ± 1°С. Через соответствующие интервалы времени из растворов в приемнике пипеткой отбирали пробы и измеряли концентрацию растворов в приемнике с помощью УФ-спектрофотометрии. Тест повторили в присутствии различных циклодекстринов, при различных концентрациях в донорском отделении.

В Таблице 1 перечислены периоды времени, необходимые для диффузии 50% Молсидомина (Т 50%).

Таблица 1. Полупериод диффузии (Т 50%) Молсидомина в присутствии циклодекстринов Т 50% (час.)

Молсидомин без добавок		1,0
+βCD	20 мг/мл	1,5
+DIMEB	25 мг/мл	1,3
	50 мг/мл	1,8
	100 мг/мл	2,4
+HPβCD	50 мг/мл	1,5
	100 мг/мл	2,0
	100 мг/мл	2,0

Скорость проникновения Молсидомина может быть в значительной степени снижена, что указывает на наличие значительного взаимодействия между Молсидомин и исследуемыми циклодекстринами

Только свободное (не в виде комплексов) лекарство может свободно проникать через использованную мембрану. Концентрация свободного лекарства зависит от величины константы устойчивости комплекса

Чем меньше константа устойчивости, тем выше концентрация свободного лекарства, при которой возможно проникновение через мембрану. Напротив, в случае, когда комплекс очень устойчив или концентрация циклодекстрина достаточно высока (он присутствует в большом избытке), равновесие диссоциации комплекса сдвигается в сторону комплексообразования, и диффузия в значительной степени затрудняется

Полученные результаты обеспечивают принцип контроля (поддержания, изменения) профиля высвобождения Молсидомина через полимер, образующий полупроницаемую мембрану, через образование комплексов с декстрином, согласно данному изобретению

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение, но изобретение ими не ограничивается

#### ПРИМЕРЫ

1 Комплекс Молсидомин-Димеб, полученный в результате лиофилизации

Растворили в 100 мл дистиллированной воды 7 г Димеба (5 молей, содержание влаги 2%), а затем в полученном растворе растворили 0,4 г Молсидомина. Заморозили полученный гомогенный раствор и подвергли его дегидратации путем лиофилизации, чтобы по ходу процесса раствор подвергался как можно более слабому воздействию света. Целесообразно заворачивать реактор в черную бумагу, пока продолжается растворение. Полученный продукт представляет собой светлый рыхлый порошок, содержание активного ингредиента, по данным спектрофотометрии, составляет  $5 \pm 0,4\%$ , соответствует молярному отношению Молсидомин Димеб около 1:3

Тест, показывающий факт комплексообразования. Кривые дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) показали характерные различия между физической смесью и лиофилизированным комплексом с Димебом. Ход кривых ДСК механической смеси и комплекса различен в случае смеси острый эндотермический пик при  $140-142^\circ\text{C}$  отвечает плавлению Молсидомина, тогда как на кривой комплекса в этом температурном интервале имеется острый экзотермический пик. Этот последний можно объяснить химическим разложением комплекса при нагревании

#### Рентгеновская дифрактометрия

Дифрактограмма комплекса выявила аморфную структуру комплекса, несмотря на то, что оба исходных вещества обладают кристаллической структурой. Следовательно, результатом образования комплекса включения может быть новый тип структуры твердого состояния

Исследования С<sup>13</sup>-ЯМР доказали, что этокси-карбонильная часть молекулы Молсидомина располагается внутри пустоты молекулы Димеба

Этот факт иллюстрируется значениями хими-

ческих сдвигов ( $\delta$ ), поскольку величина химического сдвига указывает на то, каким образом происходит внедрение в растворе. Наибольшие сдвиги относятся к части молекулы-"гостя", которая входит в пустоту молекулы циклодекстрина

Для этоксикарбонильной части можно измерить величину  $\delta = -2,2 \pm 1,3$  ppm, тогда как для морфолиновой части молекулы-"гостя" химические сдвиги практически нельзя зарегистрировать

#### 2 Получение комплекса Молсидомин-Димеб путем сушки с распылением

Растворили 14 г Димеба (10 ммоль, влажность 2%) и 1,2 г Молсидомина (5 ммоль) в 180 мл дистиллированной воды при ультразвуковом перемешивании. Полученный гомогенный раствор подвергли сушке с распылением, температура подаваемого воздуха составляла  $125^\circ\text{C}$ , а выходящего  $92^\circ\text{C}$ . В процессе обработки и раствор, и сосуд, в котором содержался продукт, соответственно, защищали от света и непрерывно перемешивали. Выход 10 г

Полученный продукт представлял собой рыхлый белый порошок с содержанием активного ингредиента, по данным спектрофотометрии, около  $7,8 \pm 0,2\%$ , что соответствует молярному отношению приблизительно 1:2. Кривые термического анализа (ДСК) продукта, полученного сушкой с распылением, и его дифрактограммы идентичны снятым с комплекса, полученного в результате лиофилизации

#### 3 Получение комплекса Молсидомин- $\beta$ -CD смешиванием

Гомогенизировали 6,6 г  $\beta$ -циклодекстрина (5 ммоль, содержание влаги 14%) и 0,6 г (2,5 ммоль) Молсидомина во фрикционной мельнице, защищенной, по возможности, от света. Добавили 5 мл 50% этилового спирта и перемешивали тяжелую суспензию еще в течение 30 минут. После того как распределили продукт, отличающийся тяжелой маслянистостью и пастообразной консистенцией, на предметном стекле, его высушили до постоянного веса в эксикаторе в присутствии пятиоксида фосфора

Полученный продукт превратили в порошок, содержание в нем активного ингредиента составляло  $9 \pm 0,5\%$  (по данным спектрофотометрии), что соответствует молярному отношению около 1:2. Кривые ДСК Молсидомина, его механической смеси и комплекса, образуемого им с  $\beta$ -CD, значительно различались. Эндотермический пик при  $140-142^\circ\text{C}$  на кривой ДСК полностью исчезал в случае комплексов с  $\beta$ -CD, полученных как смешиванием, так и лиофилизацией. Это указывает на то, что Молсидомин связан в комплекс, и в интервале температур  $130-160^\circ\text{C}$  даже при 50-кратном увеличении на кривой не обнаруживался эндотермический пик плавления - в случае комплекса, полученного в результате лиофилизации

При снятии кривой ДСК в атмосфере аргона разложение Молсидомина при нагревании заметно подавляется, что позволяет количественно оценить содержание Молсидомина в свободном виде и в составе комплекса на основании сравнения областей кривых вблизи пика плавления

Плавление чистого Молсидомина соответствует изменению энтальпии  $\Delta H = 140$  мДж/мг

В случае замороженного и высушенного ком-

плекса оказалось, что комплексуется полностью весь Молсидомин, а в случае комплекса, полученного смешиванием, - менее 10%

**4 Получение комплекса Молсидомин-HP-βCD в результате лиофилизации** Растворили 13 г HP-β-CD (0,01 моль) ( $CS = 2,7$ , где CS означает среднюю степень замещения в расчете на молекулу циклодекстрина) в 100 мл дистиллированной воды. Добавили 0,7 г Молсидомина, растворение интенсифицировали перемешиванием, раствор был защищен от воздействия света. Из полученного гомогенного раствора удалили воду теми же методами, что и в предыдущих примерах. Продукт представлял собой белый рыхлый порошок, содержание Молсидомина, определенное методом спектрофотометрии, составляло  $5 \pm 0,2\%$ , что соответствует молярному отношению Молсидомин-HP-βCD приблизительно 1:3

**5 Получение гранул комплекса Молсидомин-β-CD смешиванием**

Смешали в ступке 1 г (4,1 ммоль) Молсидомина и 11 г β-CD (8,3 ммоль, влажность 14%), добавили 4 мл 30%-го этилового спирта, растирали плотную суспензию в течение 30 минут. Полученный продукт, имевший пастообразную консистенцию, размазали на подносе и сушили при 40°С в течение двух часов. Затем полусухой продукт протерли через сито (размер пор 1 мм). Полученные гранулы высушили при 60°С до постоянного веса и повторно просеяли через сито, получив в результате гранулы желаемого размера.

Содержание активного ингредиента составило  $10 \pm 0,5\%$ , по данным УФ-спектрофотометрии, что приблизительно соответствует величине молярного отношения Молсидомин-β-CD 1:2

Полученные гранулы отличались соответствующей текучестью, низким содержанием порошка, и их можно применять для изготовления сердцевин таблеток, в которой содержится медикамент в желаемой дозировке, способом прямого прессования или для изготовления форм постоянного высвобождения путем прямого прессования с полимерными компонентами, из которых образуется матрица, или для получения пилюль с пленочным покрытием в псевдооживленном слое, где покрытие играет роль полупроницаемой мембраны в процессе растворения. Сердцевин таблеток, полученные простейшей технологией прямого пре-

ссования, можно использовать для изготовления дозированных форм контролируемого замедленного выделения путем нанесения на них покрытия из полимера или из смеси полимеров, известных в данной области.

**Тест на проникновение через мембрану**

С использованием описанной выше ячейки с полупроницаемой мембраной исследовали

**профиль диализа гранул Молсидомин-β-CD**

В эксперименте использовали Молсидомин с концентрацией 1 мг/мл и эквивалентное количество гранул комплекса.

В Таблице 2 приведены измеренные концентрации Молсидомина в приемной ячейке через различные интервалы времени.

Таблица 2 Концентрация Молсидомина в приемной ячейке

100% диффузия соответствовала концентрации Молсидомина в

приемной ячейке 0,33 мг/мл

**6 Таблетки Молсидомина с содержанием активного ингредиента 2 мг на таблетку**

Композиция

40 мг комплекса Молсидомин-Димеб с содержанием активного ингредиента 5%, полученного по методике Примера 1

40 мг кукурузного крахмала

78 мг молочного сахара

2 мг стеарата магния

Общий вес таблетки 160 мг

**7 Приготовление мази для использования через кожу, в состав которой входит в качестве агента 10 мг Молсидомина и 2 г геля**

Растворили 2 г комплекса Молсидомин-Димеб (содержание активного ингредиента 5%) в 20 мл дистиллированной воды. К раствору при интенсивном перемешивании добавили 50 мг KLUCEL-HF (гидроксипропилцеллюлоза). При этом получается вязкий раствор с трудом перемешиваемый, который выдерживают при комнатной температуре в течение 1 дня, защищая от действия света. В результате получается прозрачная мазь, в которой содержится 10 мг Молсидомина.

**8 Формы незамедленного высвобождения**

а)

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	100 мг	50	150	300	200	250
Гликолят натрия-крахмал	10 мг	10	15	20	20	20
Сахароза	90 мг	125	133	140	13	145
Кукурузный крахмал	5 мг	5	7	12	10	12
Глюкоза	14 мг	29	20	14	21	23
Диоксид кремния	8 мг	8	12	10	10	11
Стеарт магния	3 мг	3	3	4	4	4
На одну таблетку, ВСЕГО	230 мг	230	340	500	400	465

б)

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	50 мг	100	150	200	250	300
Диоксид кремния	0,1	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5
Этилцеллюлоза 20 с P <sub>2</sub>	1,5	3	4	5	5	5
Кукурузный крахмал	45	60	65	70	70	70
Стеарат магния	1	2	3	4	4	5
Поливидон	4	6	7	8	8	8

Тальк	3	5	7	8	8	8
Лактоза	125,4	123,8	133,7	104,6	104,6	103,5
На одну таблетку, ВСЕГО:	230 мг	300	370	400	450	500

в).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	50 мг	100	150	200	250	300
Лактоза	25 мг	30	35	35	35	30
Поливидон	10 мг	12	15	15	15	15
Кукурузный крахмал	37 мг	50	50	50	50	50
Тальк	10 мг	12	12	15	15	15
Стеарат магния	3 мг	4	4	4	5	5
Сахароза	166 мг	112	114	101	90	85
На одну таблетку, ВСЕГО:	300 мг	320	380	420	460	500

г).

Комплекс Молсидомин -β-CD (содержит 1-15% Молсидомин)	50 мг	100	150	200	250	300
Lassa depurata	8 мг	10	12	14	15	15
Сахароза	127 мг	111	103	93	85	80
Кукурузный крахмал	40 мг	50	50	50	50	50
Тальк	3 мг	4	5	8	10	10
Поливидон	22 мг	25	30	35	40	45
На одну таблетку, ВСЕГО:	250 мг	300	350	400	450	500

д).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	50 мг	100	150	200	250
Маннит	160 мг	129	105,5	102	92
Кукурузный крахмал	92 мг	80	70	70	60
Лактоза	50 мг	60	70	70	80
Гипромеллоза	4 мг	6	8	10	10
Кремния диоксид	1,5 мг	2	3	4	4
Стеарат магния	2,5 мг	3	3,5	4	4
На одну таблетку, Всего:	360 мг	380	410	460	500

е).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	50 мг	100	150	200
Безводная лактоза	225 мг	187	186	176
Целлюлоза микрокристаллическая	72 мг	90	100	120
Стеарат натрия	3 мг	3	4	4
На одну таблетку, Всего:	350 мг	380	440	500

## 9. Препарат замедленного выделения

а).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомин)	120 мг	200	250	300	350
Сахароза	41 мг	55	68	82	95
Кукурузный крахмал	13 мг	17	22	26	31
Поливидон	6 мг	8	10	12	14
На одну микрокапсулу препарата, Всего:	210 мг	280	350	420	490

б).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	150 мг	200	250	300
Карбоксиметилцеллюлоза 15000	115 мг	156	150	130
Лактоза I H <sub>2</sub> O	62 мг	60	56	65
Стеарат магния	3 мг	4	4	5
На одну таблетку, Всего:	330 мг	420	460	500

в).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	50 мг	200	250
Карнаубский воск	215 мг	220	245
Стеариновая кислота	66 мг	82	100
Стеарат магния	2 мг	3	3
На одну таблетку, Всего:	333 мг	405	500

г)

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	150 мг	200	250
Поливинилхлорид	111 мг	120	122
Поливинилацетат	111 мг	120	122
Стеарат магния	3 мг	5	6
На одну таблетку, Всего:	375 мг	445	500

д).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	150 мг
Этилцеллюлоза 300 мПА. сек.	300 мг
Этилцеллюлоза 30 мПА. сек.	48 мг
Стеарат магния	2 мг
На одну таблетку, Всего:	500 мг

е).

Комплекс Молсидомин-β-CD (содержит 1-15% Молсидомина)	150 мг	200	250	300	350
Дифосфат кальция	39 мг	52	66	78	80
Eudragit Ne 400	34 мг	45	57	68	70
Стеарат магния	3 мг	4	5	5	6
Тальк	4 мг	5	7	9	9
На одну таблетку,0 Всего:	230 мг	316	385	460	515

Тираж 50 экз.

ДП « Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна , 01133, м. Київ-133, бул. Л. Українки, 26

(044) 295-81-42 (044) 295-61-97

.

- - - - -