

(19) **KG** (11) **257** (13) **C2**(51)<sup>6</sup> **C08B 37/06;**  
**A61K 31/535, 47/48**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 940219.1

(22) 21.12.1994

(31) 1868/90; 1868/90

(32) 28.03.1990; 27.06.1990

(33) HU

(46) 30.06.1999, Бюл. №2, 1999

(71)(73) Терабель Эндюстри С.А. (FR)

(72) Мария Викмон, Йожеф Сейтли, Йожеф Гаал, Иштван Хермец, Агнеш Хорват, Каталин Мармароши, Габор Хорват, Ирейн Мункачи (HU)

(56) EP, заявка, №0153999, кл. C08B 37/10, 1985

EP, заявка, №0127468, кл. A61K 31/535, 1984

**(54) Комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином, или производным циклодекстрина, способ получения этого комплекса включения, фармацевтические композиции и способ их получения, способ лечения**

(57) Изобретение относится к комплексам включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его солей с циклодекстрином или его производными, к их получению и к содержащим их фармацевтическим композициям. Комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с производным циклодекстрина получают: взаимодействием N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли и производного циклодекстрина в среде растворителя и, при желании, выделением комплекса из раствора путем удаления воды или энергичным размалыванием смеси N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с производным циклодекстрина. 7 с.п. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение относится к комплексам включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина (Молзидомин) или его соли с циклодекстрином или производным циклодекстрина или его производным, преимущественно, с гептакис-2,6-0-диметил-β-циклодекстрином (Димеб), гидроксипропил-β-циклодекстрином или с β- или γ-циклодекстрином, к способу их получения, а также к содержащим их фармацевтическим композициям, и способам получения их, а также способу лечения стенокардии или ишемической болезни сердца.

Молзидомин 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 так-

же его действие против аритмии, фибринолиза, агрегирования тромбоцитов, а также способность понижать кровяное давление.

Молзидомин поступает на рынок в виде таблеток, содержащих 2 мг, 4 мг (препарат обычный) и 8 мг (препарат замедленного действия) активного ингредиента под названием Корватон (Casella, 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.

Молзидомин относительно хорошо растворяется в воде (18 мг/мл при 25°C), 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, формы 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 формы.

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

В описании к EP № 127 468, Takeda Company, описан препарат для введения через кожу, обладающий прекрасной ресорбцией Молзидомина, в состав которого входит специальная способствующая проникновению добавка, состоящая из двух компонентов - смесь пропиленгликоля, содержащая 10 % олеиновой кислоты.

Возможен следующий механизм такой высокой биоусвояемости равной 95 %; компонент олеиновой кислоты изменяет проницаемость защитного слоя кожи (Stratum corneum) за счет растворения его барьерных липоидных компонентов. Таким образом, Молзидомин отлично ресорбируется через видоизмененный слой кожи.

Известно, что ресорбция Молзидомина и пропиленгликоля происходит в одинаковой степени и, соответственно, в аналогичных количествах, что означает, что может ресорбироваться только Молзидомин, растворенный в пропиленгликоле.

Обнаружено, что эффект Молзидомина или его солей можно замедлить за счет образования его комплекса с гептакис-2,6-0-диметил-β-циклодекстрином, гидроксипропил-β-циклодекстрином или с β- или γ-циклодекстрином.

Задачей изобретения является создание нового комплекса включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным, с замедленным высвобождением последнего из комплекса, а также создание фармацевтических композиций, содержащих указанный комплекс включения или N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднони-мин или его соли в смеси с циклодекстриновой компонентой и способа лечения стенокардии или ишемической болезни сердца, используя препарат на основе комплекса включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина, а также разработка способов получения комплекса и фармацевтических композиций.

Поставленная задача решается новым комплексом включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднони-мина или его соли с циклодекстрином или производным циклодекстрина, преимущественно, β- или γ-циклодекстрином, гептакис-2,6-0-диметил-β-цик-

лодекстрином или гидроксипропил-циклодекстрином при молярном соотношении N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли к циклодекстрину или производному циклодекстрина равном 1:1-40, соответственно.

Комплекс получают взаимодействием N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или производным циклодекстрина, преимущественно,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстрином, гептакис-2,6,0-диметил- $\beta$ -циклодекстрином или гидроксипропил-3-циклодекстрином, взятыми в молярном соотношении 1:1-40 соответственно, в водной среде или в среде смешивающегося с водой органического растворителя или при механическом измельчении смеси исходных реагентов. В качестве смешивающегося с водой органического растворителя предпочтителен алканол.

Предпочтительно, комплекс включения выделяют из раствора путем лиофилизации, сушки с распылением или вакуумной сушки.

Поставленная задача решается также фармацевтическими композициями, включающими комплекс включения или N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимин в смеси циклодекстриновым компонентом при соотношении N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли к циклодекстриновой компоненте равной 1:1-40.

Фармацевтические композиции получают путем смешения активного ингредиента с фармацевтически приемлемыми целевыми добавками.

Таким образом, образованный циклодекстриновый комплекс или смесь предназначены для задерживания высвобождения Молзидомина в поток крови, что снижает отрицательное воздействие на пациента токсичности вводимого лекарства.

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  $24 \text{ \AA}$ ). Водные растворы Молзидомина 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  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . 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 % Молзидомина (Т 50 %).

Скорость проникновения молзидомина может быть в значительной степени снижена, что указывает на наличие значительного взаимодействия между молзидомином и исследуемыми циклодекстринами.

Только свободное (не в виде комплексов) лекарство может свободно проникать че-

рез 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 Молзидомина 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 Молзидомина-Димеб, полученный в результате лиофилизации.

Растворили в 100 мл дистиллированной воды 7 г Димеба (5 ммоль, содержание влаги 2 %), а затем в полученном растворе растворили 0.4 г Молзидомина. Заморозили полученный гомогенный раствор и подвергли его дегидратации путем лиофилизации, следя, 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  $5 \pm 0.4$  %. Это соответствует молярному отношению Молзидомина : 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 Молзидомина, 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  $\text{C}^{13}$ -ЯМР доказали, что этоксикарбонильная часть молекулы Молзидомина располагается внутри пустоты молекулы Димеба.

Этот факт иллюстрируется значениями химических сдвигов ( $\Delta\delta$ ), 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  $\Delta\delta = -2.2 \pm 1.3$  ppm, тогда как для морфолиновой части молекулы-“гостя” химические сдвиги практически нельзя зарегистрировать.

2. Получение комплекса Молзидомина-Димеб путем сушки с распылением.

Растворили 14 г Димеба (10 ммоль, влажность 2 %) и 1.2 г Молзидомина (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 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 соответству-

ет 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 Молзидомин- $\beta$ -CD смешиванием.

Гомогенизировали 6.6 г  $\beta$ -цикло-декстрина (5 ммоль, содержание влаги 14 %) и 0.6 г (2.5 ммоль) Молзидомина во фрикционной мельнице, защищенной, по возможности, от света. Добавили 3 мл 50 % этилового спирта и перемешивали тяжелую суспензию еще в течение 30 мин; 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 Молзидомина, его механической смеси и комплекса, образуемого им с  $\beta$ -CD, значительно различались. Эндотермический пик при 140-142°C на кривой ДСК полностью исчезал в случае комплексов с  $\beta$ -CD, полученных как смешиванием, так и лиофилизацией. Это указывает на то, что Молзидомин связан в комплекс, и в интервале температур 130-160°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 Молзидомина при нагревании заметно подавляется, что позволяет количественно оценить содержание Молзидомина в свободном виде и в составе комплекса на основании сравнения областей кривых вблизи пика плавления.

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

В случае замороженного и высушенного комплекса оказалось, что комплексуется полностью весь Молзидомин, а в случае комплекса, полученного смешиванием - менее 10 %.

### 4. Получение комплекса Молзидомин HP- $\beta$ -CD в результате лиофилизации.

Растворили 13 г HP- $\beta$ -CD (0.01 моль) ( $C_3 = 2.7$ , где  $C_3$  означает среднюю степень замещения в расчете на молекулу циклодекстрина) в 100 мл дистиллированной воды. Добавили 0.7 г Молзидомина, 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 Молзидомина, определенное методом спектрофотометрии, составляло  $5 \pm 0.2$  %, что соответствует молярному отношению Молзидомин: HP- $\beta$ -CD приблизительно 1:3.

### 5. Получение гранул комплекса Молзидомин- $\beta$ -CD смешиванием.

Смешали в ступке 1 г (4.1 ммоль) Молзидомина и 11 г  $\beta$ -CD (8.3 ммоль, влажность 14 %), добавили 4 мл 30 %-го этилового спирта, растирали плотную суспензию в течение 30 мин. Полученный продукт, имевший пастообразную консистенцию, размазали на подносе и сушили при 40°C в течение двух часов. Затем полусухой продукт протерли через сито (размер пор 1 мм). Полученные гранулы высушили при 60°C 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 Молзидомин:  $\beta$ -CD 1:2.

Полученные гранулы отличались соответствующей текучестью, низким содержанием порошка, и их можно применять для изготовления сердцевин таблеток, в котором 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 пле-

ночным покрытием в псевдосжиженном слое, где покрытие играет роль полупроницаемой мембраны в процессе растворения. Сердцевины таблеток, полученные простейшей технологией прямого прессования, 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 Молзидомин- $\beta$ -CD.

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

В таблице 2 приведены измеренные концентрации Молзидомина в приемной ячейке через различные интервалы времени.

100 % диффузия соответствовала концентрации Молзидомина в приемной ячейке 0.33 мг/мл.

6. Таблетки Молзидомина с содержанием активного ингредиента 2 мг на таблетку.

Композиция.

40 мг комплекса Молзидомин-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 Молзидомина и 2 г геля.

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

#### 8. Формы не замедленного высвобождения.

а).

Комплекс Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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	
Диоксил кремния	8 мг	8	12	10	10	11	
Стеарат магния	3 мг	3	3	4	4	4	
На одну таблетку:	Всего =	230 мг	230	340	500	400	465

б).

Комплекс Молзидомин- $\beta$ -CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	50 мг	100	150	200	250	300
Диоксид кремния	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5

Этилцеллюлоза 20 сПз	1.5	3	4	5	5	5	
Кукрузный 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	133	104	104	103.5	
На одну таблетку:	Всего =	230 мг	300	370	400	450	500

в).

Комплекс Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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 Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	50 мг	100	150	200	250	300
Ласса 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 Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	50 мг	100	150	200	300
Маннит	160 мг	129	105	102	92
Кукурузный крахмал	92 мг	80	70	70	60
Лактоза	50 мг	60	70	70	80
Гипромеллоза	4 мг	6	8	10	10
Стеарат магния	2.5 мг	3	3.5	4	4
Кремния диоксид	1.5 мг	2	3	4	4
На одну таблетку:	Всего = 360 мг	380	410	460	500

е).

Комплекс Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	50 мг	100	150	200
Безводная лактоза	225 мг	187	186	176

Целлюлоза микрокристаллическая	72 мг	90	100	120
Стеарат магния	3 мг	3	4	4
На одну таблетку:	Всего = 350 мг	380	440	500

## 9. Препарат замедленного выделения.

а).

Комплекс Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	150 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:	210 мг	280	350	420	490

б).

Комплекс Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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 Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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 Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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 Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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 Молзидомин-β-CD (содержит 1-15 % Молзидомина)	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	
Тальк	4 мг	5	7	9	
На одну таблетку:	Всего = 230 мг	316	385	460	500

Таблица 1

Полупериод диффузии (Т 50 %) Молзидомина  
в присутствии циклодекстринов

	Т 50 % (час)
Молзидомин 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

Таблица 2

Концентрация Молзидомина в приемной ячейке

Время (час)	Молзидамин чистый	Гранулы Молзидомина-β-С
	концентрация (мг/мл)	
1	0.20	0.16
2	0.29	0.24
3	0.32	0.27
4	0.34	0.31

### Формула изобретения

1. Комплекс включения N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином, или производным циклодекстрина, преимущественно, β- или γ-циклодекстрином, гептакис-2,6-0-диметил-β-циклодекстрином или гидроксипропил-β-циклодекстрином, характеризующийся молярным соотношением N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли к циклодекстрину, или производному циклодекстрина, равным от 1:1 до 1:40, соответственно.

2. Способ получения комплекса включения по п. 1, заключающийся во взаимодействии N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином, или производным циклодекстрина, преимущественно, β- или γ-циклодекстрином, гептакис-2,6-0-диметил-β-циклодекстрином или гидроксипропил-β-циклодекстрином, взятыми в молярном соотношении от 1:1 до 1:40, соответственно, в водной среде или в среде

смешивающегося с водой органического растворителя или при механическом измельчении смеси исходных реагентов.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве смешивающегося с водой органического растворителя используют алканол  $C_1-C_3$ .

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что в качестве алканола  $C_1-C_3$  используют этиловый спирт.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что комплекс включения выделяют из раствора путем лиофилизации, сушки с распылением или вакуумной сушки.

6. Фармацевтическая композиция, включающая активный ингредиент и фармацевтически приемлемые целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит комплекс включения, охарактеризованный в п.1.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что она выполнена в виде таблеток или микрокапсул.

8. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешение активного ингредиента с фармацевтически приемлемыми целевыми добавками, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют комплекс включения, охарактеризованный в п. 1.

9. Способ лечения стенокардии и ишемической болезни сердца человека введением пациенту препарата, содержащего N-этоксикарбонил-3-морфо-линосиднонимин, отличающийся тем, что в качестве препарата используют комплекс включения, охарактеризованный в п. 1, в дозе 6-800 мг в день.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного начала эффективное количество N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимина или его соли и фармацевтически приемлемые целевые добавки, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит циклодекстриновый компонент, выбранный из группы, включающей  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрины, гептакис-2,6-0-диметил- $\beta$ -циклодекстрин и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, при мольном соотношении N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимин или его соль: циклодекстриновый компонент, равном 1:1 - 1:40.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что она выполнена в форме таблеток или микрокапсул, содержащих дневную дозу активного ингредиента.

12. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимин или его соль и фармацевтически приемлемые целевые добавки смешением исходных компонентов с последующим формированием лекарственной формы, отличающийся тем, что в смесь дополнительно вводят циклодекстриновый компонент, выбранный из группы, включающей  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстрин, гептакис-2,6-0-диметил- $\beta$ -циклодекстрин и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, при мольном соотношении N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимин или его соль: циклодекстриновый компонент, равном 1:1 - 1:40.

Составитель описания  
Ответственный за выпуск

Масалимов Ф.Я.  
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03