



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76261** (13) **U**
(51) МПК

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 07903	(72) Винахідник(и): Козакевич Роман Борисович (UA), Больбух Юлія Миколаївна (UA), Тьортих Валентин Анатолійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.06.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2012	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА НАН УКРАЇНИ, вул. Генерала Наумова, 17, м. Київ-164, 03164 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2012, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНИХ РЕЧОВИН

(57) Реферат:

Спосіб одержання лікарських препаратів з регульованим вивільненням активних речовин включає внесення активної речовини до пористих кремнеземних матриць із розчину.

UA 76261 U

Корисна модель належить до способів одержання лікарських препаратів з регульованим вивільненням активних речовин із поруватих кремнеземних матриць за рахунок комбінування двох чинників: хімічної природи поверхні та структурних характеристик носіїв. Запропонований спосіб може бути використаний при виробництві лікарських препаратів та біологічно-активних добавок з заданою фармакокінетикою та покращеною біосумісністю.

Нестероїдні протизапальні препарати займають одне з перших місць по частоті клінічного використання. Це пояснюється їхньою ефективною дією проти болю, запалення і підвищеної температури тіла, тобто симптомів, що супроводжують багато захворювань. Однією з умов ефективності лікування є врахування особливостей фармакокінетики препаратів (біодоступність, розподіл, проникнення через фізіологічні бар'єри, концентрація в рідинах і тканинах організму, метаболізм, швидкість виведення). Оцінка біодоступності є одним з важливих етапів у процесі розробки та вдосконалення технології лікарських форм. Розчинність лікарських речовин є найважливішою характеристикою, яка може використовуватися для прогнозування їхньої біодоступності.

Значна частина сучасних лікарських засобів нерозчинні або слабкорозчинні у воді. Зокрема індометацин - нестероїдний протизапальний засіб, розчинність у воді для якого складає 25 мг/л, є одним з кандидатів для інгаляційної терапії; аспірин - ацетилсаліцилова кислота, представляє собою білі дрібні голчасті кристали або порошок, малорозчинний у воді при кімнатній температурі, розчинний у гарячій воді, спирті, розчинах лугів. Одним із таких лікарських препаратів є диклофенак та його натрієва сіль.

Один із загальноживаних методів покращення фармакокінетичних властивостей лікарських препаратів полягає у збільшенні питомої поверхні малорозчинних речовин (Использование механохимии в создании "сухих" технологических процессов В.В. Болдырев // Сорос, образ. журн. - 1997. - № 12. - С. 48-52). Це досягається шляхом використання дробарок, млинів різної конструкції, або інших апаратів, де тверді тіла подрібнюються, розтираються, а рідкі - збовтуються, енергійно перемішуються або вносяться в дисперсійне середовище під великим тиском. Серед інших відомих способів покращення біодоступності є введення в лікарські форми одного або декількох легкорозчинних у воді солюбілізаторів. При цьому використовуються як гідрофільні (етанол, манітол, лактоза, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон), так і гідрофобні сполуки (лецитин, полігліколеві або гліцин-полігліколеві ефіри жирних кислот) (див. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion Crowley M., Zhang F., Repka M., Thumma S. // Drug Dev. Ind. Pharm. - 2007. - V. 33, № 9. - P. 909-926).

Широкого застосування набув спосіб створення швидкорозчинних форм (Aspirin UPSA, Panadol Extra, Solpadeine та інші), де покращення біодоступності відбувається внаслідок внесення до складу лікарського препарату сполук, що забезпечують виділення вуглекислого газу при контакті з водою (Фармакотехнологічні аспекти створення шипучих таблеток комбінованого складу для застосування у пульмонологічній практиці Дмитрієвський Д.І., Басакіна І.І. // Запорож. мед. журн. - 2010. - Т. 12, № 4. - С. 74). Введення активної сполуки в полімер або утворення комплексів із макромолекулами водорозчинного полімеру також забезпечує покращення біодоступності (Dendrimer-encapsulated camptothecins Morgan M.T., Nakanishi Y., Kroll DJ. et al. // Can. Res. - 2006. - V. 66. - P. 11913-11921. Modulating drug release with cyclodextrins in hydroxypropylmethylcellulose gels and tablets Pose - Vilarnovo B., Rodriguez-Tenreiro C, Santos J. et al // J. Controlled Release. 2004. - V. 94. - P. 351-363.).

Відомий метод покращення розчинності таких препаратів як грізеофульвін, хлорамфенікол чи теофілін авторами (Патент РФ № 2097027, МПК А61К 31/00, 9/50, 1992) полягає у сумісному диспергуванні з неорганічними оксидами. При цьому механічну обробку проводили в атмосфері випарів одного або декількох органічних розчинників, здатних розчиняти діючу сполуку або адсорбуватися на поверхні носія.

Лікарські препарати на основі диклофенаку і неорганічних оксидів почали вивчатися лише в останні роки (Кремнеземні носії для контрольованого виділення активної речовини Козакевич Р.Б., Больбух Ю.М., Тьортих В.А // Хімія, фізика та технологія поверхні: Міжвід. зб. наук, праць. - 2008. - Вип. 14. - С. 325-331. Adsorptive removal of selected Pharmaceuticals by mesoporous silica SBA-15 Bui T.X., Choi X. // J. Hazard. Mat. - 2009. - V. 168. - P. 602-608.).

Диклофенак, поряд із значною протизапальною дією, є токсичною речовиною. Швидке вивільнення диклофенаку може призвести до зростання градієнту концентрації у органах, а отже, фармакологічного шоку. При надмірному сповільненні вивільнення за час перебування лікарської форми у організмі терапевтична доза не досягається. Тому суттєво зріс інтерес до пористих адсорбентів, як контейнерів лікарських препаратів, оскільки розвинена внутрішня структура матриці-носія здатна забезпечити більш рівномірну фармакологічну дію завдяки підтримці в крові і біологічних рідинах інших систем організму постійної концентрації активної

речовини (Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan Zhang Y., Zhi Z., Jiang T. et al. // J. Control. Release. - 2010. - V. 145, № 3. - P. 257-263). В цьому відношенні суттєві переваги мають кремнеземні пористі матриці, яким властива хімічна інертність, однорідність, біологічна стійкість, фізіологічна безпечність, висока питома поверхня та адсорбційна ємність (Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: loading and release of five model drugs Salonen J., Laitinen L., Kaukonen A.M. et al. // J. Controlled Release. - 2005. - V. 108, № 2, 3. - P. 362-374.). Керування процесом вивільнення активної речовини також може бути досягнуте шляхом зміни хімічної природи граничних шарів матриці-носія (зовнішня поверхня частинок, стінки пор). Доведено (Ordered mesoporous materials for drug delivery Shaobin Wang // Microporous and Mesoporous Materials (2009) Volume: 117, Issue: 1-2, Pages: 1-9), що часткова гідрофобізація поверхні кремнезему забезпечує більшу спорідненість носія до органічних сполук, а наявність груп, здатних хімічно чи адсорбційно взаємодіяти зі сполукою, що іммобілізується, дозволяє впливати на місце вивільнення активної речовини. Це досягається завдяки формуванню адсорбційних комплексів, що руйнуються за різних рН середовища.

Тому перспективним є розробка композитів медичного призначення на основі поруватих кремнеземів із впорядкованою внутрішньою структурою та функціональною поверхнею граничних шарів, зокрема для препаратів з диклофенаком.

Відомий спосіб виготовлення лікарських препаратів на основі кремнеземних поруватих носіїв полягає у формуванні порожнистих сфер ($d=60-70$ нм, товщина стінок - 10 нм) із застосуванням як темплату CaCO_3 , що вилучається по завершенні процесу формування сфер (Preparation and characterization of porous hollow silica nanoparticles for drug delivery application Jian-Feng Chen, Hao-Min Ding, Jie-Xin Wang, Lei Shao // Biomaterials 25 (2004) 723-727). Активна речовина - цефрадин вноситься до порожнини шляхом дифундування із водного розчину (2,5 %) протягом 30 год. Залишки цефрадину змиваються з поверхні заповнених активною речовиною сфер ацетоном. Вивільнення цефрадину до 0,1 М розчину соляної кислоти проходило у дві стадії: за перші 20 хв. вимивалося 74 % речовини, наступні 12 % вивільнялося протягом 10 год. Повне вивільнення капсульованого реагенту не досягалося через закупорювання пор капсул. Крім цього, недоліками цього способу є довготривалий процес насичення порожнини капсул активною сполукою (30 год.) та використання ацетону на завершальній стадії виготовлення препарату.

Відомий спосіб виготовлення препаратів важкорозчинного у воді ітраконазолу (Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica Randy Mellaerts, Raf Mols, Jasper A.G. Jammaer, Caroline A. Aerts, Pieter Annaert, Jan Van Humbeeck, Guy Van den Mooter, Patrick Augustijns, Johan A. Martens // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69 (2008) 223-230) полягає у диспергуванні мезопоруватого кремнезему із циліндричними упорядкованими порами діаметром 7,2 нм у розчині активної сполуки в метиленхлориді. Насичення пор адсорбованою сполукою відбувалося протягом 24 год., по тому, зразок сушили 12 год. при 35 °C, 5 хв. при 100 °C та 48 год. при 40 °C та зниженому тиску. Одержаний препарат зберігав фармакологічну дію зареєстрованого лікарського засобу, що містить кристалічний ітраконазол. Недоліком такого способу є тривалість процедури виготовлення препарату з інкорпорованим в мезопоруватій матриці ітраконазолом.

Відомий спосіб виготовлення лікарських препаратів на основі кремнеземних поруватих носіїв, зокрема SBA-15 (Aging behavior of pharmaceutical formulations of itraconazole on SBA-15 ordered mesoporous silica carrier material Randy Mellaerts, Kristof Houthoofd, Ken Elen, Hong Chen, Michiel Van Speybroeck, Jan Van Humbeeck, Patrick Augustijns, Jules Mullens, Guy Van den Mooter, Johan A. Martens // Microporous and Mesoporous Materials 130 (2010) 154-161), полягає у введенні малорозчинного у воді препарату ітраконазолу з насиченого розчину в дихлорметані шляхом імпрегнування мезопористого кремнезему при інтенсивному перемішуванні суміші. Потім матеріал висушували 24 год. при 35 °C та 48 год. при 40 °C під зниженим тиском. Недоліком такого методу є зміна параметрів процесу вивільнення препарату з часом зберігання та вологості середовища зберігання.

Відомий спосіб виготовлення препаратів з диклофенаком полягає у створенні агломератів кристалічної форми активної речовини та кремнезему A-200 із подальшим формуванням полімерного покриття методом розпилювальної сушки при температурі 95 °C (Nanocapsule@xerogel microparticles containing sodium diclofenac: A new strategy to control the release of drugs (Letícia Sias da Fonseca, Rodrigo Paulo Silveira, Alberto Marcê al Debonia, Edilson Valmir Benvenutia, Tania M.H. Costa, Sílvia S. Guterres, Adriana R. Pohlmann) // International Journal of Pharmaceutics 358 (2008) 292-295. Nanostructure-Coated Diclofenac-Loaded Microparticles: Preparation, Morphological Characterization, In Vitro Release and In Vivo

Gastrointestinal Tolerance. Ruy C. R. Becka, Adriana R. Pohlmann, Edilson V. Benvenuti, Teresa Dalla Costaa and Silvia S. Guterres. // J. Braz. Chem. Soc, 2005. - Vol. 16, №. 6A. - 1233-1240.). Недоліком такого методу є низька відтворюваність структури агрегатів, а у випадку капсулювання з полімером - ускладнення контролювання вивільнення речовини через полімерну оболонку, що може стати непрохідним бар'єром, особливо для малорозчинних сполук.

Відомий спосіб введення малорозчинних у воді лікарських препаратів, вибраний як найближчий аналог, базується на змочуванні поруватих кремнеземних матеріалів розчином активних речовин (incipient wetness impregnation) із подальшим видаленням розчинника. У такий спосіб було одержано препарати карбамазепіну, кетоконазолу, індометацину, грізофульвіну, цінаризину, ніфедипіну, даназолу, фенотібу, фенілбутазону та діазепаму із розчину у метиленхлориді та подальшим видаленням розчинника протягом 48 год. при 40 °C та тиску 10⁻³ бар (Ordered Mesoporous Silica Material SBA-15: A Broad-Spectrum Formulation Platform for Poorly Soluble Drugs, Michiel van Speybroeck, Vale'ry Barillaro, Thao do Thi, Randy Mellaerts, Johan Martens, Jan van Humbeeck, Jan Vermant, Pieter Annaert, Guy van Den Mooter, Patrick Augustijns // Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. - Vol. 98, № 8). Недоліком такого способу є тривалість стадії висушування зразка та те, що для розчинення лікарських речовин використовується метиленхлорид - речовина із високим рівнем токсичності (ПДК р.з = 50 мг/м³)

В основу корисної моделі поставлена задача забезпечити контроль інтенсивності та оптимізувати кінетичні параметри вивільнення активних речовин, покращити біодоступність препаратів, скоротити тривалість процесу виготовлення лікарських засобів та виробничі витрати.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання лікарських препаратів з регульованим вивільненням активних речовин, згідно з корисною моделлю, активну речовину вносять до пористих кремнеземних матриць із розчину, об'єм якого відповідає вільному об'єму пор носія, при масовому співвідношенні активного компонента та кремнеземної матриці в межах від 1:6 до 1:40. Як носій можуть бути використані гідрофільні та/або гідрофобні кремнеземні мезопористі матриці із поверхневими групами, здатними взаємодіяти із активною речовиною. Кремнеземні мезопористі матриці можуть відрізнятися розмірами пор, площею питомої поверхні.

Це досягається завдяки застосуванню комплексного підходу, що полягає у використанні поруватих кремнеземних матриць із різною хімічною природою граничних шарів. Покращення розчинності, наприклад, кислотної форми диклофенаку досягається шляхом імпрегнування пористого адсорбенту. Пролонгування вивільнення забезпечується варіюванням природою взаємодії активної сполуки з граничними шарами в порах матриці-носія та масовим співвідношенням активної сполуки та носія. Згідно з корисною моделлю, розчин активної речовини вводиться до поруватих кремнеземних матриць у об'ємному співвідношенні до вільного об'єму пор носія як 1:1. Після повного поглинання розчину носієм, одержаний зразок промивали водою та висушували при 80 °C протягом 2 год.

Як носії активної речовини можуть бути використані мезопористі кремнеземні матриці: силехром та сферичні кремнеземи із різними структурними характеристиками та різною хімією поверхні. Дані кремнеземні матеріали синтезують з концентрованих водних суспензій високочистого пірогенного кремнезему (аеросилу) з подальшим хімічним модифікуванням 3-амінопропілтретоксисилоном або гексаметилдисилозаном.

Новим є наявність у граничних шарах носія функціональних груп, здатних взаємодіяти з активною сполукою та відповідність об'єму розчину активної сполуки, що вводиться до реактора при імпрегнуванні, вільному об'єму пор кремнеземного носія, що дозволить знизити витрати на виготовлення лікарського препарату. Як активну речовину використовували кислотну форму диклофенаку. Даний препарат одержано при розчиненні диклофенаку натрію (Vaishali Pharmaceuticals, Індія з 99,5 % вмістом 2-[(2,6-дихлорфеніл) амінофеніл]ацетату натрію) в оцтовій кислоті з подальшим додаванням дистильованої води. Одержаний осад відфільтрували та висушили при 80 °C. Імпрегнування активною речовиною проводили з спиртового розчину на кремнеземних матрицях. Як носії використано мезопористі кремнеземи: силехром, сферичний кремнезем-1, сферичний кремнезем-2.

В табл. 1 наведені структурні характеристики носіїв за результатами низькотемпературної ад(де)сорбції азоту.

Таблиця 1

Носій	Питома поверхня зразків, м ² /г	Об'єм пор, см ³ /г	Діаметр пор, нм	Розмір частинок, мм
силохром	143	0,95	17,0	0,25
сферичний кремнезем-1 (СК-1)	207	1,34	14,6	0,25
сферичний кремнезем-2 (СК-2)	252	1,52	12,1	0,50

Як видно із табл. 1, у дослідженні використовували матриці із різним розміром частинок при різному об'ємі пор та різному діаметрі частинок із близькими параметрами внутрішньої структури.

Крім кремнеземів з гідрофільною поверхнею досліджувалися також хімічно модифіковані пористі матриці, зокрема силохром, модифікований 3-амінопропілтриетоксисиланом та гексаметилдисилазаном із концентрацією прищеплених аміно- чи метилсилільних груп 0,22 ммоль/г та 0,6 ммоль/г, відповідно.

Суть корисної моделі пояснюється наведеними нижче прикладами його виконання.

Приклад 1.

В 1 мл етанолу розчиняли 0,05 г кислотної форми диклофенаку. До 1 г висушеного пористого кремнезему (силохрому) додавали розчин диклофенаку у кількості, що відповідає вільному об'єму пор носія (0,95 см³), та перемішували. Одержаний зразок сушили при температурі 80 °С протягом 2 год.

Приклад 2.

В 2 мл етанолу розчиняли 0,1 г кислотної форми диклофенаку. До 1 г висушеного сферичного пористого кремнезему (СК-1) додавали розчин диклофенаку у кількості, що відповідає вільному об'єму пор носія (1,34 см³), та перемішували. Одержаний зразок сушили при температурі 80 °С протягом 2 год.

Приклад 3.

В 2 мл етанолу розчиняли 0,1 г кислотної форми диклофенаку. До 1 г висушеного сферичного пористого кремнезему (СК-2) додавали розчин диклофенаку у кількості, що відповідає вільному об'єму пор носія (1,52 см³), та перемішували. Одержаний зразок сушили при температурі 80 °С протягом 2 год.

Приклад 4.

В 1 мл етанолу розчиняли 0,05 г кислотної форми диклофенаку. До 1 г висушеного пористого кремнезему (силохрому), який попередньо був модифікований γ-амінопропілтриетоксисиланом, додавали розчин диклофенаку у кількості, що відповідає вільному об'єму пор носія (0,95 см³), та перемішували. Одержаний зразок сушили при температурі 80 °С протягом 2 год.

Приклад 5.

В 1 мл етанолу розчиняли 0,05 г кислотної форми диклофенаку. До 1 г висушеного пористого кремнезему (силохрому), який попередньо був модифікований гексаметилдисилазаном, додавали розчин диклофенаку у кількості, що відповідає вільному об'єму пор носія (0,95 см³), та перемішували. Одержаний зразок сушили при температурі 80 °С протягом 2 год.

Приклад 6.

До зразка носія, імпрегнованого активною речовиною за прикладом 4, додали зразок, одержаний за прикладом 5 у масовому співвідношенні 1:1.

Приклад 7.

До зразка носія, імпрегнованого активною речовиною за прикладом 4, додали зразок, одержаний за прикладом 5 у масовому співвідношенні 1:3.

Приклад 8 (за найближчим аналогом).

До 0,25 г кислотної форми диклофенаку додавали 5 мл етанолу та висушений пористий силохром масою 1 г. Потім одержаний зразок сушили при температурі 78 °С протягом 48 год.

Дослідження процесів десорбції активної речовини проводили згідно із стандартами Фармакопеї України в приладі з кошиком для розчинення твердих дозованих форм. Як середовище розчинення використовувався фосфатний буфер (pH=6,86) об'ємом 1000 мл при 37 °С. Швидкість обертання кошика становила 100 об/хв. Відбір проб здійснювався з ділянки посередині між поверхнею розчинника і верхньою частиною кошика на відстані не ближче 10 мм

від стінки посудини. Відібраний для аналізу об'єм рідини компенсувався додаванням такого самого об'єму середовища розчинення.

Для кількісного визначення диклофенаку використовувався спектральний метод. Реєстрацію спектрів здійснювали на довжині хвилі 275 нм на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, Росія) у кюветах завтовшки 1 см.

Структуру зразків досліджували методом рентгеноструктурного аналізу на автоматичному дифрактометрі ДРОН-4-07 (Росія) в області кутів $2\theta = 1-7^\circ$ на $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванні.

Швидкість вивільнення активної речовини з запропонованих композитів оцінювали порівняно зі швидкістю розчинення диклофенаку.

Дані швидкості розчинення лікарської речовини та її вивільнення з пористих носіїв, які було одержано відповідно до заявленого способу (приклади 1-8), наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Лікарський препарат	Час розчинення/вивільнення активної речовини, год.		
	0,25	1	7
Диклофенак кристалічний (ДК)	10 %	26 %	99 %
Силохром/ДК	87 %	100 %	-
СК-1/ДК	84 %	98 %	-
СК-2/ДК	59 %	98 %	-
Силохром амінований/ДК	78 %	94 %	98 %
Силохром метильований/ДК	11 %	16 %	45 %
Суміш силохром амінований/ДК та силохром метильований/ДК (масове співвідношення 1:1)	45 %	55 %	71 %
Суміш силохром амінований/ДК та силохром метильований/ДК (масове співвідношення 1:3)	28 %	35 %	58 %
Силохром/ДК найближчий аналог	60 %	85 %	98 %

Як видно з табл. 2 десорбція активної сполуки з пористих кремнеземних носіїв проходить швидше ніж розчинення її кристалічної форми. Підвищення розчинності диклофенаку може бути пояснено зниженням кристалічності введеної в пори носія лікарської речовини. Отже, змінюючи поруватість та хімію поверхні граничних шарів носія можна досягти необхідної швидкості вивільнення активної сполуки. Керування концентрацією лікарської сполуки також можливе при формуванні сумішей препаратів із різною функціональністю носіїв, зокрема амінованого та метильованого кремнеземів, у різному масовому співвідношенні. Такий підхід дозволяє досягти необхідної фармакокінетики, виходячи із індивідуальних потреб та фізіологічних особливостей пацієнта.

На кресленні наведені дані рентгенофазного аналізу кристалічного диклофенаку та одержаних зразків імпрегнованого активною сполукою кремнезему.

Згідно з даними рентгенофазного аналізу (креслення, крива 3) вихідний диклофенак має кристалічну структуру. Спектри зразків вихідного кремнезему та кремнезему із імпрегнованою активною сполукою (креслення, криві 1 та 2, відповідно) не містять характерних для кристалічної ґратки рефлексів. Відсутність рефлексів у спектрі імпрегнованого носія свідчить про аморфізацію структури диклофенаку при його нанесенні на поверхню кремнеземної матриці. Слід зазначити, що аморфізація структури активної сполуки відзначається на всіх досліджених кремнеземних матрицях.

Вплив пористої структури носіїв на швидкість вивільнення активної речовини оцінювали відповідно до результатів дослідження розчинення кристалічної форми диклофенаку. Вивільнення 87 % маси диклофенаку зі зразку силохром/диклофенак досягається на 15 хв. експерименту (табл. 2). Швидкість вивільнення диклофенаку із кремнезему СК-1 дещо менша і за 15 хв. десорбується близько 84 % імпрегнованої речовини. Для кремнезему СК-2 кількість розчиненого препарату за той самий час складає лише 59 %. Зменшення швидкості вивільнення відповідає зменшенню розміру пор кремнеземних матриць. Отже, пролонгування дії диклофенаку досягається варіюванням поруватістю носія.

Хімічна модифікація поверхні кремнезему аміногрупами забезпечує уповільнення вимивання диклофенаку натрію із одержаних композитів. Проте, найбільше сповільнення вивільнення диклофенаку натрію відзначається при використанні як носія гідрофобного кремнезему. За умови використання суміші модифікованих носіїв у різних співвідношеннях досягається прогнозована швидкість вивільнення активної сполуки.

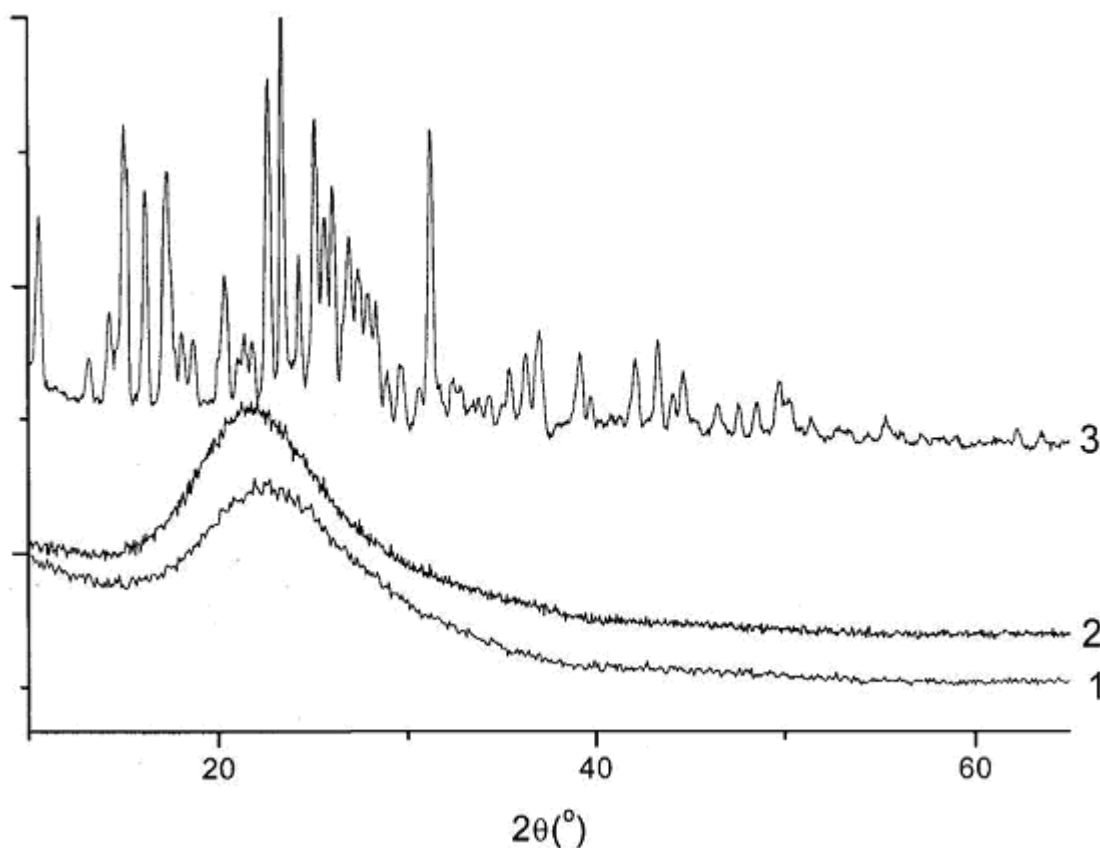
Таким чином, запропонований спосіб дозволяє забезпечити контроль інтенсивності та оптимізувати кінетичні параметри вивільнення активних речовин, покращити біодоступність препаратів, скоротити тривалість процесу виготовлення лікарських засобів та виробничі витрати.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб одержання лікарських препаратів з регульованим вивільненням активних речовин, який **відрізняється** тим, що активну речовину вносять до пористих кремнеземних матриць із розчину, об'єм якого відповідає вільному об'єму пор носія, при масовому співвідношенні

активного компонента та кремнеземної матриці в межах від 1:6 до 1:40.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як носії можуть бути використані гідрофільні та/або гідрофобні кремнеземні мезопористі матриці із поверхневими групами, здатними взаємодіяти із активною речовиною.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що кремнеземні мезопористі матриці можуть відрізнятися розмірами пор, площею питомої поверхні.



Комп'ютерна верстка Шеверун Д.М.

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601