



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37196 (13) C2

(51) 7 A61K9/22, 9/52

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ
КИШКОВОГО ТРАКТУ

(21) 94051483

(22) 15.11.1990

(24) 15.05.2001

(31) 8903914-3

(32) 22.11.1989

(33) SE

(86) PCT/SE90/00738, 15.11.1990

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Ульміус Ян (SE)

(73) АКТІЕБОЛАГЕТ ДРАКО (SE)

(56) EP, A2, 0278174, 1988.

WO, A1, 8300435, 1983.

EP, A, 0097651, 1984.

(57) 1. Лекарственная форма для перорального введения в виде шариков с регулируемым высвобождением для лечения воспалительных заболеваний кишечного тракта, содержащая ядро, состоящее из распределенного в инертном носителе глюкокортикоиде на нанесенном на него фармацевтически приемлемым пленочным полимерным покрытием в качестве слоя, ограничивающего скорость высвобождения глюкокортикоиде из шариков в желудочной жидкости, **отличающаяся** тем, что включает:

i) ядро, состоящее из центра кристаллизации правильной формы или центра кристаллизации, в котором гомогенно распределен будезонид или его 22R-изомер, и

ii) в случае ядра, состоящего из центра кристаллизации правильной формы, слой из

а) будезонида или его 22R-изомера и

б) фармацевтически приемлемого пленкообразующего водонерастворимого или водорастворимого полимера,

или в случае ядра, состоящего из центра кристаллизации, в котором гомогенно распределен будезонид или его 22R-изомер, слой фармацевтически приемлемого пленкообразующего водонерастворимого полимера или смеси водонерастворимых полимеров, или смеси водорастворимого и водонерастворимого полимеров, и

iii) покрывающую ядро оболочку, и в случае наличия указанного слоя, содержит фармацевтически приемлемый пленкообразующий анионный карбоксилсодержащий полимер, плохо растворимый при pH ниже 4 и растворимый при pH выше 7,5, самостоятельно или в сочетании с фармацевтически приемлемым пленкообразующим водонерастворимым полимером, при этом толщина слоя,

ограничивающего скорость высвобождения будезонида или его 22R-изомера, и/или оболочки и слоя достаточна для предупреждения высвобождения будезонида или его 22R-изомера из шариков в желудочной жидкости и высвобождения в кишечной жидкости со скоростью, соответствующей времени высвобождения *in vivo* 1–50 часов при обработке тонкой кишки, и 25–50 часов при обработке толстой кишки.

2. Лекарственная форма по п.1, **отличающаяся** тем, что скорость высвобождения соответствует времени высвобождения *in vivo* 5–10 часов.

3. Лекарственная форма по п.1 или 2, **отличающаяся** тем, что скорость высвобождения будезонида или его 22R-изомера из указанных шариков в кишечной жидкости в случае ее определения *in vivo*, как скорости растворения указанных шариков в жидкостях, имитирующих желудочную и кишечную жидкость, путем измерений в проточной ячейке при 8 мл/мин и 37°C, соответствует условиям лечения тонкой кишки, при этом:

а) не более 10%, предпочтительно не более 5% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной желудочной жидкости через два часа в указанных условиях,

б) от 15 до 55%, предпочтительно, от 20 до 50% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через два часа в указанных условиях,

с) от 35 до 80%, предпочтительно, от 40 до 80% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через четыре часа в указанных условиях,

д) не менее 60%, предпочтительно, от 60 до 90% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через восемь часов в указанных условиях,

е) не менее 80% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через двенадцать часов в указанных условиях.

4. Лекарственная форма по п.1, **отличающаяся** тем, что скорость высвобождения будезонида или его 22R-изомера из указанных шариков в кишечной жидкости в случае ее определения *in vivo* как скорости растворения указанных шариков в жидкостях, имитирующих желудочную и кишечную жидкость, путем измерений в проточной ячейке

при 8 мл/мин и 37°C, соответствует условиям лечения толстой кишки, при этом:

- а) не более 10%, предпочтительно не более 5% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной желудочной жидкости через два часа в указанных условиях,
- б) от 5 до 30%, предпочтительно, от 10 до 30% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через четыре часа в указанных условиях,
- с) от 20 до 65%, предпочтительно, от 35 до 55% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через двенадцать часов в указанных условиях,
- д) от 40 до 95%, предпочтительно, от 55 до 85% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через двадцать четыре часа в указанных условиях,
- е) не менее 70%, предпочтительно, не менее 80% от всего будезонида или его 22R-изомера высвобождается в моделированной кишечной жидкости через сорок восемь часов в указанных условиях.

5. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что оболочка состоит из анионного карбоксилсодержащего полимера и водонерастворимого полимера.

6. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что указанный анионный карбоксилсодержащий полимер составляет от 25 до 100% от всего количества полимера.

7. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что указанный анионный карбоксилсодержащий полимер выбран из ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, и частично этерифицированных полимеров метакриловой кислоты.

8. Лекарственная форма по любому из пп.5–7, **отличающаяся** тем, что водонерастворимый полимер выбирают из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилацетата, сополимера этилена и винилацетата и сополимеров сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот.

9. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что указанная оболочка дополнительно содержит один или более компонентов, выбранных из пластификаторов, антиадгезивов или поверхностно-активных веществ.

10. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что указанная оболочка составляет от 1 до 50% от всего веса шариков с покрытием.

11. Лекарственная форма по п.10, **отличающаяся** тем, что указанная оболочка составляет от 2 до 25% от всего веса шариков с покрытием.

12. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что под указанной оболочкой она содержит слой, включающий фармацевтически приемлемый пленкообразующий водонерастворимый полимер или смесь водонерастворимых и водорастворимых полимеров.

13. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что под указанной оболочкой она дополнительно содержит слой из смеси будезонида или его 22R-изомера и водонерастворимого полимера.

14. Лекарственная форма по п.13, **отличающаяся** тем, что будезонид или его 22R-изомер введены в полимерный материал, выбранный из поливинилонацетата, метилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилацетата, сополимера этилена и винилацетата и сополимеров сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот.

15. Лекарственная форма по любому из пп. 12–14, **отличающаяся** тем, что указанный слой дополнительно содержит один или более компонентов, выбранных из пластификаторов, антиадгезивов и поверхностно-активных веществ.

16. Лекарственная форма по любому из пп.12–15, **отличающаяся** тем, что указанный слой содержит от 0,5 до 30% от общего веса шариков с покрытием.

17. Лекарственная форма по п.16, **отличающаяся** тем, что указанный слой содержит от 1 до 15% от общего веса шариков с покрытием.

18. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что указанное ядро содержит будезонид или его 22R-изомер, гомогенно распределенный в фармацевтически приемлемых наполнителях, или в центре кристаллизации правильной формы с диаметром от 0,2 до 1,0 мм.

19. Лекарственная форма по любому из предшествующих пп., **отличающаяся** тем, что содержит будезонид.

20. Лекарственная форма по любому из п. 1–19, **отличающаяся** тем, что представлена в виде капсул.

Изобретение относится к пероральным фармацевтическим композициям для лечения воспалительных заболеваний кишечного тракта и к использованию некоторых глюкокортикостероидов при изготовлении фармацевтических композиций для лечения некоторых воспалительных заболеваний кишечного тракта путем перорального введения.

Под термином воспалительное заболевание кишечного тракта обычно подразумевается два

заболевания, а именно неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

Неспецифический язвенный колит является хроническим воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, поражающим лишь толстую кишку, и за исключением особо тяжелых случаев, это поражение ограничивается лишь слизистой оболочкой толстой кишки. Течение болезни может быть непрерывным или рецидивирующим, легким или с осложнениями. При острых тяжелых или хронических непрерывных формах течения болез-

ни может возникнуть необходимость в колэктомии. Однако большинство пациентов, страдающих неспецифическим язвенным колитом, в основном, нуждаются в медикаментозном, а не в хирургическом лечении.

Болезнь Крона также является хроническим воспалительным заболеванием неясной этиологии, но в отличие от неспецифического язвенного колита это заболевание может распространяться на любой отдел кишечного тракта. И хотя начальные поражения могут быть неглубокими, однако воспалительный процесс, достигая стенки кишки, может вызвать ее перфорацию с поражением лимфоузлов. Как и в случае неспецифического язвенного колита, болезнь Крона может иметь непрерывный или рецидивирующий характер, с легким течением или с осложнениями, но в отличие от неспецифического язвенного колита резекция пораженных отделов кишки не дает желаемого результата. Большинство пациентов, подвергшихся операции, снова обращаются к врачу по поводу рецидива и, как правило, вынуждены продолжать курс консервативного лечения.

При лечении острых форм неспецифического язвенного колита почти всегда используются глюкокортикостероиды, такие как преднизолон или преднизона ацетат, используемые перорально или ректально с помощью клизмы.

После достижения ремиссии при лечении неспецифического язвенного колита лечение может быть продолжено с использованием сульфазалазина. Однако это лекарственное средство имеет много побочных эффектов, обусловленных абсорбцией сульфапиридиновой части из толстой кишки. Недавно были разработаны соединения, содержащие только 5-аминосалициловую кислоту и являющиеся такими же эффективными, как и сульфазалазин, но в отличие от сульфазалазина эти средства не вызывают побочных эффектов, обусловленных сульфапиридином, однако при этом они обладают своим собственным неблагоприятным воздействием, а именно они вызывают диарею.

Однако при лечении неспецифического язвенного колита в периоды ремиссии обычно глюкокортикостероиды не применяются, поскольку дозы, не вызывающие неблагоприятного побочного действия, являющиеся неэффективными, а пациентам, нуждающимся в постоянных высоких дозах глюкокортикостероидов, как правило, бывает показана колэктомия.

Как и в случае неспецифического язвенного колита, глюкокортикостероиды являются весьма эффективными при лечении активных осложненных форм болезни Крона, однако указанные средства хороши лишь до достижения периода ремиссии, после чего их действие практически прекращается. Но при этом следует указать, что в большинстве случаев это заболевание почти не дает удовлетворительной ремиссии, и применение глюкокортикостероидов часто бывает необходимо для симптоматического контроля. В менее серьезных случаях может быть также использован сульфазалазин, особенно при поражениях толстой кишки.

Однако в случае болезни Крона часто первичное консервативное лечение бывает малоэффективным, и некоторую ценность представляет

лишь симптоматическое лечение с использованием анальгезирующих и успокаивающих средств от боли и диареи. В итоге большинству пациентов требуется оперативное вмешательство.

Исследования показали, что композиции настоящего изобретения могут быть успешно использованы при лечении неспецифического язвенного колита, включая идиопатический проктит, и некоторых форм болезни Крона посредством перорального введения.

Композиции, предназначенные для лечения неспецифического язвенного колита, могут быть использованы как при остром, так при хроническом течении болезни, а также в профилактических целях для предупреждения возможных рецидивов (т. е. для превентивного лечения после достижения ремиссии).

Композиции настоящего изобретения могут быть использованы для лечения болезни Крона в острой форме, а также для превентивного лечения в целях предупреждения рецидива (т. е. после достижения ремиссии), и кроме того, эти композиции могут быть использованы для превентивного лечения заболеваний тонкой кишки в период их ремиссии (т. е. для поддерживающей терапии).

Было установлено, что для лечения указанных выше заболеваний могут быть использованы противовоспалительные стероиды, такие как

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [I];

22R-эпимер соединения [I];

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-9 α -фторо-11 β ,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [II];

22R-эпимер соединения [II];

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α ,9 α -дифторо-11 β ,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [III];

22R-эпимер соединения [III];

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β -гидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион [IA];

22R-эпимер соединения [IA];

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-9 α -фторо-11 β -гидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион [IIA];

22R-эпимер соединения [IIA];

21-ацетат (22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α ,9 α -дифторо-11 β -гидрокси-фторопрегана-1,4-диен-3,20-диона [IIIA];

22R-эпимер соединения [IIIA];

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β ,21-дигидрокси-прегна-4-ен-3,20-дион [IV];

22R-эпимер соединения [IV];

(22RS)-16 α ,17 α -пентилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-4-ен-3,20-дион [V];

22R-эпимер соединения [V];

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-4-ен-3,20-дион [IVA];

22R-эпимер соединения [IVA];

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -пентилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-4-ен-3,20-дион [VA];

22R-эпимер соединения [VA];

метил(20RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β -гидрокси-андроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилата [VI].

20R-эпимер соединения [VI],

метил (20RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-9 α -фторо-11 β -гидрокси-андроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилата [VII],

20R-эпимер соединения [VI],

метил (20RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α ,9 α -дифторо-11 β -гидрокси-андроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилата [VIII],

22R-эпимер соединения [VIII];

метил(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α ,9 α -дифторо-11 β -гидрокси-3,20-диоксипрегна-1,4-диен-21-оата [IX] и

22R-эпимер соединения [IX].

Соединение [I] и его 22R-эпимер являются особенно предпочтительными соединениями.

Соединение [I] получило название "будезонид".

Будезонид и соединения [II], [III], [IV], [IA], [IIA] описаны и заявлены в описании шведского патента 378109. Как известно, будезонид обладает противовоспалительной активностью и по сравнению с преднизолоном, преднизолоном и другими глюкокортикостероидами обладает преимущественным отношением между локальным и системным эффектом при наружном нанесении на кожу или легочной ингаляции.

Будезонид является сильным стероидом, который с успехом используется путем локального применения (посредством аэрозолей при лечении астмы и ринитов. В настоящее время также проводятся работы по клиническим исследованиям в контролируемых условиях возможности применения будезонидной клизмы для лечения проктитов и дистальных язвенных колитов (Danielsson A. и др.: A Controlled randomized trial of budesonide Versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis, Scand. T. Gastroenterol. 22:987 - 992, 1987 и Danielsson A. и др.: Controlled trial of budesonide enema and placebo in proctitis and distal ulcerative colitis. Scand. T. Gastroenterol. 24. Supplement 159: 88). Пероральное использование будезонида при лечении болезни Крона тонкой кишки в ее острой фазе описано Wolman S. L в работе "Use of oral budesonide in a patient With small bowel Crohn's disease and previous pseudotumor cerebri-secondary to steroids. Scand T. Gastroenterol. 24. Supplement 158: 146-147).

Характеристический профиль будезонида при использовании его для лечения указанных заболеваний позволяет получить высокий противовоспалительный эффект на участке применения, и при этом дает низкую степень нежелательных системных побочных эффектов, обычно вызываемых глюкокортикостероидами. Низкий уровень побочных системных эффектов будезонида является результатом ускоренного осуществления печеночного метаболизма, превращающего будезонид в значительно менее активные метаболиты.

Особенно перспективным в отношении лечения вышеуказанных воспалительных заболеваний, очевидно, является 22R-эпимер будезонида при пероральном введении, поскольку он является сильнодействующим и более быстро трансформируемым печенью по сравнению с будезонидом, а поэтому его количество в системе кровообращения является гораздо меньшим, что и дает меньшую степень нежелательных побочных эффектов.

22R-эпимеры соединений [I], [II], [III], [IA], [IIA], [IIIA] описаны и заявлены в описании шведского патента 378110.

Соединения [IV], [V], [IVA], [VA] и их 22R-эпимеры описаны и заявлены в описании Европатента 540100.

Соединение [IX] и его 22R-эпимер описаны и заявлены в заявке на Европатент 232690.

Авторами настоящей заявки было неожиданно обнаружено, что описанные выше глюкокортикостероиды, вводимые обычным пероральным путем, являются высокоэффективными средствами при лечении вышеуказанных воспалительных кишечных заболеваний.

Таким образом, вышеупомянутые соединения обладают значительными преимуществами по сравнению с другими глюкокортикостероидами, оказывающими системное действие, и другими средствами, ранее используемыми при лечении болезни Крона, которые заключаются, в частности, в том, что вышеупомянутые соединения не дают системных побочных эффектов, обычно ассоциирующихся с глюкокортикостероидной терапией. Высокая скорость прохождения пути метаболизма лекарственного средства, осуществляемого печенью, позволяет использовать его с достаточной надежностью для поддерживающей терапии при достижении ремиссии после острой фазы заболевания. Хотя болезнь Крона не является общим заболеванием, однако, будучи хронической болезнью, она вызывает слабость, которая может быть с успехом устранена с помощью лечения менее токсичными и более эффективными средствами.

При неспецифических язвенных колитах указанное лекарственное средство позволяет снизить число пациентов с показаниями к операции, и, кроме того, отсутствие системных побочных эффектов дает возможность использовать это средство для поддерживающей терапии после достижения ремиссии.

Таким образом, настоящее изобретение относится к получению фармацевтических композиций, содержащих определенные выше глюкокортикостероиды, для использования их при лечении описанных выше кишечных заболеваний путем перорального введения.

Настоящее изобретение также относится к использованию описанных выше глюкокортикостероидов при получении фармацевтических композиций для лечения вышеуказанных кишечных заболеваний путем перорального введения.

Кроме того, настоящее изобретение относится к методу лечения указанных выше кишечных заболеваний, заключающемуся в том, что человеку или животному, страдающему указанным заболеванием, вводят перорально эффективную дозу глюкокортикостероидов, определенного выше.

Для того, чтобы пероральная композиция, содержащая глюкокортикостероиды, определенные выше, могла бы быть использована для лечения описанных выше заболеваний кишечного тракта, необходимо, чтобы эта композиция могла быть доведена до целевого участка в организме. Поэтому еще одним объектом настоящего изобретения является получение регулируемой композиции, которая может быть использована в основ-

ном для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

Время прохождения различных стандартных лекарственных форм по желудочно-кишечному тракту довольно хорошо известно. После выхода лекарственной формы из желудка ее время прохождения по тонкой кишке занимает от 3 до 5 часов. Время пребывания в толстой кишке значительно больше и составляет от 25 до 50 часов. В идеальном случае, пока лекарственная форма остается в желудке, высвобождения лекарственного средства не должно происходить. Если данное средство направлено на лечение болезни Крона с поражением тонкой кишки, то после выхода из желудка высвобождение лекарственного средства происходит в течение 5 часов. Если целью назначения является толстая кишка, то в идеальном случае, т. е., начиная от слепой кишки, высвобождение лекарственного средства занимает до 50 часов.

Для получения композиций, содержащих описанные выше глюкокортикостероиды и предназначенных для лечения воспалительных заболеваний кишечного тракта, указанных выше, в настоящем изобретении используется техника составления фармацевтических композиций. Композиция должна быть составлена так, чтобы глюкокортикостероид мог достигать очаг воспаления в кишечном тракте в достаточной концентрации и в течение периода времени, достаточно длительного для воздействия на целевой участок как в случае поражения болезнью Крона всего кишечника или только тонкой кишки, так и в случае неспецифического язвенного колита слепой кишки, толстой кишки и прямой кишки.

Как было установлено, для достижения вышеуказанных целей подходящей является композиция для многократного использования в капсуле. При неспецифическом язвенном колите композиция должна быть составлена таким образом, чтобы глюкокортикостероид предпочтительно высвобождался во время прохождения композиции в толстой кишке. При поражении подвздошной кишки болезнью Крона композиция должна быть составлена так, чтобы глюкокортикостероид предпочтительно высвобождался во время прохождения в тонкой кишке. Указанные цели могут быть достигнуты с помощью энтеросольюбильного покрытия или/и покрытия для пролонгированного высвобождения лекарственного средства, содержащего глюкокортикостероид. Описанные препараты, содержащие глюкокортикостероиды, являются новыми.

Дозы, используемые для лечения кишечных заболеваний, определенных выше, составляют в пределах 2 - 20 мг и могут быть разделены на 1-4 дозы в течение 24 часов.

Разовые формы имеют размер 0,3 - 5,0 мм, а предпочтительно 0,5 - 2 мм. Эти дозы могут быть введены в жестких желатиновых капсулах, размер которых зависит от вводимой дозы.

Каждая разовая форма состоит из ядра; первого слоя, покрывающего ядро; и второго слоя, покрывающего первый слой.

Ядро состоит из правильного затравочного кристалла, на который нанесен глюкокортикосте-

роид, или затравки, в которой гомогенно распределен глюкокортикостероид. Наполнители, используемые для получения затравочных материалов, состоят из одного или нескольких фармацевтически приемлемых материалов, таких как сахар, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, воски или полимерные связывающие агенты.

Первый слой, наносимый на кристаллы правильной формы, состоит из глюкокортикостероида и водорастворимого или водонерастворимого полимера, который служит в качестве связующего для глюкокортикостероида и в качестве слоя, ограничивающего скорость высвобождения глюкокортикостероида. Такими полимерами могут быть производные целлюлозы, акриловые полимеры и сополимеры, виниловые полимеры и другие производные высокомолекулярных полимеров, или синтетические полимеры, такие как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, поливинилпирролидон, поливинилацетат, поливидонацетат, полиметакрилаты и сополимер этила и винилацетата или их комбинации. Предпочтительными пленкообразующими полимерами являются этилцеллюлоза или сополимеры эфиров акриловой и метакриловой кислоты (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS) в виде водной дисперсии.

Необязательный первый скоростьограничивающий слой, нанесенный на затравку с гомогенно распределенным глюкокортикостероидом, состоит из водонерастворимого полимера или смеси водонерастворимых полимеров, или смеси указанных выше водонерастворимых и водорастворимых полимеров.

Полимеры для второго слоя могут быть выбраны из группы анионных полимеров карбоновой кислоты, являющихся приемлемыми для использования в фармацевтических целях и труднорастворимыми при низких pH, но растворимыми при более высоких pH (пределы pH для растворимости составляют 4 - 7,5); при этом в указанную группу входят следующие полимеры: ацетатфталат целлюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы, фталат гидрокси пропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталат, и полимеры акриловой кислоты, например полимеры частично этерифицированной метакриловой кислоты, такие как Eudragit L, Eudragit L100-55 и Eudragit S. Эти полимеры могут быть использованы отдельно или в сочетании друг с другом или в сочетании с другими вышеупомянутыми полимерами. Предпочтительными полимерами являются Эудрагиты (Eudragit) в виде водной дисперсии. Анионные полимеры карбоновой кислоты имеют содержание полимера в целом 25-100%.

По желанию, покрытия могут содержать и другие фармацевтически приемлемые материалы, улучшающие свойства пленкообразующих полимеров, например, такие как пластификаторы, антиадгезивы, поверхностно-активные вещества (ПАВ) и вещества, ускоряющие или замедляющие диффузию.

Подходящими пластификаторами могут быть сложные эфиры фталевой кислоты, триацетин, дибутилсебацат, моноглицериды, сложные эфиры лимонной кислоты и полиэтиленгликоли.

Предпочтительными пластификаторами являются ацетилтрибутилцитрат и триэтилцитрат.

Подходящими антиадгезивами являются тальк и стеараты металлов.

Количество первого покрытия, наносимого на разовые формы, обычно составляет от 0,5 до 30% мас., а предпочтительно от 1 до 15% мас. Это количество также включает массу стероида в том случае, если он там присутствует. Количество второго покрытия, наносимого на разовые формы, обычно составляет от 1 до 50% мас., а предпочтительно от 2 до 25% в расчете на массу покрытых форм. Оставшаяся масса приходится на массу затравки.

Получение препарата в виде шариков с регулируемым высвобождением согласно настоящему изобретению заключается в том, что на затравочный материал правильной формы наносят слой глюкокортикостероида, определенного выше, и водорастворимого или водонерастворимого полимера, либо затравочный материал с гомогенно распределенным в нем глюкокортикостероидом, определенным выше, необязательно покрывают слоем водонерастворимого полимера или смесью водонерастворимых полимеров, или смесью водорастворимых и водонерастворимых полимеров, который в свою очередь покрывают пленкой из пленкообразующего анионного карбоксисодержащего полимера, или смеси пленкообразующего анионного карбоксисодержащего полимера и водонерастворимого полимера, которая позволяет глюкокортикостероиду высвобождаться способом, описанным ниже.

Согласно настоящему изобретению композиция в виде шариков с регулируемым высвобождением отличается тем, что она содержит

I) ядро, состоящее из затравочного материала правильной формы, или затравочного материала, в котором гомогенно распределен глюкокортикостероид, как описано ниже, и

II) в случае ядра, состоящего из затравочного материала правильной формы, слой, состоящий из

а) глюкокортикостероида, выбранного из группы, включающей в себя (22RS)-16 α , 17 α -бутилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [I],

22R-эпимер соединения [I];

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-9 α -фторо-11 β , 21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [II];

22R-эпимер соединения [II];

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси -6 α , 9 α -дифторо-11 β -21-дигидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион [III],

22R-эпимер соединения [III],

(22RS)-21ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β - гидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион [IA],

22R-эпимер соединения [IA],

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-9 α -фторо-11 β -гидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион [IIA],

22R-эпимер соединения [IIA],

21-ацетат (22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α ,9 α -дифторо-11 β -гидрокси-фторо-прегна-1,4-диен-3,20-дион [IIIA],

22R-эпимер соединения [IIIA],

(22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-4-ен-3,20-дион [IV],

22R-эпимер соединения [IV],

(22RS)-16 α ,17 α -пентилидендиокси-11 β ,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион [V],

22R-эпимер соединения [V],

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -бутилидендиокси -11 β ,21- дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион [IVA],

22R-эпимер соединения [IVA],

(22RS)-21-ацетокси-16 α ,17 α -пентилидендиокси -11 β ,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион [VA],

22R-эпимер соединения [VA],

метил (20RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-11 β -гидроксиандроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилат [VI],

20R-эпимер соединения [VI],

метил (20RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-9 α -фторо-11 β -гидроксиандроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилат [VII],

20R-эпимер соединения [VII],

метил (20RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α , 9 α -дифторо-11 β -гидроксиандроста-1,4-диен-3-он -17 β - карбоксилат [VIII],

22R-эпимер соединения [VIII],

метил (22RS)-16 α ,17 α -бутилидендиокси-6 α , 9 α -дифторо-11 β -гидрокси-3,20-диоксипрегна-1,4-диен-21-оат [IX] и

22R-эпимер соединения [IX] и

b) фармацевтически приемлемого пленкообразующего водонерастворимого или водорастворимого полимера, или в случае ядра, состоящего из затравки, в котором гомогенно распределен глюкокортикостероид, определенный выше, необязательно слой фармацевтически приемлемого пленкообразующего водонерастворимого полимера или смеси водонерастворимых полимеров или смеси водорастворимого или водонерастворимого полимеров; и

III) оболочку, окружающую указанное ядро и слой и содержащую фармацевтически приемлемый пленкообразующий анионный карбоксисодержащий полимер, являющийся плохо растворимым при низких pH и растворимым при более высоких pH, взятый отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым пленкообразующим водонерастворимым полимером; где

толщина указанного слоя или указанной оболочки и/или отношение указанного анионного карбоксисодержащего полимера к указанному нерастворимому полимеру являются эффективными для предупреждения высвобождения указанного глюкокортикостероида из указанной таблетки в желудочной жидкости, но способствуют высвобождению указанного глюкокортикостероида из указанных шариков в кишечной жидкости со скоростью, допускающей обработку пораженной части кишечного тракта, т. е. со скоростью, соответствующей времени высвобождения 1-50 часов, предпочтительно 5-10 часов при обработке тонкой кишки, и 25-50 часов при обработке толстой кишки; при этом указанную скорость определяли *in vitro* как скорость растворения указанной разовой формы в жидкостях, имитирующих желудочную и кишечную жидкости, путем измерения в потоке через ячейку при 8 мл/мин и 37°C, и эти измерения для разовых форм, предназначенных для лечения тонкой кишки, показали следующие результаты:

а) не более 10%, а предпочтительно не более 5% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через два часа в моделированной желудочной жидкости в указанном устройстве;

б) от 15 до 55%, а предпочтительно от 20 до 50% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через два часа в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

с) от 35 до 80%, а предпочтительно от 40 до 70% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 4 часа в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

д) не менее 60, а предпочтительно 60-90% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 8 часов в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

е) не менее 80% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 12 часов в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

а измерения для разовых форм, предназначенных для лечения толстой кишки, показали следующие результаты:

а) не более 10%, а предпочтительно не более 5% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 2 часа в моделированной желудочной жидкости в указанном устройстве;

б) от 5 до 30%, а предпочтительно от 10 до 30% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 4 часа в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

с) от 20 до 65%, а предпочтительно от 35 до 55% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 12 часов в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

д) от 40 до 95%, а предпочтительно от 55 до 85% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 24 часа в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве;

е) не менее 70%, предпочтительно не менее 80% от всего глюкокортикостероида высвобождалось через 48 часов в моделированной кишечной жидкости в указанном устройстве.

В одном из своих вариантов композиция представляет собой пилюлю, окруженную оболочкой, под которой находится слой, содержащий будезонид или его 22R-эпимер и водорастворимый или водонерастворимый полимер.

В другом варианте композиции полимерный материал, содержащий будезонид или его 22R-эпимер, выбирают из поливинилпирролидона и гидроксипропилметилцеллюлозы или, альтернативно, из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы и сополимеров сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты.

В еще одном варианте композиции слой, состоящий из будезонида или его 22R-эпимера и водорастворимого или водонерастворимого полимера, включает в себя один или несколько дополнительных компонентов, выбранных из пластификаторов, антиадгезивов и поверхностно-активных веществ

Примеры.

В соответствии с настоящим изобретением для лечения заболеваний кишечного тракта могут

быть использованы следующие фармацевтические композиции:

Пример 1 - мг/капсула

Тонко измельченный будезонид - 1,0

Сахарные сферы - 321

Aquacoat ECD 30 - 6,6

Ацетилтрибутилцитрат - 0,5

Полисорбат 80 - 0,1

Eudragit L 100 - 55 - 17,5

Триэтилцитрат - 1,8

Тальк - 8,8

Противопенистый MMS - 0,01

Будезонид (32,2 г) суспендировали в Aquacoat ECD 80-дисперсии (0,70 кг) с помощью Полисорбата 80 (0,42 г) вместе с ацетилтрибутилцитратом (15,8 г). Полученную смесь наносили путем распыления на сахарные сферы (17,2 кг) в аппарате с псевдооживленным слоем. Затем на эти сферы наносили распылением энтеросолюбильное покрытие, состоящее из Eudragit L 100-55-дисперсии (0,558 кг), триэтилцитрата (55,8 г), талька (0,279 кг), противопенистого MMS (0,44 г) и Полисорбата (2,79 г).

Затем эти формы сушили в аппарате с псевдооживленным слоем, просеивали и вводили в жесткие желатиновые капсулы.

Полученные в результате описанной процедуры шарики подвергали описанному ниже тесту на растворение.

Устройство: проточные ячейки (Sotax Disso-test CE6, снабженный ячейками 12 мм), скорость потока 8 мл/мин и температура 37°C.

Среда: Жидкость, имитирующая желудочную жидкость (SGF), pH 1,2, и жидкость, имитирующая кишечную жидкость (SIF), pH 1,5 (в соответствии с фармакопеей США, без ферментов).

Метод: Для проведения теста на растворение в моделированной желудочной жидкости в указанные ячейки помещали 2,8 г шариков, а для теста на растворение в моделированной кишечной жидкости в эти ячейки помещали 1,4 г шариков, после чего начинали тест. В определенные промежутки времени фракции собирали и анализировали на содержание будезонида с помощью жидкостной хроматографии. Затем за каждый период времени подсчитывали процент растворения. Результаты теста представлены в таблице 1.

Пример 2 - мг/капсула

Тонко измельченный будезонид - 2,0

Сахарные сферы - 292

Aquacoat ECD 30 - 4,8

Ацетилтрибутилцитрат - 0,4

Полисорбат 80 - 0,01

Eudragit NE30D - 17,5

Eudragit S100 - 17,5

Тальк - 17,5

Будезонид (3,5 г) суспендировали в Aquacoat ECD 30-дисперсии (28,0 г) с помощью Полисорбата 80 (0,02 г) вместе с ацетилтрибутилцитратом (0,63 г). Полученную смесь наносили путем распыления на сахарные сферы (510 г) в аппарате с псевдооживленным слоем. Скорость ограничивающее и энтеросолюбильное покрытие, состоящее из Eudragit S 100 (30,0 г) и талька (30,0 г) суспендировали в Eudragit NE30D-дисперсии (100 г) с помощью Полисорбата 80 (0,3 г), а затем наноси-

ли на сферы путем распыления. Шарики осушали, просеивали и вводили в жесткие желатиновые капсулы.

После этого полученные в результате шарики подвергали описанному ниже тесту на растворение.

Устройство: Проточные ячейки (Sotax Dis-sotest CE6, снабженное ячейками 12 мм), скорость потока 8 мл/мин, температура 37°C.

Среда: Моделированная желудочная жидкость (SGF), pH 1,2, и моделированная кишечная жидкость (SIF), pH 7,5 (в соответствии с фармакопеей США, без ферментов).

Метод: Для проведения теста на растворение в моделированных желудочной и кишечной жидкостях в указанные ячейки помещали 2,3 г шариков, после чего начинали тест. В определенные промежутки времени фракции собирали и анализировали на будезонид с помощью жидкостной хроматографии. Затем за каждый период времени определяли процент растворения. Результаты представлены в таблице 2

Пример 3

Тонкоизмельченный будезонид - 2,0

Сахарные сферы - 305

Aquacoat ECD 30 - 5,0

Ацетилтрибутилцитрат - 0,4

Полисорбат 80 - 0,14

Eudragit N E 301 - 12,6

Eudragit S 100 - 12,6

Тальк - 12,6

Будезонид (6,69 г) суспендировали в Aquacoat ECD 30-дисперсии (56,0 г) с помощью Полисорбата 80 (0,04 г) вместе с ацетилтрибутилцитратом (1,26 г). Полученную смесь наносили путем распыления на сахарные сферы (1020 г) в аппарате с псевдооживленным слоем. Скоростьограничивающее и энтеросолюбильное покрытие, состоящее из Eudragit S100 (42,0 г) и талька (42,0 г), суспендировали в Eudragit NE30D-дисперсии 140 г с использованием Полисорбата 80 (0,42 г), а затем наносили на сферы путем распыления, шарики осушали, просеивали и вводили в жесткие желатиновые капсулы.

Полученные в результате шарики затем подвергали описанному ниже тесту на растворение.

Устройство: Проточные ячейки (Sotax Dis-sotest CE6, снабженное ячейками 12 мм), скорость потока 3 мл/мин, температура 37°C.

Среда: Моделированная желудочная жидкость (SGF), pH 1,2; и моделированная кишечная жидкость (SIF), pH 7,5 (в соответствии с фармакопеей США без ферментов).

Метод: Для проведения теста на растворение в моделированной желудочной жидкости в указанные ячейки помещали 2,8 г шариков, а для теста на растворение в моделированной кишечной жидкости в указанные ячейки помещали 2,1 г шариков, после чего начинали тест. В определенные промежутки времени фракции собирали и анализировали на будезонид с помощью жидкостной хроматографии. Затем за каждый период времени определяли процент растворения.

Результаты представлены в таблице 3.

Пример 4 - мг/капсула

Тонко измельченный будезонид - 0,5

Сахарные сферы - 286

Aquacoat ECD 30 - 24,2

Ацетилтрибутилцитрат - 1,8

Eudragit NE30D - 12,6

Eudragit S100 - 12,6

Тальк - 12,6

Будезонид (0,90 г) суспендировали в Aquacoat ECD 30-дисперсии (144 г) вместе с ацетилтрибутилцитратом (1,82 г). Полученную смесь наносили путем распыления на сахарные сферы (510 г) в аппарате с псевдооживленным слоем. Скоростьограничивающее и энтеросолюбильное покрытие, состоящее из Eudragit S100 (22,5 г) и талька (22,5 г), суспендированного в Eudragit NE301 - дисперсии (75,0 г), затем наносили на сферы путем распыления. Шарики осушали, просеивали и вводили в жесткие желатиновые капсулы.

Полученные в результате шарики затем подвергали описанному ниже тесту на растворение.

Устройство: Проточные ячейки (Sotax Dis-sotest CE6, снабженное ячейками 12 мм), скорость потока 8 мл/мин, температура 37°C.

Среда: Моделированная желудочная жидкость (SGF), pH 1,2; и моделированная кишечная жидкость (SIF), pH 7,5 (в соответствии с фармакопеей США, без ферментов).

Метод: Для проведения теста на растворение в моделированной желудочной жидкости в указанные ячейки помещали 2,8 г шариков, а для теста на растворение в моделированной кишечной жидкости в указанные ячейки помещали 2,1 г шариков, после чего начинали тест. В определенные промежутки времени фракции собирали и анализировали на будезонид с помощью жидкостной хроматографии. Затем за каждый период времени определяли процент растворения. Результаты представлены в таблице 4.

Абсорбционные данные для будезонидсодержащей композиции, полученной в примере 1.

Каждый из двух здоровых добровольцев принимали композицию, полученную в примере 1 и содержащую 9 мг будезонида. Затем в различные промежутки времени в течение 48 часов после введения лекарственного средства у них брали образцы крови. После этого образцы плазмы анализировали на будезонид с использованием специфического метода ЖХВР-РИА. Процесс абсорбции оценивали численным методом по точкам деконволюции в данных концентрации плазмы. Величины абсорбции приводили к одинаковому конечному уровню путем деления этих величин на величину абсорбции, полученную при последнем отсчете, когда, как предполагается, абсорбция завершилась. Полученные величины представлены в таблице 1А. Абсолютная биологическая доступность для двух вышеупомянутых пациентов составляла 10,8% и 9,6% соответственно. Для сравнения следует отметить, что абсолютная биологическая доступность капсулы с быстрым высвобождением будезонида составляет 10-15%, а среднее время абсорбции составляет менее 2 часов. Из абсорбированной дозы для указанных двух пациентов около 30% и 55% абсорбировалось за время 2-12 часов. В этот интервал времени абсорбция, по-видимому, происходит во время про-

хождения композиции через подвздошную кишку, слепую кишку и ближайший к ней участок толстой кишки.

Абсорбционные данные для будезонидсодержащей композиции, полученной в примере 2.

Каждый из двух здоровых добровольцев принимали композицию, полученную в примере 1 и содержащую 20 мг будезонида. Затем в различные промежутки времени в течение 72 часов после введения лекарственного средства у этих людей брали образцы крови. После этого образцы плазмы анализировали на будезонид с использованием специфического метода ЖХВР-РИА. Процесс абсорбции оценивали численным методом по точкам деконволюции в данных концентрации плазмы. Величины абсорбции приводили к одинаковому конечному уровню путем деления этих величин на величину абсорбции, полученную при последнем отсчете, когда, как предполагается, абсорбция завершилась. Полученные величины представлены в таблице 2А. Абсолютная биологическая доступность для двух пациентов составляла 3,1% и 2,3% соответственно. Для сравнения следует отметить, что абсолютная биологическая доступность капсулы с быстрым высвобождением будезонида составляет 10-15%, а среднее время абсорбции составляет менее 2 часов. Из абсорбированной дозы для вышеупомянутых двух добровольцев около 68% и 67% абсорбировалось за время 6-36 часов соответственно. В этот интервал времени абсорбция, по-видимому, происходит во время прохождения композиции через слепую кишку и пути толстая кишка - прямая кишка.

Абсорбционные данные для будезонидсодержащей композиции, полученной в примере 3.

Каждый из двух здоровых добровольцев принимали композицию, полученную в примере 3 и содержащую 20 мг будезонида. Затем в различные промежутки времени в течение 72 часов после введения лекарственного средства у этих людей брали образцы крови. После этого образцы плазмы анализировали на будезонид с использованием специфического метода ЖХВР-РИА. Процесс абсорбции оценивали численным методом по точкам деконволюции в данных концентрации плазмы. Величины абсорбции приводили к одина-

ковому конечному уровню путем деления этих величин на величину абсорбции, полученную при последнем отсчете, когда, как предполагается, абсорбция завершилась. Полученные величины представлены в таблице 3А. Абсолютная биологическая доступность для двух пациентов составляла 63% и 4,9% соответственно. Для сравнения следует отметить, что абсолютная биологическая доступность капсулы с быстрым высвобождением будезонида составляет 10-15%, а среднее время абсорбции составляет менее 2 часов. Из абсорбированной дозы для этих двух добровольцев около 67% и 71% абсорбировалось за время 6-36 часов соответственно. В этот интервал времени абсорбция, по-видимому, происходит во время прохождения композиции через слепую кишку и пути толстая кишка - прямая кишка.

Абсорбционные данные для будезонидсодержащей композиции, полученной в примере 4.

Каждый из двух здоровых добровольцев принимали композицию, полученную в примере 4 и содержащую 20 мг будезонида.

Затем в различные промежутки времени в течение 72 часов после введения лекарственного средства у этих людей брали образцы крови. После этого образцы крови анализировали на будезонид с использованием специального метода ЖХВР-РИА. Процесс абсорбции оценивали методом по точкам деконволюции в данных концентрации плазмы. Величины абсорбции приводили к одинаковому конечному уровню путем деления этих величин на величину абсорбции, полученную при последнем отсчете, когда, как предполагается, абсорбция завершилась. Полученные величины представлены в таблице 4А. Абсолютная биологическая доступность для этих двух пациентов составляла 16,2% и 3,4% соответственно. Для сравнения следует отметить, что абсолютная биологическая доступность капсулы с быстрым высвобождением будезонида составляет 10-15%, а среднее время абсорбции составляет менее 2 часов. Из абсорбированной дозы для этих двух добровольцев около 71% и 44% абсорбировалось за время 6-36 часов соответственно. В этот интервал времени абсорбция, очевидно, происходит во время прохождения композиции через слепую кишку и пути толстая кишка - прямая кишка.

Таблица 1

Растворение будезонида примера 1

Среда	Процент растворения через				
	1 час	2 часа	4 часа	8 часов	12 часов
SGF	1	2	3	—	—
SIF	34	53	75	92	97

Таблица 2

Растворение будезонида примера 2

Среда	Процент растворения через (часы)								
	1	2	4	8	12	18	24	36	48
SGF	0	0	1	—	—	—	—	—	—
SIF	5	8	13	20	27	35	43	56	67

Таблица 3

Растворение будезонида примера 3

Среда	Процент растворения через (часы)							
	1	2	4	8	12	18	24	48
SGF	0	1	1	—	—	—	—	—
SIF	6	10	17	27	35	46	55	80

Таблиця 4

Растворение будезонида примера 4

Среда	Процент растворения через (часы)					
	1	2	4	8	12	18
SGF	1	1	3	—	—	—
SIF	7	15	29	50	67	84

Таблиця 1А

Абсорбция будезонида примера 1

Пациент №	Процент абсорбции через (часы)						
	1	2	4	8	12	24	36
3	—	7	14	23	37	83	100
5	13	39	61	85	94	99	100

Таблиця 2А

Абсорбция будезонида примера 2

Пациент №	Процент абсорбции через (часы)								
	2	4	6	8	12	24	36	48	60
4	5	15	24	29	48	80	92	96	98
5	5	19	33	43	57	87	100		

Таблиця 3А

Абсорбция будезонида примера 3

Пациент №	Процент абсорбции через (часы)									
	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72
1	6	16	27	35	53	83	94	98	99	100
3	1	2	6	16	28	57	78	91	97	100

Таблиця 4А

Абсорбция будезонида примера 4

Пациент №	Процент абсорбции через (часы)									
	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72
1	3	16	24	36	56	86	94	98	99	100
2	8	33	51	62	72	89	95	97	99	100

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03