



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40616 (13) C2

(51) 7 A61K31/137, A61K9/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) МИКРОТАБЛЕТКА ПРОДОВЖЕНОЇ ДІЇ, ЯКА МІСТИТЬ ПОХІДНІ β -ФЕНИЛПРОПІОФЕНОНУ

(21) 95114786

(22) 24.03.1994

(24) 15.08.2001

(31) P4310963.2

(32) 03.04.1993

(33) DE

(86) PCT/EP94/00949, 24.03.1994

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

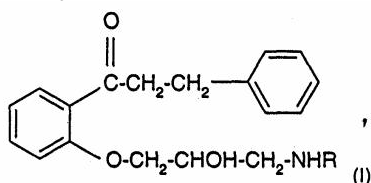
(72) Кольтер Карл, DE, Фріке Хельмут, DE, Бюлер
Фолькер, DE, Мюллер-Пельтцер Херберт, DE

(73) КНОЛЬ АГ, DE

(56) EP-A-0334167.

WO-A-92/04013.

WO-A-90/11755.

(57) 1. Цилиндрическая микроtabletка пролонгированного действия с выпуклой или плоской верхней и нижней сторонами, содержащая в качестве активного начала производные β -фенилпропиофенона формулы (I)

Изобретение относится к цилиндрическим микроtabletкам, содержащим высокую концентрацию производных β -фенилпропиофенона, при этом микроtabletки имеют высокую плотность активного начала и обеспечивают замедленное высвобождение активного начала независимо от давления прессования без использования способствующих замедлению высвобождения активного начала вспомогательных веществ.

Если в настоящем описании речь идет о производных β -фенилпропиофенона, то всегда также и имеются в виду их соли, в частности их физиологически приемлемые соли, преимущественно гидрохлорид.

Согласно прототипу высвобождение активного начала из таблеток замедляется замедляющей матрицей, в которую вработано активное начало, или же замедляющим покрытием, через которое в результате диффузии проникает пищева-

где R = н-пропил или 1,1-диметилпропил, или их фармакологически приемлемые соли, смазку, отличающаяся тем, что высота и диаметр микроtabletки независимы друг от друга и составляют 1-3 мм, содержание активного начала в микроtabletке составляет 81-99,9 вес.%, однако без учета веса возможно имеющегося покрытия, а содержание смазки - 0,1-5 вес. %, при этом таблетка не содержит способствующих замедлению высвобождения активного начала вспомогательных веществ.

2. Микроtabletка по п. 1, отличающаяся тем, что активным началом является гидрохлорид пропифенона.

3. Микроtabletка по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит стандартные вспомогательные вещества в количестве до 18,9 вес. %.

4. Микроtabletка по п. 1 или 2, или 3, отличающаяся тем, что высота и диаметр примерно одинаковы.

рительная жидкость, а активное начало выделяется.

Оба принципа имеют значительные недостатки. Так, например, матричные таблетки содержат относительно большие количества вспомогательных веществ, так что при данной дозе активного начала объем таблетки относительно большой, что неприятно для пациента. С другой стороны таблетки с пленочным покрытием требуют применения сложной технологии и являются чувствительными к механическому воздействию. При малейшем повреждении лакового покрытия существует опасность внезапного высвобождения всего количества активного начала, что является крайне нежелательным (местная и временная передозировка с отрицательными побочными действиями, короткая общая продолжительность действия).

Матричные таблетки, а также таблетки с пленочным покрытием обычно имеют диаметр,

составляющий приблизительно 6-12 мм и больше, и поэтому они не могут проходить закрытый привратник. Высвобождение и всасывание всего количества активного начала, концентрированного на одном месте в желудочно-кишечном тракте, зависит от имеющихся в этом месте условий, что обуславливает сильное интериндивидуальное и интраиндивидуальное рассеивание уровня активного начала в плазме.

В случае таблеток продленного действия, содержащих несколько дозирочных единиц, расщепление меньше, так как единицы равномерно распределяются по желудочно-кишечному тракту и способны к прохождению закрытого привратника. В качестве таблеток продленного действия, содержащих несколько дозирочных единиц, применяют, как правило, шарики с диффузионным лаковым покрытием, заключенные в вставные желатиновые капсулы. Изготовление матричных шариков возможно лишь при очень низкой дозировке лекарственных веществ, так как из-за большой поверхности потребовалось бы еще больше матричного вещества, чем в случае таблетки продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г.

Из патентных заявок GB № 2176999 и WO № 92/04013, например, известны маленькие матричные таблетки продленного действия, также содержащие большие количества замедляющих высвобождение активного начала вспомогательных веществ. В патентной заявке EP № 221732 описаны таблетки продленного действия, содержащие 60-80% труднорастворимого активного начала наряду с по меньшей мере четырьмя вспомогательными веществами. Как описано в патенте, высвобождение активного начала из этих таблеток продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г в значительной степени зависит от способа гранулирования и употребляемой при изготовлении таблеток установки.

Кроме того общеизвестно, что при изготовлении таблеток повышение усилия прессования сопровождается замедлением высвобождения активного начала. Это касается как таблеток быстрого высвобождения активного начала, так и таблеток продленного действия (см. патентную заявку WO № 92/00064). Так как несмотря на новейшее оборудование усилие прессования колеблется, скорость высвобождения активного начала будет различной. Кроме того, меняется и характеристика прессования, основанная на конкретном составе прессуемого гранулята. Разницы по крупности зерен, пористости, поверхностной структуре, смачиваемости и т.п. могут иметь большое влияние на характеристику прессования и на процесс замедления активного начала.

Задачей изобретения является преодоление недостатков уровня техники, то есть предоставление содержащих пропafenон или же дипропafenон таблеток небольшого размера, с большой концентрацией и высокой плотностью активного начала, независимым от давления прессования и равномерным в течение длительного периода времени высвобождением активного начала.

Задача изобретения решается микрокапсулами по пунктам 1-4 формулы изобретения. Было найдено, что в данном случае изготовление таблеток продленного действия возможно без замед-

ляющих высвобождение активного начала вспомогательных веществ. Этот факт является еще тем неожиданным, что другие лекарственные вещества с похожей водорастворимостью, как гидрохлорид пропafenона (0,7%), такие, как, например, гидрохлорид циметидина или парацетамол, при таком же составе высвобождаются на 90% уже за час.

По сравнению с другими лекарственными веществами гидрохлорид пропafenона имеет чрезвычайно плохую способность к прессованию. Таблетку весом от 0,5 до 3,0 г со стандартной дозировкой активного начала, равной 150 - 300 мг, и концентрацией активного начала свыше 80% нельзя получить на таблетировочных машинах. Предлагаемые же микрокапсулы можно изготавливать при довольно высокой производственной скорости без проблем относительно прочности на истирание и сопротивления разрушению, при этом они имеют концентрацию активного начала от 81 до 99,9 вес.%, предпочтительно от 85 до 99,5 вес.%, и плотность активного начала свыше 1. Таких больших концентраций подобных активных начал в таблетках до сих пор не достигали.

Предлагаемые микрокапсулы являются цилиндрическими с плоской или выпуклой верхней и нижней сторонами с независимыми друг от друга диаметром и высотой, составляющими 1-3, предпочтительно 1,5-2,5 мм, при этом оба геометрических размера предпочтительно имеют приблизительно одинаковую величину.

Кроме того нельзя было предвидеть, что в отличие от опыта высвобождение активного начала практически независимо от давления при прессовании таблеток, а также от значения pH среды в широком диапазоне. "Практически независимо" означает, что влияние является незначительным для практических целей. Таким образом обеспечено постоянство высвобождения. Путем вариации размера таблетки и, в случае необходимости, путем применения ускоряющих высвобождение добавок оно устанавливается так, чтобы через 3 часа, предпочтительно 5 часов, максимум 80%, а через 24 часа, предпочтительно 15 часов, по меньшей мере 80% активного начала высвободился. По сравнению со стандартными таблетками продленного действия, такими, как, например, таблетка весом от 0,5 до 3,0 г с подобным высвобождением активного начала *in vitro*, предлагаемые микрокапсулы и *in vivo* обладают значительными преимуществами. Несмотря на короткий период полураспада образуется выраженный плато уровня активного начала в плазме крови (см. рис. 11). Колебания уровня активного начала в плазме крови значительно меньше в случае микрокапсул. На это указывают значение $t_{75\%}$ (время в интервале дозировки, в течение которого уровень активного начала в плазме составляет по меньшей мере 75% максимального значения), которое в случае предлагаемых микрокапсул составляет 8-9 часов по сравнению с 5-6 часами в случае таблетки весом от 0,5 до 3,0 г, а также значение PTF (peak to trough fluctuation; см. H.P. Koch и W.A. Ritschel, Synopsis der Biopharmazie und Pharmakokinetik, изд-во Ecomed-Verlagsgesellschaft mbH, Ландсберг и Мюнхен, 1986 г.).

$$PTF(\%) = \frac{C_{\text{макс}} - C_{\text{мин}}}{\frac{AUC}{\Delta t}} \times 100$$

(относительно значения AUC (= площадь под кривой) см. J.K. Aronson и др., *Eur. J. of Clinical Pharmacology*, том 35 (1988), стр. 1 - 7)

которое в случае микротаблеток примерно на половину меньше, чем в случае таблеток продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г, а именно меньше 75, предпочтительно меньше 60 %. Следовательно, микротаблетки обеспечивают повышенную безопасность терапии, так как не вызывают превышенных пиков уровня активного начала в плазме и обусловленных ими побочных действий, уровень активного начала в плазме не падает ниже эффективного минимума, и биологическая доступность данной формы, в отличие от таблеток весом от 0,5 до 3,0 г, не поддается влиянию приемом пищи.

В случае таблетки весом от 0,5 до 3,0 г значение AUC натошак на 50 % выше, чем после приема пищи.

В общем микротаблетки по сравнению с таблеткой продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г имеют менее значительные интра- и интериндивидуальные различия.

Кроме того, предлагаемые микротаблетки отличаются тем преимуществом, что после введения в желудочный или кишечный сок они не имеют склонность к прилипанию к стенкам желудка или кишечника. Таким образом обеспечивается то, что в виде отдельных формованных изделий они проходят через желудочно-кишечный тракт, где не прилипают к его стенке и, следовательно, не вызывают раздражений. Такие адгезионные свойства имеют, например, маленькие формованные изделия с гидрофильными полимерами продленного действия (см. заявку WO № 92/04013).

Получение таблеток продленного действия с гидрофильными полимерами продленного действия часто требует применения органических растворителей на стадии гранулирования с тем, чтобы набухание не началось уже на этой стадии процесса. При получении предлагаемых микротаблеток можно полностью отказаться от применения органических растворителей.

Кроме того, недостаток препаратов с гидрофильными полимерами продленного действия заключается в том, что из-за склонности к сорбции и набуханию они чувствительны к изменению влажности воздуха при хранении. В частности высокая влажность воздуха вредна для этих препаратов. Предлагаемые микротаблетки из-за нечувствительности компонентов являются стабильными также при повышенной влажности воздуха. Даже после 21-дневного хранения при 93 %-ной относительной влажности воздуха водопоглощение составляет менее 1%, и визуально не замечают каких-либо изменений.

Получение предлагаемых микротаблеток осуществляют в стандартных фармацевтических аппаратах и включает следующие операции: гранулирование, сушку, перемешивание, таблетирование.

Вопреки всем ожиданиям крупность зерен активного начала в процессе получения предлагаемых микротаблеток не играет никакой роли или лишь незначительную. Это позволяет переработать гидрохлорид пропafenона и гидрохлорид дипрафенона различной крупности зерен в продукты одинакового качества.

Гранулирование и сушку предпочтительно осуществляют в псевдоожиженном слое. Агломерацию можно, однако, также осуществлять в горизонтальном или вертикальном смесителе.

После просеивания через сито пригодного размера отверстий мокрый гранулят сушат в камерной сушилке с циркуляцией воздуха или в псевдоожиженном слое. Крупность зерен гранулята должна составлять меньше 1 мм, предпочтительно меньше 0,8 мм.

Для агломерации можно применять все стандартные связующие или способствующие адгезию вещества, такие, как, например, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона и винилацетата, желатина, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полимеры метакриловой кислоты и ее сложных эфиров. При употреблении раствора активного начала в качестве грануляционной жидкости можно отказаться от применения связующего. В качестве грануляционной жидкости предпочтительно применяют воду без добавок.

После сушки гранулята до определенного содержания воды добавляют 0,1 - 5 вес.%, предпочтительно 0,3 - 2 вес.%, смазки с последующим перемешиванием до получения гомогенной смеси. В качестве смазки можно применять все стандартные вещества, такие, как, например, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, бегенат кальция, пальмитостеарат глицерина, ацетат натрия, полиэтиленгликоль, смесь натриевой соли стеарата и фумарата. Кроме того можно добавлять до 18,9 вес.% дополнительных стандартных целевых добавок, таких, как, например, красители, стабилизаторы, наполнители, гидрофилизаторы, регуляторы текучести. Средств продленного действия не добавляют.

Таблетирование осуществляют на пригодном многоштамповом таблеточном прессе, предназначенном для получения микротаблеток. Получаемые микротаблетки являются цилиндрическими с плоской или выпуклой поверхностью. Высоту и диаметр можно варьировать независимо друг от друга. Для достижения более высокого насыпного веса и улучшенной сыпучести часто целесообразно согласовать высоту микротаблеток с диаметром.

Кроме размера микротаблеток дополнительным элементом управления высвобождением активного начала является добавка гидрофилизатора, повышающего скорость растворения. В качестве гидрофилизаторов можно применять, с одной стороны, поверхностно-активные вещества, такие, как, например, сложные эфиры полиоксипропиленовой жирной кислоты, простые эфиры полиоксипропиленового спирта жирного ряда, соли жирной кислоты, соли желчных кислот, алкилсульфаты или блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, или, с другой стороны, настоящие водорастворимые вещества, такие, как, например, полиэ-

тиленгликоли, мочевины, хлористый натрий, сорбит, маннит, глицерин, никотинамид, соли лимонной, винной или фосфорной кислот. Скорость высвобождения при этом повышается параллельно по мере увеличения концентрации гидрофиллизатора.

Гидрофиллизатор может быть вработан в гранулят или же его можно смешивать с гранулятом вместе со смазкой. Это, конечно, возможно лишь при наличии твердых гидрофиллизаторов. Концентрация гидрофиллизаторов составляет 0,1 - 15, как правило 1 - 10% от общей массы.

Для ускорения эрозии активного начала с поверхности таблетки и, тем самым, высвобождения активного начала, можно также применять стандартные для этой цели агенты в концентрациях от 0,001 до 0,5%, предпочтительно от 0,01 до 0,1%, являющихся намного ниже стандартных концентраций.

Как правило микроtableткИ можно непосредственно подавать в желатиновые капсулы на стандартных дозировочных машинах. Порой может быть преимущественным перед подачей в капсулы нанести на микроtableткИ легко растворимое, не влияющее на высвобождение активного начала лаковое покрытие.

Кроме того, во многих случаях целесообразно комбинировать микроtableткИ продленного действия с микроtableткИ, быстро высвобождающими активное начало, или же микроtableткИ меньшего продленного действия. При этом сначала высвобождается начальная доза, после чего осуществляется медленное высвобождение поддерживающей дозы. Современные дозировочные машины в состоянии беспрепятственно дозировать два продукта в одну капсулу.

Микроtableтка, быстро высвобождающая активное начало, от микроtableток продленного действия отличается тем, что содержит обычные количества стандартных агентов, например, агентов набухания, порообразователей, вызывающих быстрый распад микроtableтки на маленькие куски и быстрое растворение активного начала.

Все микроtableтки нижеприведенных примеров имеют диаметр и высоту, составляющие по 2 мм, а плотность активного начала составляет свыше 1.

Примеры

Пример 1 (рис. 1)

Микроtableтки продленного действия, содержащие пропифенон

Состав:

гидрохлорид пропифенона	6,25 мг (96 %)
гидроксипропилметил-целлюлоза	0,20 мг
стеарат магния	<u>0,05 мг</u>
Итого	6,50 мг

30 кг гидрохлорида пропифенона и 10 кг 10 %-ного раствора гидроксипропил-метилцеллюлозы (зарегистрированный товарный знак марки Phamacoat 603) гранулируют и сушат в грануляторе с псевдооживленным слоем. После просеивания через сито пригодного размера отверстий гранулят смешивают с заданным количеством стеарата магния в лопастном смесителе.

Прессование до микроtableток осуществляют на циркуляционном многостамповочном таблеточном прессе.

Микроtableтки в количестве, соответствующем предназначенной дозе, подают в твердые желатиновые капсулы на пригодной дозировочной машине.

Таблица 1

Результаты сравнительных испытаний с пробами, которым давали микроtableтки примера 1, содержащие гидрохлорид пропифенона, и известные таблетки продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г, сведены в следующей таблице (число проб: 18, доза: 400 мг гидрохлорида пропифенона, повторная дача)

	Микроtableтки согласно изобретению		Известные таблетки продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г	
	натощак	с пищей	натощак	с пищей
AUC $\frac{\text{нг} \cdot \text{ч}}{\text{мл}}$	5500	5500	6900	4700
$t_{75\%}$ (ч)	8-9	8-9	5-6	5-6
PTF (%)	52	56	88	106

Пример 2 (рис. 2)

Микроtableтки продленного действия, содержащие пропифенон

Состав:

гидрохлорид пропифенона	5,92 мг (91 %)
гидроксипропилметил-целлюлоза	0,20 мг
торговый продукт Poloxamer 188	0,33 мг
стеарат магния	<u>0,05 мг</u>
Итого	6,50 мг

Микроtableтки получают аналогично примеру 1. Необходимое количество Poloxamer 188 вместе с стеаратом магния смешивают с гранулятом в лопастном смесителе.

Пример 3 (рис. 3)

Микроtableтки продленного действия, содержащие пропифенон

Состав:

гидрохлорид пропифенона	5,61 мг (86 %)
гидроксипропилметил-целлюлоза	0,19 мг

Poloxamer 188	0,65 мг
стеарат магния	<u>0,05 мг</u>
Итого	6,50 мг

Микротаблетки получают аналогично примеру 2.

Пример 4 (рис. 4)

Микротаблетки продленного действия, содержащие пропafenон

Состав:

гидрохлорид пропafenона	6,0 мг (86%)
гидроксипропилметил-целлюлоза	0,2 мг
вторичный фосфат кальция	0,613 мг
моноглицериды (зарегистрированный товарный знак марки Myvatox)	0,15 мг
сшитый поливинилпирролидон	0,007 мг
стеарат магния	<u>0,03 мг</u>
Итого	7,0 мг

Микротаблетки получают аналогично примеру 2.

Пример 5 (рис. 5)

Микротаблетки продленного действия, содержащие пропafenон

Состав:

гидрохлорид пропafenона	5,70 мг (81%)
желатина	0,18 мг
вторичный фосфат кальция	0,38 мг
хлористый натрий	0,70 мг
стеарат магния	<u>0,04 мг</u>
Итого	7,00 мг

Микротаблетки получают аналогично примеру 1. В качестве агента гранулирования применяют 10%-ный раствор желатины. Хлористый натрий смешивают с гранулятом вместе со стеаратом магния.

Пример 6 (рис. 6)

Микротаблетки продленного действия, содержащие пропafenон

Состав:

гидрохлорид пропafenона	5,83 мг (83%)
гидроксипропилметил-целлюлоза	0,17 мг
β -циклодекстрин	0,9 мг
стеарат магния	<u>0,1 мг</u>
Итого	7,0 мг

Микротаблетки получают аналогично примеру 2.

Пример 7 (рис. 7)

Желатиновые капсулы с содержащими пропafenон микротаблетками продленного действия и содержащими пропafenон микротаблетками быстрого высвобождения активного начала

Для достижения начального высвобождения большого количества активного начала на пригодной дозировочной машине в твердые желатиновые капсулы загружают 14 микротаблеток быстрого высвобождения активного начала и 55 микротаблеток продленного действия.

Состав микротаблеток быстрого высвобождения активного начала:

гидрохлорид пропafenона	6,05 мг (93%)
гидроксипропилметил-целлюлоза	0,20 мг
карбоксиметилловый крахмал натрия	0,20 мг

стеарат магния	<u>0,05 мг</u>
Итого	6,5 мг

Микротаблетки быстрого высвобождения активного начала получают аналогично примеру 2, а микротаблетки продленного действия - аналогично примеру 1.

Пример 8 (рис. 8)

Микротаблетки продленного действия, содержащие пропafenон

гидрохлорид пропafenона	6,48 мг (99,7 %)
стеарат магния	0,02 мг
Итого	6,50 мг

Гидрохлорид пропafenона и стеарат магния перемешивают в лопастном смесителе, после чего получаемую смесь прессуют в микротаблетки.

Определение кривых высвобождения активного начала ин витро (рис. 1-10) осуществляют в лопастной аппаратуре согласно Фармакопее США, при этом в течение первых двух часов применяют 0,08-молярную соляную кислоту и затем фосфатные буферы со значением pH, равным 6,8. Скорость вращения составляет 50 об/мин.

Сравнительное испытание

Пропafenонсодержащая пленочная таблетка продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г

Состав:

гидрохлорид пропafenона	450,0 мг
альгинат натрия	112,0 мг
микрокристаллическая целлюлоза типа PH 101	37,0 мг
сополимер сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с небольшим содержанием четвертичных аммониевых групп (зарегистрированный торговый продукт Eudragit RS)	15,0 мг
желатина	55,0 мг
стеарат магния	3,5 мг
микрокристаллическая целлюлоза типа PH 102	12,5 мг
легкорастворимое пленочное покрытие	<u>15,0 мг</u>
Итого	700,0 мг

Гидрохлорид пропafenона, альгинат натрия, микрокристаллическую целлюлозу типа PH 101 и Eudragit RS перемешивают в вертикальном смесителе и гранулируют в присутствии 20%-ного раствора желатины. Сушку мокрого гранулята осуществляют в сушилке с псевдоожиженным слоем с помощью воздушного потока температуры 60°C. После просеивания через сито пригодного размера отверстий стеарат магния и микрокристаллическую целлюлозу типа PH 102 смешивают с гранулятом в горизонтальном смесителе, после чего получаемую смесь прессуют в таблетки размером 18x8,7 мм на циркуляционном таблеточном прессе. Легкорастворимое пленочное покрытие наносят с помощью стандартного прибора.

В результате определения высвобождения активного начала ин витро в лопастной аппаратуре при 50 об/мин, получают следующие значения:

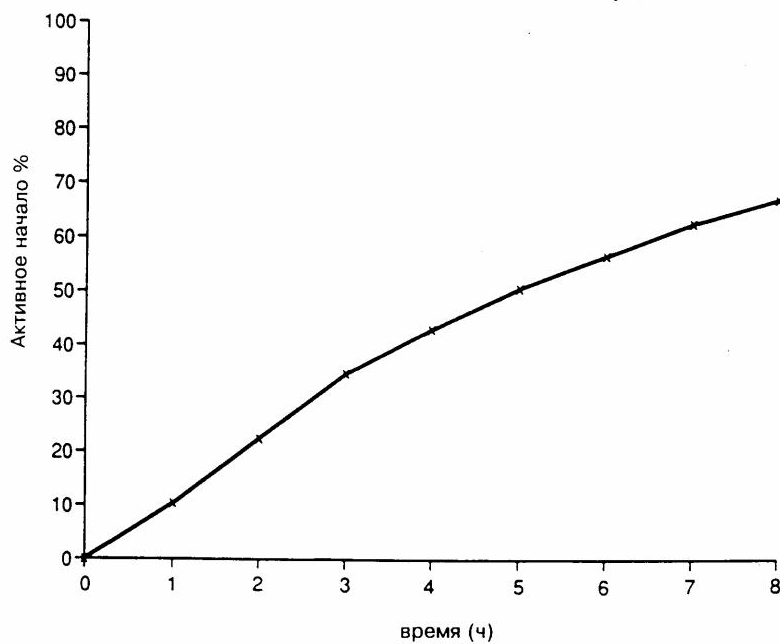
1-й час	3,8%
2-й час	5,5%
3-й час	23,7%
4-й час	43,0%
6-й час	75,4%
8-й час	89,5%

Высвобождение активного начала ин витро из известной пленочной таблетки продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г похоже на высвобождение активного начала из предлагаемых микротаблеток продленного действия.

Но все-таки высвобождение активного начала ин vivo из микротаблеток согласно изобретению лучше, чем согласно уровню техники (см. уровень активного начала в плазме согласно рис. 11).

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 1

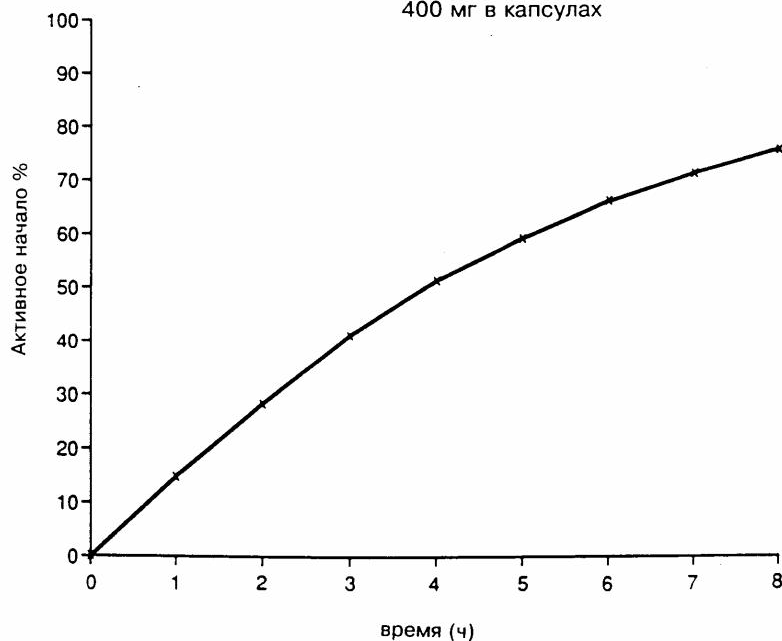
400 мг в капсулах



Фиг. 1

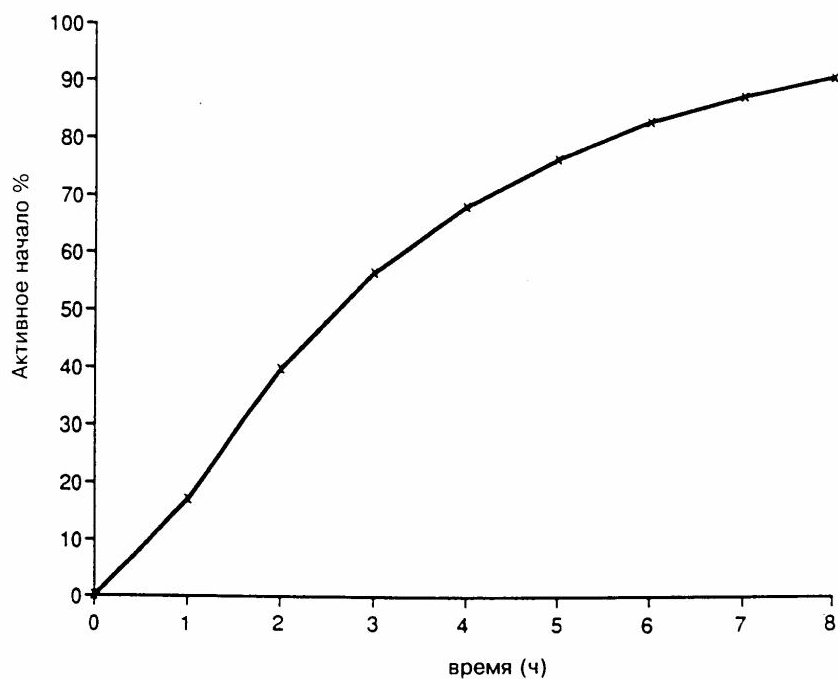
Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 2

400 мг в капсулах



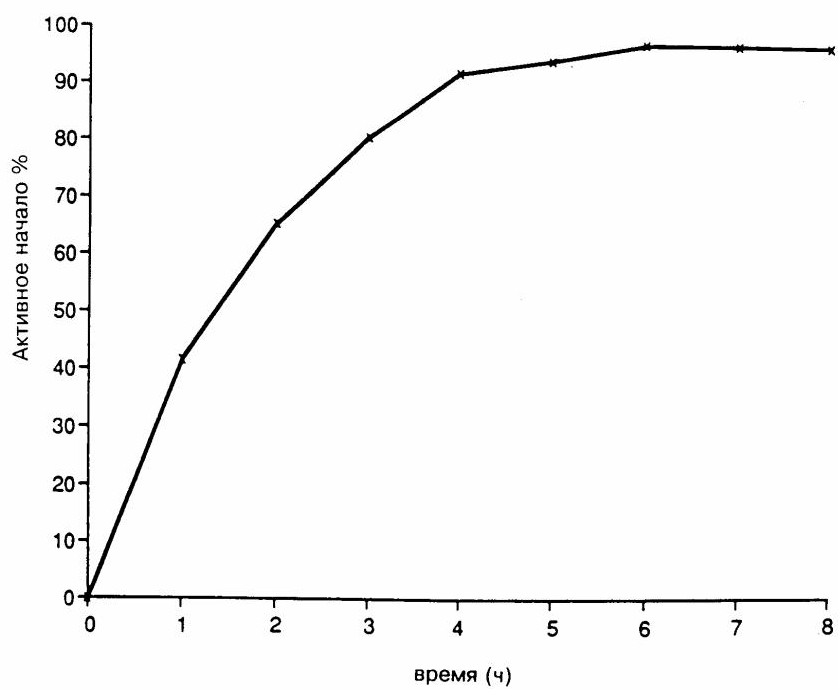
Фиг. 2

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 3
400 мг в капсулах



Фиг. 3

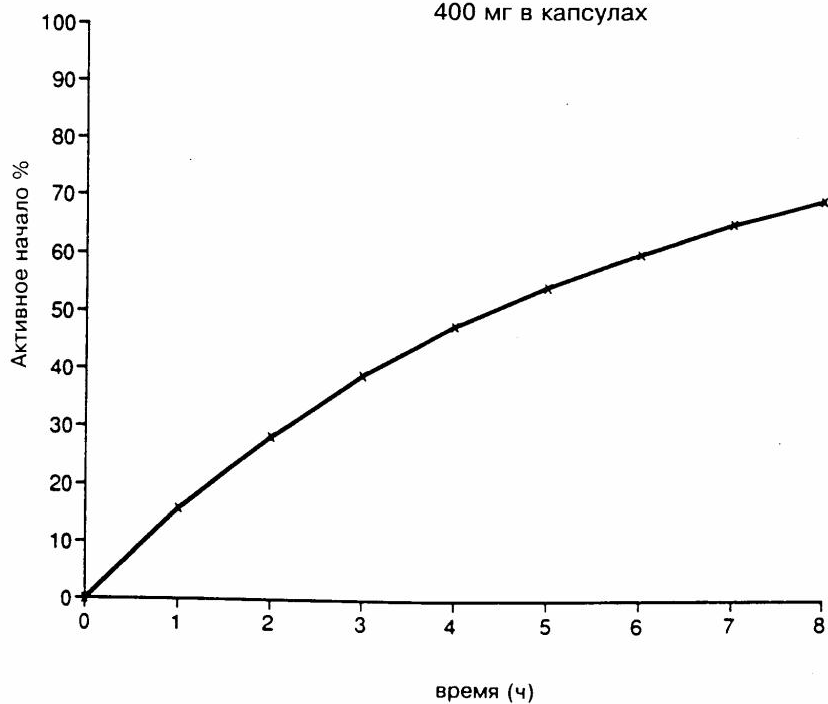
Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 4
300 мг в капсулах



Фиг. 4

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 5

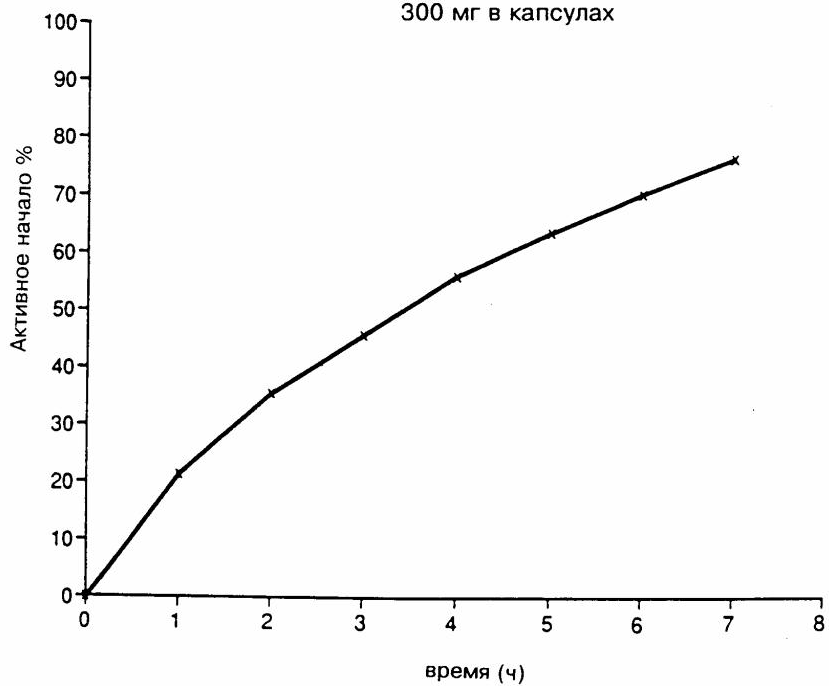
400 мг в капсулах



Фиг. 5

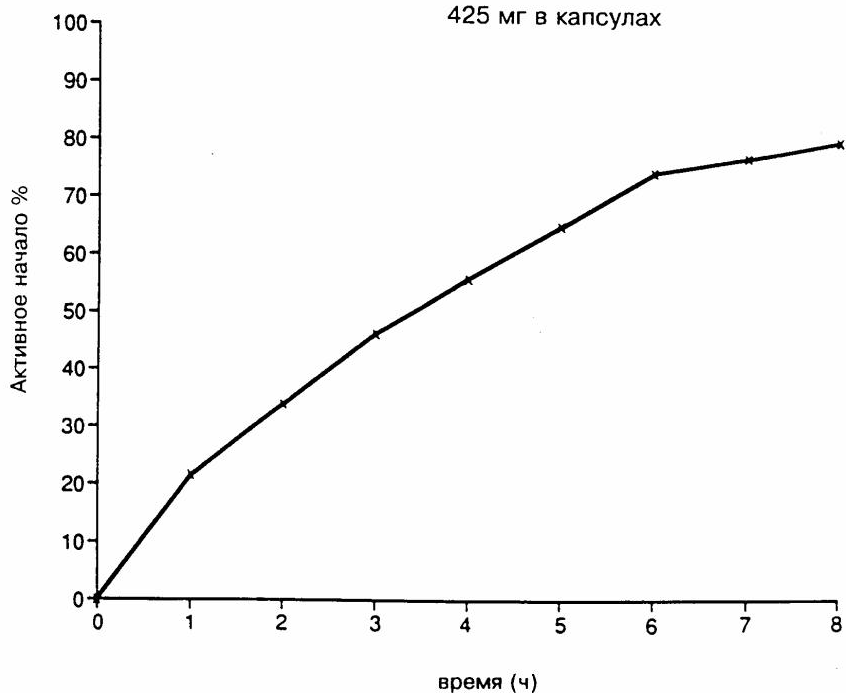
Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 6

300 мг в капсулах



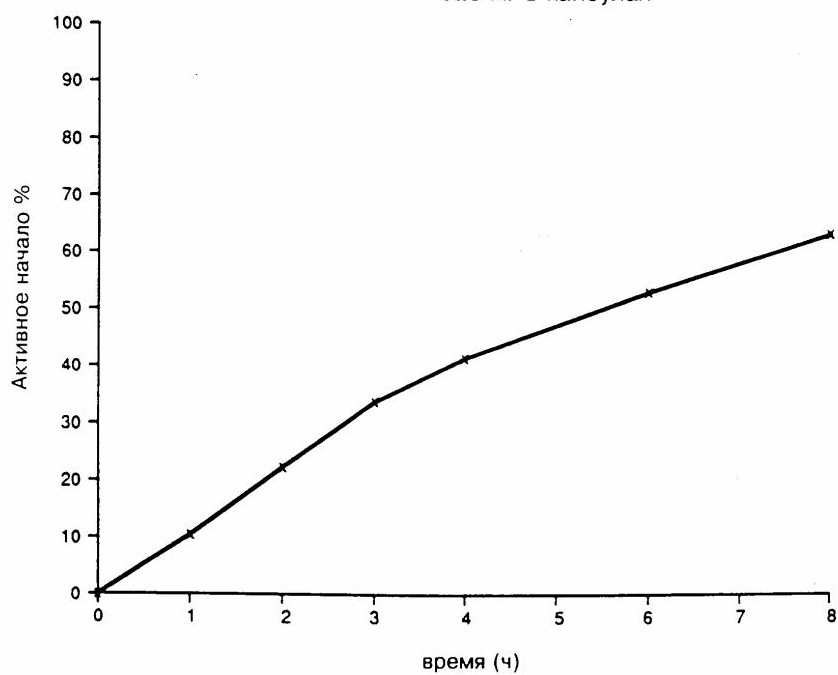
Фиг. 6

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 7
425 мг в капсулах



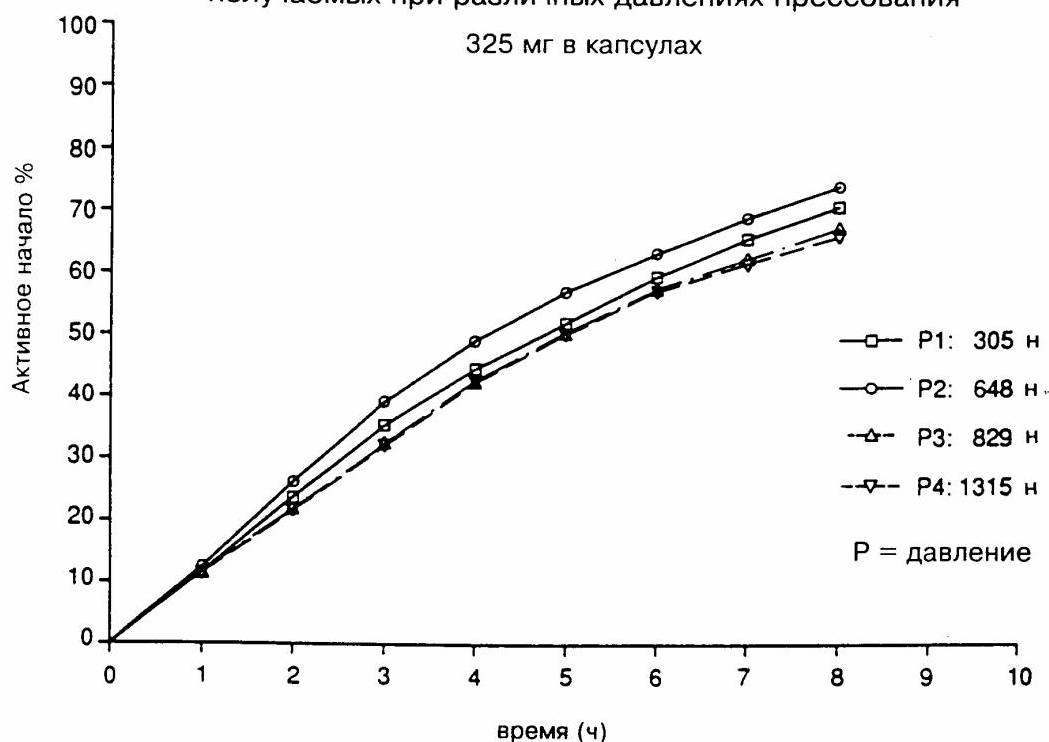
Фиг. 7

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микротаблеток продленного действия согласно примеру 8
325 мг в капсулах



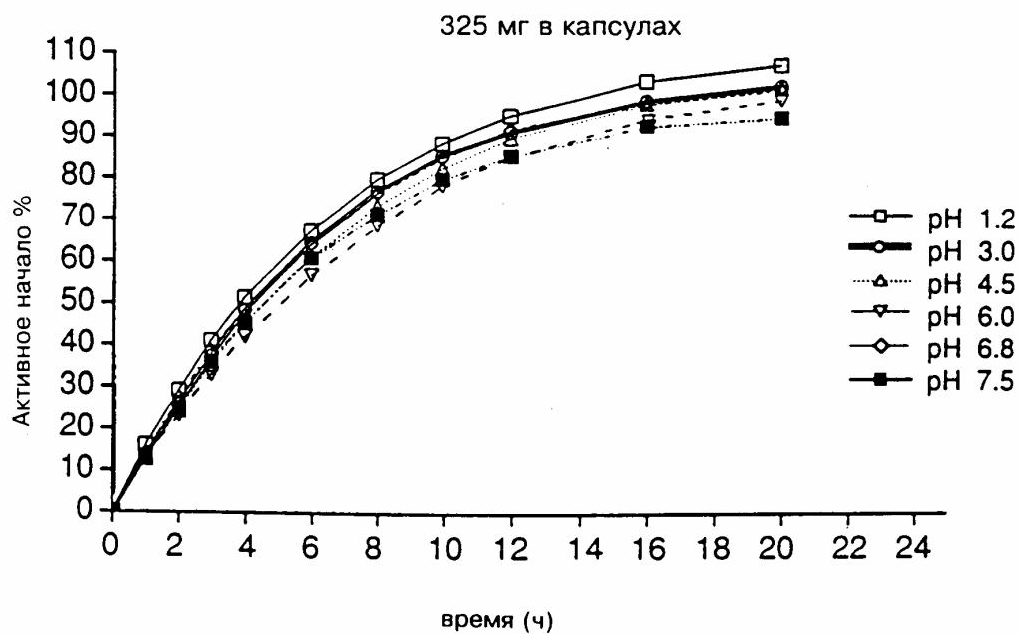
Фиг. 8

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микрокапсул продленного действия согласно примеру 1,
получаемых при различных давлениях прессования



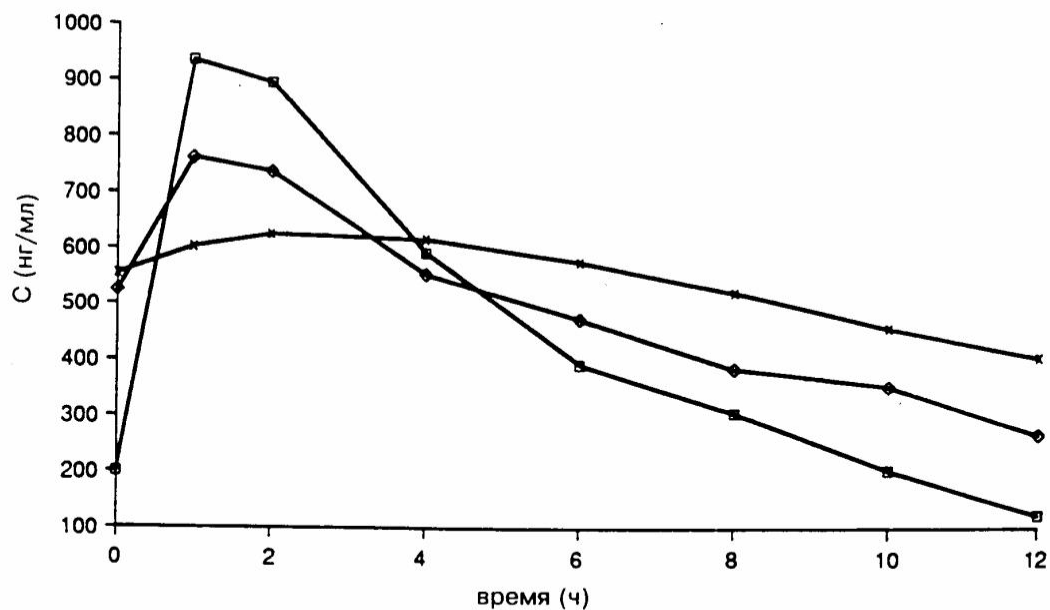
Фиг. 9

Высвобождение активного начала из пропафенонсодержащих
микрокапсул продленного действия согласно примеру 1
при различных значениях pH



Фиг. 10

Уровень активного начала в плазме после дачи 2 раза в сутки различных препаратов, содержащих гидрохлорид пропafenона



- 2 x 300 мг пленочной таблетки зарегистрированного торгового продукта Rytmonorm 300 мг, 7 пробандов
- ◆ 2 x 450 мг пленочной таблетки продленного действия весом от 0,5 до 3,0 г согласно сравнит. примеру, 7 пробандов
- 2 x 400 мг микротаблеток согласно примеру 1, 18 пробандов

Фиг. 11

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03