

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 109895****(13) C2****(51) МПК****A61K 31/138** (2006.01)**A61K 31/616** (2006.01)**A61K 9/52** (2006.01)**A61P 7/02** (2006.01)**A61P 9/12** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 10668	(72) Винахідник(и):	Донеґан Енн (ІЕ), Клосс Стівен Пол (СА), Маллаппа Данашанкар (СА)
(22) Дата подання заявки:	05.05.2011	(73) Власник(и):	КЕЛ ІНТЕРНЕТШІЛ ЛІМІТЕД, 6 Northbrook House, Dublin 6, Ireland (ІЕ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.10.2015	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/331,916	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/095263 A1, 14.08.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.05.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.10.2015, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ІЕ2011/000027, 05.05.2011		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АСПІРИН ТА БІСОПРОЛОЛ**(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичної капсули, що містить таблетку аспірину та гранули бісопрололу фумарату, що оточують таблетку. Таблетку аспірину покривають бар'єрним шаром для вологи, щоб попередити хімічну взаємодію між аспірином та бісопрололу фумаратом. Бар'єрний шар, крім того, захищає ядро аспірину від проникнення вологи, в той же час, не перешкоджає вивільненню аспірину в біологічних рідинах. Аспірин вивільняється з капсули *in vivo*, забезпечуючи максимальну концентрацію, раніше за максимальну концентрацію бісопрололу.

UA 109895 C2

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить аспірин та бета-блокатор.
Суть винаходу

Відповідно до винаходу передбачається фармацевтична капсула, яка містить тільки два фармацевтично активних інгредієнта, при цьому капсула містить:

- 5 - таблетку, яка містить аспірин як перший фармацевтично активний інгредієнт; та
- гранули, що оточують таблетку, гранули, які містять бісопролол фумарат як другий фармацевтично активний інгредієнт;
- причому капсула містить від 50 мг до 125 мг аспірину та від 1,25 мг до 15 мг бісопролол фумарату,
- 10 - причому таблетка аспірину покрита бар'єрним шаром для попередження хімічної взаємодії між аспірином та бісопролол фумаратом, та для попередження взаємодії між аспірином та вологою в капсулі.

Аспірин вивільняється з капсули *in vivo* (біологічні рідини), щоб забезпечити максимальну концентрацію раніше за максимальну концентрацію бісопрололу.

- 15 Бісопролол фумарат може негайно вивільнитися з капсули, щоб забезпечити максимальну концентрацію бісопрололу протягом приблизно 4 годин.

Аспірин також може негайно вивільнитися з капсули, щоб забезпечити максимальну концентрацію протягом приблизно 2 годин.

- 20 Оптимальний ефект може бути досягнутий, коли як бісопролол, так і аспірин швидко вивільняються, щоб забезпечити максимальні концентрації протягом декількох годин.

Бар'єр для вологи навколо таблетки аспірину може попередити розкладання, що відбувається. Абсорбцію вологи таблеткою з капсули можна попередити, та також можна попередити взаємодію між бісопролол фумаратом та аспірином.

- 25 В одному випадку, коли капсула зберігається при 25 °C та 60% відносної вологості протягом 1 місяця, концентрація будь-якої однієї домішки становить не більше, ніж 0,3% мас./мас.

В одному випадку, коли капсула зберігається при 25 °C та 60% відносної вологості протягом 3 місяців, або протягом 6 місяців, або протягом 12 місяців, або до 24 місяців, концентрація будь-якої однієї домішки становить не більше, ніж 0,3% мас./мас.

- 30 В одному випадку, коли капсула зберігається при 25 °C та 60% відносної вологості протягом 1 місяця, концентрація будь-якої однієї домішки становить не більше, ніж 0,2% мас./мас.

В одному випадку, коли капсула зберігається при 25 °C та 60% відносної вологості протягом 3 місяців, або протягом 6 місяців, або протягом 12 місяців, або до 24 місяців, концентрація будь-якої однієї домішки становить не більше, ніж 0,2% мас./мас.

- 35 Таблетка аспірину може містити від 75 мг до 100 мг аспірину. Таблетка може містити приблизно 75 мг аспірину, або приблизно 100 мг аспірину, або приблизно 86 мг аспірину. Перевага надається досягненню позитивних ефектів аспірину, зокрема антитромбоцитарної активності.

Капсула може містити будь-яку бажану кількість бісопрололу від 1,25 до 10 мг.

В одному випадку капсула містить приблизно 5 мг бісопролол фумарату.

- 40 В іншому випадку капсула містить приблизно 10 мг бісопролол фумарату.

Інші приклади включають 1,25 мг або 3,75 мг бісопролол фумарату.

Перевага надається досягненню позитивних ефектів бісопрололу, зокрема, β -блокуючої активності.

Короткий опис креслень

- 45 Даний винахід буде більш чітко зрозумілим з наступних його втілень, які надаються лише як приклад з посиланням на супровідні креслення, на яких:

Фіг. 1 являє собою графік розчинення *in-vitro* з часом таблетки аспірину, яку використовують в капсулі за винаходом;

- 50 Фіг. 2 являє собою графік абсорбції *in vivo* з часом аспірину з капсули за винаходом в порівнянні з Hjertemagnyl 75 мг таблетками, вкритими оболонкою (Nucomed, Данія);

Фіг. 3 являє собою графік рівнів *in vivo* з часом саліцилової кислоти з капсули за винаходом в порівнянні з Hjertemagnyl 75 мг таблетками, вкритими оболонкою (Nucomed, Данія);

Фіг. 4 являє собою графік рівнів *in vivo* з часом бісопрололу з капсули за винаходом в порівнянні з Emscor (Merck);

- 55 Фіг. 5 являє собою типову хроматограму з аналізу аспірину в капсулах аспірин/бісопролол, які зберігалися протягом 3 місяців при 25 °C, без будь-якого покриття на таблетці аспірину;

Фіг. 6 являє собою типову хроматограму з аналізу бісопрололу в капсулах аспірин/бісопролол, які зберігалися протягом 3 місяців при 25 °C, без будь-якого покриття на таблетці аспірину;

Фіг. 7 являє собою типову хроматограму з аналізу аспірину в капсулах аспірин/бісопролол у відповідності до винаходу, які зберігалися протягом 24 місяців при 25 °C; та

Фіг. 8 являє собою типову хроматограму з аналізу бісопрололу в капсулах аспірин/бісопролол у відповідності до винаходу, які зберігалися протягом 24 місяців при 25 °C.

5 Детальний опис

Капсула одиничної дози відповідно до винаходу була сформульована наступним чином:

A. Таблетка аспірину

Наступні кількості аспірину та наповнювачів, та носіїв змішували разом, та, утворену, таким чином, суміш пресували в таблетковому пресі, щоб сформувати таблетки, які були приблизно 5

10 мм в діаметрі та важили приблизно 100 мг (90-130 мг)

Кількості на 1000 таблеток

Аспірин	75 г
Крохмаль	9 г
Мікрокристалічна целюлоза	6,6 г
Стеаринова кислота	0,4 г

Аспірин піддають обробці крохмалем та змішують з мікрокристалічною целюлозою, а потім зі стеаратом магнію. Далі формують таблетки, використовуючи машину для таблетування за традиційними методиками (Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Vol 3 Edited by Herbert Lieberman, Leon Lachman, Joseph Schwartz).

B. Матеріал покриття

Застосованим матеріалом покриття був Opadry AMB™ від Colorcon. Таблетку аспірину A покривали до 5% приросту маси даним матеріалом покриття, використовуючи традиційні методи (Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Vol 3 Edited by Herbert Lieberman, Leon Lachman, Joseph Schwartz).

C. Бісопролол фумарат

5 мг бісопролол фумарату, доступного від Unichem, змішували з інертними наповнювачами, такими як мікрокристалічна целюлоза та стеарат магнію, використовували по 155 мг для кожної капсули. Розмір частинки бісопролол фумарату контролюють так, щоб до 90% < 425 мкм.

D. Капсула

Капсула є капсулою з традиційного матеріалу, такого як твердий желатиновий матеріал, розміром 0 або 1.

Комбінований продукт

Таблетку аспірину 75 мг з A, покриту матеріалом покриття B розміщують в капсулі D та оточують бісопролол фумаратом C.

Для контролю in vitro та in vivo властивостей покритих таблеток, композиції за винаходом та традиційних таблеток бісопрололу, таблетки спочатку досліджували in vitro, та результати представлені на Фіг. 1. Крім того, проводили дослідження щодо абсорбції in vivo, та результати представлені на Фіг. 2 і 3.

Далі отримували дані in vivo для комбінованого продукту прикладу 1. Ці дані продемонстрували, що затримка в часі була довготривалою в присутності аспірину. Абсорбція аспірину була набагато більш швидкою, що відображено максимальним рівнем аспірину в плазмі, який виникає приблизно через від ½ години до однієї години після введення.

Уникається будь-яка можливість несприятливої взаємодії in vivo, що виникає при супутньому вивільненні обох лікарських засобів в шлунково-кишковому тракті. Таким чином, вивільнення/розчинення та абсорбція аспірину відбувається спочатку та в значній мірі до вивільнення та абсорбції бісопрололу, тим самим знижуючи in vivo вірогідність побічних ефектів або шкоди здоров'ю пацієнта.

Крім того, в медичній практиці, композиція за винаходом має значну перевагу, що забезпечується разовою дозою фармацевтичного продукту, яка поєднує антитромбоцитарну дію та антигіпертензивну дію. У більшості випадків необхідно приймати тільки по одній капсулі на день. Під одиничним продуктом мається на увазі тільки такий продукт, що є особливо корисним з точки зору відповідності.

Склад капсули бісопролол ацетилсаліцилової кислоти

Зразки капсул бісопролол аспірину виготовляли шляхом інкапсуляції непокритих таблеток ацетилсаліцилової кислоти та суміші бісопролол фумарату з інертними наповнювачами. Стабільність цих капсул оцінювали шляхом визначення рівня домішок, присутніх в зразках, що зберігалися.

Будь-яке можливе розкладання продукту визначали за кількісною оцінкою (i) відомих домішок розкладання, саліцилової кислоти у випадку ацетилсаліцилової кислоти та (RS)-1-(4-гідроксиметилфенокси)-3-ізопропіламінопропан-2-олу (домішка А) та 2-ізопропоксиетил 4-[[[(2RS)-2-гідрокси-3-(ізопропіламіно)пропіл]окси]бензоату (домішка К) у випадку бісопрололу та (II) будь-яких невідомих домішок.

При визначенні домішок підготовку зразку здійснювали наступним чином:

Підготовка зразку

Точно зважують десять капсул та записують масу.

Обережно відкривають капсули та кількісно переносять вміст у 50 мл конічну колбу.

Перевіряють кожну оболонку капсули, щоб впевнитись, що весь вміст був перенесений в колбу.

Використовуючи чистий пінцет, відокремлюють таблетки аспірину з колби.

Обережно сколюють покриття таблетки та кількісно переносять до іншої 50 мл конічної колби.

В кожну колбу зі зразками переносять піпеткою 25,0 мл розчинника.

Колби закупорюють пробкою та піддають дії ультразвуку протягом 2 хвилин з періодичними завихреннями або доки вміст повністю розпадеться.

Переконаються, що немає ніяких видимих грудок зразку в колбах.

Порожні оболонки капсул переносять до колби зі зразками бісопрололу, та колбу знову закупорюють пробкою.

Обидві колби енергійно струшують протягом 5 хвилин.

Всі розчини зразків фільтрують через 0,45 мкм фільтр, відкидаючи перші 5-7 мл, далі здійснюють 1 до 50 розбавлення для підготовки аспірину та 1 до 5 розбавлення для підготовки бісопрололу.

Зразок переносять у ВЕРХ флакон для ін'єкції.

Аналіз ВЕРХ

Зразки аналізували методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням УФ-детекції та наступних хроматографічних умов

Колонка: Fortis 3 мм, 150 мм x 3,0 мм внутр. діаметр

Градiєнт рухомої фази		Калій фосфатний буфер	Ацетонітрил
	0 хв.	85%	15%
	15 хв.	30%	70%
	18 хв.	70%	30%
	21 хв.	85%	15%

Об'єм ін'єкції 10 мкл

Швидкість потоку 0,5 мл/хв

Температура колонки 30 °C

Температура зразку 4 °C

Промивання голки 50:50

ацетонітрил:метанол

Детекція УФ

Довжина хвилі 225 нм

Кількість будь-якої домішки, присутньої в будь-якому з розчинів, що досліджували, розраховували шляхом порівняння площі під кривою будь-якого піку домішки до тої, що під кривою стандартного активного піку, використовуючи зовнішнє калібрування відповідно до рівнянням 1. Концентрації домішок представляють як % мас./мас. У випадку відомих домішок застосовують відносний коефіцієнт відповіді на таку домішку. У випадку невідомих домішок відповідь (площа піка) порівнюють з активним на рівні 0,1% у випадку бісопрололу та 0,15% у випадку аспірину. (Ref Interpretation of chromatograms USP 26 p 2134). Будь-який пік на хроматограмі при концентрації < 0,05% по відношенню до активного не враховується у відповідності з настановою ICH.

Рівняння 1

$$\text{Вміст у зразку, що аналізують} = \frac{A \times s \times P \times \text{RRF} (\% \text{ мас./мас.})}{A' \times w}$$

A = відповідь піку зразка, що аналізують, в розчині об'єкта, що досліджують

A' = відповідь піку зразка, що аналізують, в калібрувальному розчині
 s = концентрація зразка, що аналізують, в калібрувальному розчині (мг/мл)
 w = концентрація об'єкта, що досліджують, в розчині об'єкта, що досліджують (мг/мл)
 P = чистота стандарту зразка, що аналізують (% мас./мас.)
 RRF = відносний фактор відповіді
 В ТАБЛИЦІ 1 нбн означає не більше, ніж.

ТАБЛИЦЯ 1 - Результати
 Профіль домішок капсул бісопролол аспіріну з покритими та непокритими таблетками

Зберігання: 25 °C 60% RH

Бісопролол ацетилсаліцилова кислота 10/100 мг капсули (покриті таблетка)								Бісопролол ацетилсаліцилова кислота 10/100 мг капсули (непокриті таблетка)	
	Специфікація	0 місяців	3 місяці	6 місяців	12 місяців	18 місяців	24 місяці	0 місяців	1 місяць
Відносні домішки - ацетилсаліцилова кислота									
Саліцилова кислота %	нбн 3,0%	0,08	0,15	0,14	0,14	0,13	0,26	0,04	0,24
Найбільша інша індивідуальна домішка ацетилсаліцилової кислоти %	нбн 0,2%	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Загальна кількість домішок ацетилсаліцилової кислоти %	нбн 4,0%	0,08	0,15	0,14	0,14	0,13	0,26	0,04	0,24
Відносні домішки - бісопролол									
Домішка А %	нбн 0,3%	<0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	<0,05	<0,05
Домішка К %	нбн 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Найбільша інша індивідуальна невідома домішка %	нбн 0,2%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	0,06	1,21
Загальна кількість домішок бісопрололу %	нбн 1,0%	<0,05	0,05	0,06	0,05	0,11	0,05	0,06	1,84

Ацетилсаліцилова кислота є слабкою кислотою, розчинною у воді. Стабільність аспіріну була ретельно вивчена та його чутливість до вологи широко обґрунтована в документах. Lewis J. Leeson та Albert M. Mattocks (J.Am.Pharm.Ass., Sci.Ed., 1958, 47, 329) вивчали стабільність ацетилсаліцилової кислоти у твердому стані. Вони прийшли до висновку, що гідролітичне розкладання ацетилсаліцилової кислоти відбувається за механізмом реакції в розчині, в мономолекулярному шарі вода стикається з кристалом ацетилсаліцилової кислоти. Саліцилова кислота є продуктом такого розкладання, та її утворення є показником стабільності продукту.

Посилаючись на таблицю 1, в капсулах, виготовлених з непокритими таблетками, збільшення саліцилової кислоти є очевидним через один місяць зберігання з рівнем 0,24 %. Застосування покриття за винаходом в результаті призводить до захисту аспіринового ядра від проникнення вологи, що призводить до набагато повільнішого підвищення рівня саліцилової кислоти. Після вісімнадцяти місяців зберігання при 25 °C рівень саліцилової кислоти становить 0,13 % з рівнем 0,26 % після 24 місяців при 25 °C. Ядро захищається, однак, покриття не перешкоджає вивільненню аспіріну в біологічних рідинах.

Після зберігання протягом одного місяця домішки бісопрололу, виявлені в продукті без покриття, показують, що взаємодія двох активних компонентів в результаті призводить до неприйнятної рівня невідомих продуктів розкладання, що виходить за межі рекомендацій міжнародного комітету з гармонізації (International Committee on Harmonisation ICH). Після одного місяця зберігання при 25 °C не відбувається ніякого збільшення рівнів двох відомих

домішок (RS)-L-(4-гідроксиметилфенокси)-3-ізопропіламінопропан-2-олу (домішка А) та 2-ізопропоксиетил 4-[[[(2RS)-2-гідрокси-3-(ізопропіламіно)пропіл]окси]бензоату (домішка К). Однак, невідомі домішки за рахунок взаємодії двох активних компонентів є очевидними на рівні загальної кількості домішок 1,84 %, та найбільша з цих невідомих домішок є присутньою на рівні 1,21 %, в шість разів більше максимально допустимого рівня для невідомих домішок відповідно до ІСН. Дану найбільшу домішку взаємодії виявляють на хроматограмі приблизно на 9,5 хвилині. Інші можливі домішки взаємодії, які можуть виникнути, записують на хроматограмі приблизно на 9,7, 13,5 та 15,2 хвилині. Введення шару покриття на таблетку підвищує стабільність продукту, без очевидного утворення таких продуктів взаємодії. Після двадцяти чотирьох місяців зберігання при 25 °С не відбувається очевидного збільшення рівня "домішок взаємодії" на загальній кількості домішок, що залишилися присутніми відповідно до початкових рівнів < 0,05 %. Таким чином, капсула за винаходом має термін зберігання щонайменше 24 місяці.

Посилаючись на Фігури 5-8, у всіх випадках капсула містила 10 мг бісопролол фумарату та 100 мг аспірину. У випадку капсули, що містить непокриті таблетки аспірину та гранули бісопролол фумарату, є очевидною присутність декількох домішок.

Фіг. 5 являє собою типову хроматограму з аналізу зразка аспірину в капсулах, що виготовляли з непокритими таблетками аспірину. Піки є очевидними для аспірину, саліцилової кислоти, саліцилсаліцилової кислоти та бісопрололу.

Типова хроматограма аналізу аспірину з капсули відповідно до винаходу представлена на Фіг. 7. Піки є очевидними для аспірину, саліцилової кислоти та саліцилсаліцилової кислоти. Саліцилсаліцилова кислота є синтетичною домішкою зазвичай присутньою в препаратах аспірину на рівні нижче 0,2 %. Саліцилова кислота є як синтетичною домішкою, так і продуктом розкладання аспірину. На відміну від Фіг. 5, на Фіг. 7 домішки бісопрололу не видно.

Фіг. 6 являє собою типову хроматограму з аналізу зразка бісопрололу в капсулах, що виготовляли з непокритими таблетками. Піки є очевидними для фумарової кислоти, саліцилової кислоти, аспірину, бісопрололу, домішки А, домішки К та чотирьох невідомих домішок на приблизно 9,5, 9,7, 13,5 та 15,2 хвилині, що є результатом взаємодії аспірину та бісопрололу.

Типова хроматограма аналізу бісопрололу з капсули відповідно до винаходу представлена на Фіг. 8 з піками, що є очевидними для фумарової кислоти та бісопрололу. Бісопролол є присутнім у фармацевтичних препаратах у вигляді солі бісопролол фумарату та в розчині сіль дисоціює в бісопролол та фумарову кислоту, в результаті чого на хроматограмі присутні два піки.

Винахід не обмежується описаними вище втіленнями, які можуть бути в деталях зміненими.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична капсула, яка містить тільки два фармацевтично активних інгредієнти, при цьому капсула містить:

таблетку, яка містить аспірин як перший фармацевтично активний інгредієнт; та гранули, що оточують таблетку, гранули, що містять бісопрололу фумарат як другий фармацевтично активний інгредієнт, причому капсула містить від 50 мг до 125 мг аспірину та від 1,25 мг до 15 мг бісопрололу фумарату,

причому таблетка аспірину покрита бар'єрним шаром для попередження хімічної взаємодії між аспірином та бісопрололу фумаратом та для попередження взаємодії між аспірином та вологою в капсулі,

причому аспірин здатний вивільнятися з капсули в біологічні рідини, забезпечуючи максимальну концентрацію, раніше за максимальну концентрацію бісопрололу.

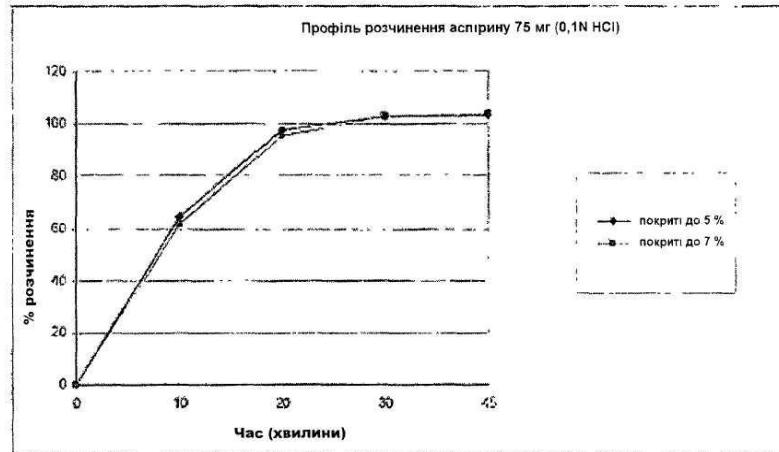
2. Фармацевтична капсула за пунктом 1, де аспірин вивільняється, забезпечуючи максимальну концентрацію протягом приблизно 2 годин.

3. Фармацевтична капсула за пунктом 1 або 2, де максимальна концентрація бісопрололу забезпечується протягом приблизно 4 годин.

4. Склад фармацевтичної капсули за будь-яким з пунктів 1-3, де, коли капсулу зберігають при 25 °С та 60 % відносній вологості протягом 1 місяця, то концентрація будь-якої одиничної домішки є не більше ніж 0,3 % мас./мас.

5. Склад фармацевтичної капсули за пунктом 4, де, коли капсулу зберігають при 25 °С та 60 % відносній вологості протягом 3 місяців або протягом 6 місяців, або протягом 12 місяців, або до 24 місяців, то концентрація будь-якої одиничної домішки є не більше ніж 0,3 % мас./мас.

6. Склад фармацевтичної капсули за будь-яким з пунктів 1-5, де, коли капсулу зберігають при 25 °С та 60 % відносній вологості протягом 1 місяця, то концентрація будь-якої одиничної домішки є не більше ніж 0,2 % мас./мас.
7. Склад фармацевтичної капсули за пунктом 6, де, коли капсулу зберігають при 25 °С та 60 % відносній вологості протягом 3 місяців або протягом 6 місяців, або протягом 12 місяців, або до 24 місяців, то концентрація будь-якої одиничної домішки є не більше ніж 0,2 % мас./мас.
8. Фармацевтична капсула за будь-яким з пунктів 1-7, в якій таблетка містить від 75 до 110 мг аспірину.
9. Капсула за будь-яким з пунктів 1-8, в якій таблетка містить приблизно 75 мг аспірину.
10. Капсула за будь-яким з пунктів 1-8, в якій таблетка містить приблизно 100 мг аспірину.
11. Капсула за будь-яким з пунктів 1-8, в якій таблетка містить приблизно 82 мг аспірину.
12. Капсула за будь-яким з пунктів 1-11, в якій гранули містять приблизно 5 мг бісопрололу фумарату.
13. Капсула за будь-яким з пунктів 1-11, в якій гранули містять приблизно 10 мг бісопрололу фумарату.
14. Капсула за будь-яким з пунктів 1-11, в якій гранули містять приблизно 1,25 мг бісопрололу фумарату.
15. Капсула за будь-яким з пунктів 1-11, в якій гранули містять приблизно 3,75 мг бісопрололу фумарату.
16. Капсула за будь-яким з пунктів 1-11, в якій гранули містять приблизно 2,5 мг бісопрололу фумарату.

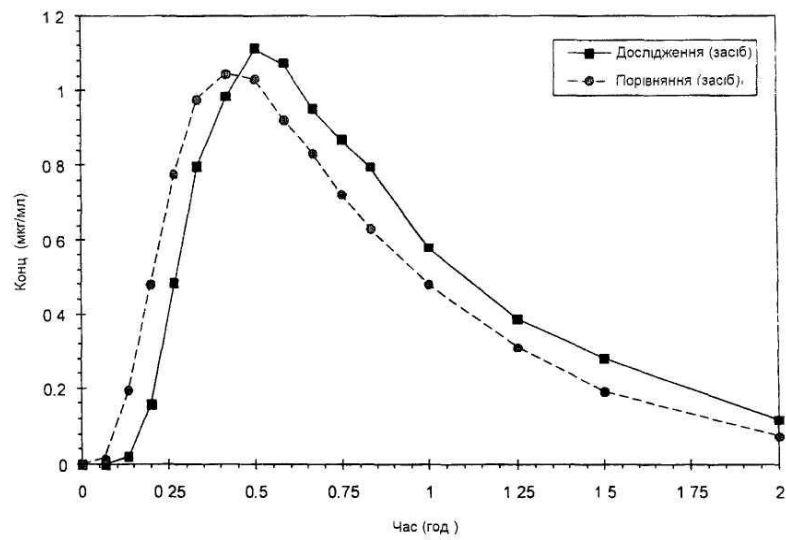


ФІГ. 1

Фармакокінетичний профіль засобів:

Аспірин

Засоби

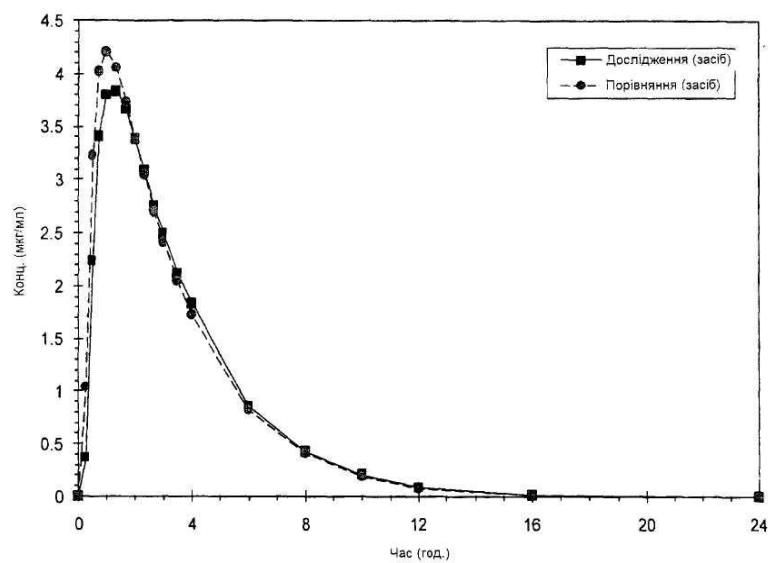


ФІГ. 2

Фармакокінетичний профіль засобів:

Саліцилова кислота

Засоби

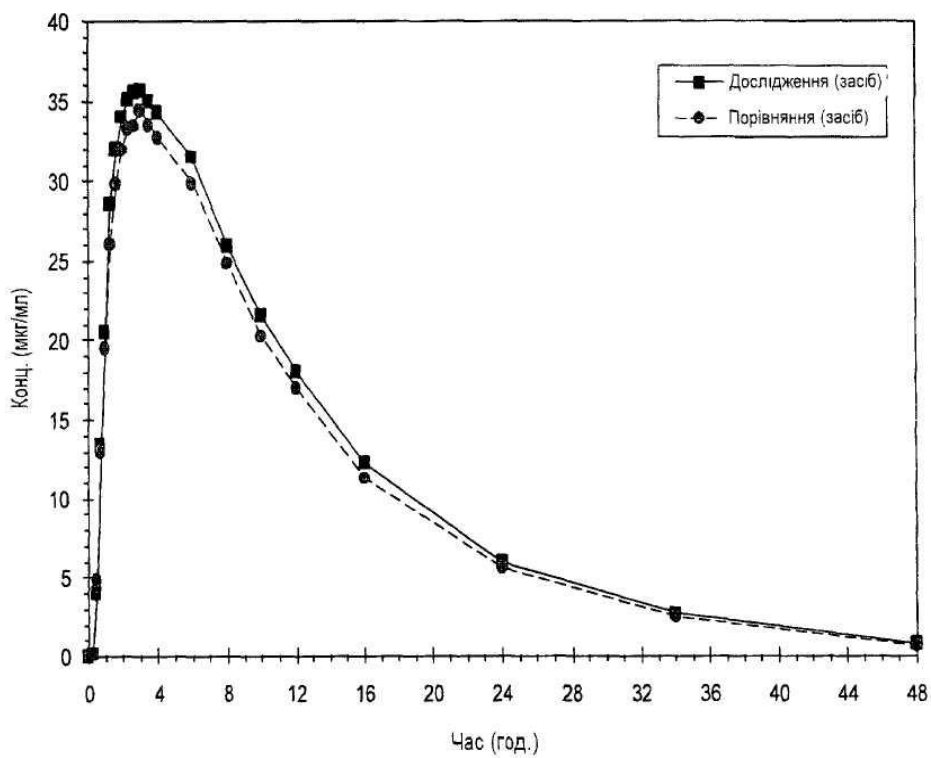


ФІГ.3

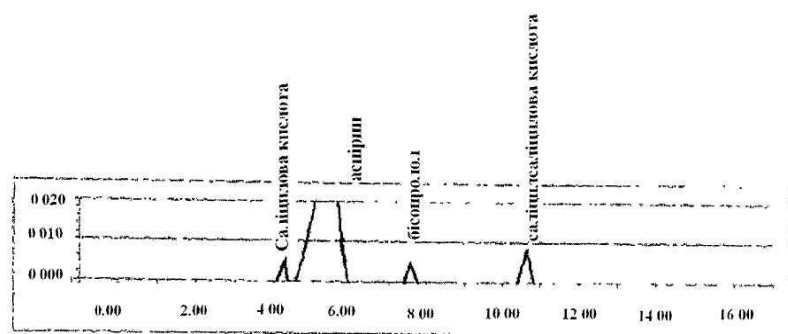
Фармакокінетичний профіль засобів:

Бісопролол

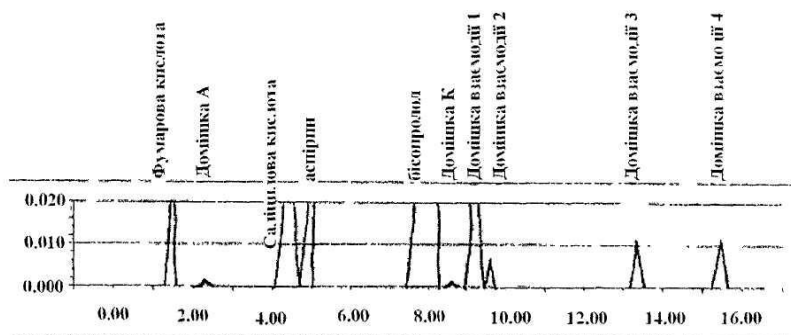
Засоби



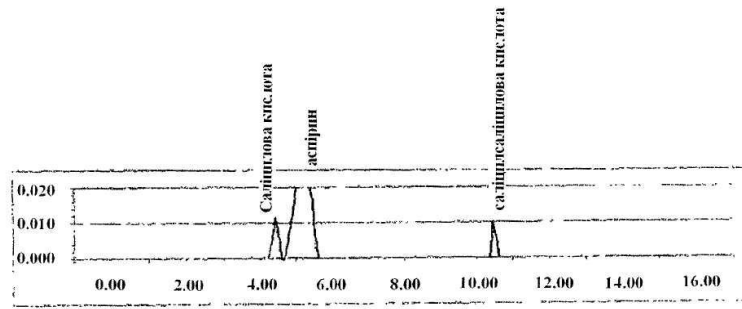
ФІГ.4



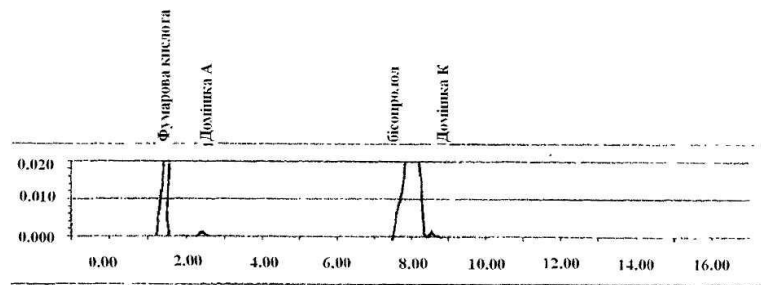
ФІГ. 5 – Порівняння



ФІГ. 6 – Порівняння



ФІГ. 7



ФІГ. 8

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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