



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42062 (13) C2

(51) 7 A61K9/22, A61K47/26,  
A61K47/32, A61K47/38МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) ТРИФАЗОВА ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА З ПОСТІЙНИМ І КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИДІЛЕННЯМ АМОРФНОГО АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТА ТА СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ**

(21) 97115512

(22) 17 05 1996

(24) 15 10 2001

(31) P-9500173

(32) 19 05 1995

(33) SI

(86) PCT/SI96/00012, 17 05 1996

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Керч Янез, SI, Ребіч Лобоміра Барбара, SI,  
Кофлер Боян, SI(73) ЛЕК. ТОВАРНА ФАРМАЦЕВТСКИХ ІНЖЕНЕРНИХ  
ІЗДЕЛКОВ, ДД, SI(56) EP, 0596203, B1, МПК6 А61К 9/20, 17 11 1999 р.  
US, 5015479, МПК 5 А61К9/20, А61К37/20, А61К9/22,  
14 05 1991 р.

(57) 1 Трифазова фармацевтична форма з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначена для одноразового щоденного перорального вживання, яка відрізняється тим, що містить ядро, яке складається з першої та другої фаз, причому перша фаза містить аморфний активний інгредієнт у кількості від 0,05 мг до 300 мг, водорозчинний полімерний полівінілпіролідон в діапазоні від 1 до 40% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми, поверхнево-активну речовину в діапазоні від 0,1 до 20% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми та простий ефір целюлози в діапазоні від 10 до 70% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми, а друга фаза містить простий ефір целюлози в діапазоні від 5 до 40% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми, суміш моно-, ди- і тригліцеридів в діапазоні від 0 до 10% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми та звичайні ад'юванти, і покриття, яке становить третю фазу та є плівковим покриттям, що складається з ефіру гідрокси-пропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом у ваговому співвідношенні покриття до ядра в діапазоні від 2 до 10% по масі або з продукту сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату у ваговому співвідношенні покриття відносно ядра в діапазоні від 2 до 15% по масі та звичайних ад'ювантів

2 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка відрізняється тим, що активний інгредієнт обирається з групи активних інгредієнтів, але цим не обмежується, діючих як аналгетики, протисудомні речовини, лікарські засоби проти паркінсонізму,

анестезуючі речовини, антибіотики, протималіарійні речовини, гіпотензивні засоби, антигістамінні засоби, жарознижувальні засоби, альфа-блокатори альфа-адренергічних агоністів, бактеріциди, бронхолітичні засоби, бета-адренергічні стимулятори, бета-адренергічні блокатори, проти-запальні засоби, серцево-судинні активні інгредієнти, інгібітори каналу кальцію, сечопінні засоби, снодійні засоби, гормони, гіперглікемічні речовини, гіпоглікемічні речовини, міорелаксанти та контрактори, парасимпатоміметичні засоби, заспокійливі засоби, симпатоміметичні засоби, транквілізатори, лікарські речовини проти мігрені, вітаміни

3 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка відрізняється тим, що активний компонент вибраний з групи, що включає ніфедипін, фелодипін, хлоргідрат нікардипіну, бензолсульфонат амлодипіну та фенофібрат

4 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка відрізняється тим, що в першій фазі фармацевтичної форми міститься водорозчинний полімерний полівінілпіролідон із середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 г/моль до 1 100 000 г/моль

5 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка відрізняється тим, що в першій фазі фармацевтичної форми міститься водорозчинний полімерний полівінілпіролідон зі значенням К в діапазоні від 10 до 95

6 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка відрізняється тим, що в першій фазі фармацевтичної форми міститься поверхнево-активна речовина, вибрана з групи, що містить, але не обмежується цим, лаурилсульфат натрію, різні типи полуксамерів, натуральні або синтетичні лецитини та складні ефіри сорбітану з різноманітними жирними кислотами, складні ефіри поліетиленоксидованого сорбітану з різноманітними жирними кислотами, похідні поліетиленоксидованого касторового масла, похідні поліетиленоксидованого гідрогенізованого касторового масла, складні ефіри поліетиленоксиду з різними жирними кислотами

7 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка відрізняється тим, що в першій фазі фармацевтичної форми міститься простий ефір целюлози, вибраний з наступної групи, яка містить, але не обмежується цим, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, пропілцелюлозу, гідрокси-

(19) UA (11) 42062 (13) C2

пропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу

8 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в першій фазі фармацевтичної форми міститься простий ефір целюлози з середньою молекулярною масою в діапазоні від 5000 г/моль до 50 000 г/моль

9 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в першій фазі фармацевтичної форми міститься простий ефір целюлози, який є гідроксипропілметилцелюлозою з вмістом метоксильних груп в діапазоні від 19 до 30% та вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 12%

10 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в другій фазі фармацевтичної форми міститься простий ефір целюлози, вибраний з наступної групи, яка містить, але не обмежується цим, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, пропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу

11 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в другій фазі фармацевтичної форми міститься простий ефір целюлози з середньою молекулярною масою в діапазоні від 50 000 г/моль до 300 000 г/моль

12 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в другій фазі фармацевтичної форми міститься простий ефір целюлози, який є гідроксипропілметилцелюлозою з вмістом метоксильних груп в діапазоні від 19 до 30% та вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 12%

13 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в другій фазі фармацевтичної форми міститься суміш моно-, ди- і тригліцеридів, яка складається з від 20 до 60% по масі тригліцериду, від 25 до 65%, по масі дигліцериду, від 10 до 20% по масі моногліцериду та від 0 до 5% по масі гліцерину

14 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що суміш моно-, ди- і тригліцеридів вибирається з групи, яка містить, але не обмежується цим, суміш моно-, ди- і тристеарогліцеринів, суміш моно-, ди- і трипальмітогліцеринів, суміш моно-, ди- і триолеатогліцеринів, суміш моно-, ди- і трипальмітогліцеринів

15 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що в другій фазі фармацевтичної форми містяться ад'юванти, вибрані з групи, але не обмежені нею, лактоза, крохмаль, сахароза, желатин, карбоксиметилцелюлоза, структурована натрієм карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, структурований полівінілпіролідон, стеарат магнію, стеарат кальцію, силікат алюмінію, пальмїтинова кислота, стеаринова кислота, силіційований тальк

16 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з ефіру гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом із вмістом метоксильних груп в діапазоні від 18 до 25%, вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 10% та карбоксибензоїльних груп в діапазоні від 20 до 35%

17 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з ефіру гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом з середньою молекулярною масою від 2000 г/моль до 100 000 г/моль

18 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з продукту сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату з вмістом метакрилових груп в діапазоні від 40 до 50%

19 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з продукту сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату з середньою молекулярною масою в діапазоні від 100 000 г/моль до 300 000 г/моль

20 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить ад'юванти, вибрані з групи, яка складається, але не обмежується цим списком, з поліетиленгліколів з різними молекулярними масами, триацетину, дибутилсебацату, триетилцитрату, таких простих ефірів целюлози, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, таких добавок, як тальк, таких барвників, як синтетичний окис заліза(3), синтетичного гідрату окису заліза(3), двоокису титану

21 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між водорозчинним полімерним полівінілпіролідон і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 10 до 10 1

22 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між водорозчинним полімерним полівінілпіролідон і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 3 до 3 1

23 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між поверхнево-активною речовиною й активним інгредієнтом знаходиться в діапазоні від 0,1 100 до 10 1

24 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між поверхнево-активною речовиною й активним інгредієнтом знаходиться в діапазоні від 0,5 100 до 3 1

25 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між аморфним активним інгредієнтом, водорозчинним полімерним полівінілпіролідон і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 20 30 до 10 2 1

26 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між аморфним активним інгредієнтом, водорозчинним полімерним полівінілпіролідон і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 2 3 до 3 2 1

27 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між простим ефіром целюлози в першій фазі і простим ефіром целюлози у другій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 5:1 до 1:5

28 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між простим ефіром целюлози в першій фазі та простим ефіром целюлози у другій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 3:1 до 1:3

29 Трифазова фармацевтична форма за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вона має форму таблеток або капсул

30 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, яка містить ядро, що складається з першої та другої фаз, причому перша фаза містить аморфний активний інгредієнт у кількості від 0,05 до 300 мг, водорозчинний полімерний полівінілпіролідон в діапазоні від 1 до 40% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми, поверхнево-активну речовину в діапазоні від 0,1 до 20% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми та простий ефір целюлози в діапазоні від 10 до 70% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми, друга фаза містить простий ефір целюлози в діапазоні від 5 до 40% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми, суміш моно-, ди- і тригліцеридів в діапазоні від 0 до 10% по масі відносно загальної маси фармацевтичної форми та звичайні ад'юванти, і покриття, яке становить третю фазу, причому це плівкове покриття містить ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фтапєвим ангідридом у ваговому співвідношенні покриття відносно ядра в діапазоні від 2 до 10% по масі, або продукт сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату у ваговому співвідношенні покриття відносно ядра в діапазоні від 2 до 15% по масі та звичайні ад'юванти, який **відрізняється** тим, що активний інгредієнт, поверхнево-активна речовина та водорозчинний полімерний полівінілпіролідон розчиняються в органічному розчиннику за температури від 30°C до 70°C, одержаний в результаті розчин в грануляторі з рідким шаром розпилюється на простий ефір целюлози у рідкому шарі, одержаний гранулят однорідно змішується з простим ефіром целюлози та іншими звичайними ад'ювантами за кімнатної температури і гранулят пресується в таблетки, які покриваються плівковим покриттям

31 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник вибирається розчинник із групи спиртів, кетонів, простих ефірів, складних ефірів, аліфатичних вуглеводнів, галогенованих вуглеводнів, циклоаліфатичних, ароматичних, гетероциклічних розчинників або їхньої суміші

32 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник вибирається розчинник етанол, метанол, ізопропловий спирт, n-бутиловий спирт, ацетон, діетиловий ефір, етила-

цетат, ізопропілацетат, метилацетат, дихлорметан, хлороформ, суміш таких розчинників, як етанол і ацетон, метанол і ацетон, дихлорметан і метанол та їхні суміші

33 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми, за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що активний інгредієнт вибирається з групи активних інгредієнтів, але не обмежується цим, діючих як аналгетики, протисудомні речовини, лікарські засоби проти паркінсонізму, анестезуючі речовини, антибіотики, протималярійні речовини, ппотензивні засоби, антигістамінні засоби, жарознижувальні засоби, альфа-блокатори, альфа-адренергічні агоністи, бактерициди, бронхолітичні засоби, бета-адренергічні стимулятори, бета-адренергічні блокатори, протизаплідні засоби, серцево-судинні активні інгредієнти, інгібітори каналу кальцію, сечогінні засоби, снодійні засоби, гормони, гіперлікемічні речовини, гіполікемічні речовини, м'якорелаксанти і контрактори, парасимпатомімітичні засоби, заспокійливі засоби, симпатомімітичні засоби, транквілізатори, лікарські речовини проти мігрені, вітаміни

34 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що активний компонент вибраний з групи, що включає ніфедипін, фелодипін, хлоргідрат нікардипіну, бензолсульфонат амлодипіну та фенофібрат

35 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що перша фаза фармацевтичної форми містить водорозчинний полімерний полівінілпіролідон з середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 г/моль до 1 100 000 г/моль

36 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що перша фаза фармацевтичної форми містить водорозчинний полімерний полівінілпіролідон зі значенням K в діапазоні від 10 до 95

37 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що перша фаза фармацевтичної форми містить поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, яка містить, але не обмежується цим, лаурилсульфат натрію, різні типи полуксамєрів, натуральні або синтетичні лецитини, складні ефіри сорбітану з різноманітними жирними кислотами, складні ефіри поліетиленоксидованого сорбітану з різноманітними жирними кислотами, похідні поліетиленоксидованого касторового масла, похідні поліетиленоксидованого гідрогенізованого касторового масла, складні ефіри поліетиленоксиду з різними жирними кислотами

38 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що перша фаза фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози, вибраний з групи, яка містить, але не обмежується цим, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу, пропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу

39 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що перша фаза фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози з середньою молеку-

лярною масою в діапазоні від 5000 г/моль до 50000 г/моль

40 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що перша фаза фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози, який є гідроксипропілметилцелюлозою з вмістом метоксильних груп в діапазоні від 19 до 30% і вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 12%

41 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що друга фаза фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози, вибраний з групи, яка містить, але не обмежується цим, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксметилцелюлозу, пропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу

42 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що друга фаза фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози з середньою молекулярною масою в діапазоні від 50 000 г/моль до 300 000 г/моль

43 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що друга фаза фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози, який є гідроксипропілметилцелюлозою з вмістом метоксильних груп в діапазоні від 19 до 30% і вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 12%

44 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що друга фаза фармацевтичної форми містить суміш моно-, ди- і тригліцеридів, яка становить від 20 до 60% по масі тригліцериду, від 25 до 65% по масі дигліцериду, від 10 до 20% по масі моногліцериду та від 0 до 5% по масі гліцерину

45 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що суміш моно-, ди- і тригліцеридів вибирається з групи, яка містить, але не обмежується цим, суміш моно-, ди- і тристеарогліцеринів, суміш моно-, ди- і трипальмітогліцеринів, суміш моно-, ди- і триолеатогліцеринів, суміш моно-, ди- і трипальмітостеарогліцеринів

46 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що друга фаза фармацевтичної форми містить ад'юванти, які вибираються з групи, але не обмежуються нею, такі як лактоза, крохмаль, сахароза, желатин, карбоксиметилцелюлоза, структурована натрієм карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, структурований полівінілпіролідон, стеарат магнію, стеарат кальцію, силікат алюмінію, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, силіційований тальк

47 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з ефіру гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим англідом із вмістом метоксильних груп в діапазоні від 18 до 25%, вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 10% і вмістом карбоксибензойних груп в діапазоні від 20 до 35%

48 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється**

тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з ефіру гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим англідом з середньою молекулярною масою від 2000 г/моль до 100 000 г/моль

49 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з продукту сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату зі вмістом метакрилових груп в діапазоні від 40 до 50%

50 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить плівкове покриття, яке складається з продукту сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату з середньою молекулярною масою в діапазоні від 100 000 г/моль до 300 000 г/моль

51 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що третя фаза фармацевтичної форми містить ад'юванти, вибрані з групи, яка складається, але не обмежується цим, з поліетиленгліколей з різними молекулярними масами, триацетину, дибутилсебацату, триетилцитрату, таких простих ефірів целюлози, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, таких добавок, як тальк, таких барвників, як синтетичний окис заліза(3), синтетичного гідрату окису заліза(3), двооксиду титану

52 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між водорозчинним полімерним полівінілпіролідом і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 до 10

53 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між водорозчинним полімерним полівінілпіролідом і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 до 3

54 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між поверхнево-активною речовиною і активним інгредієнтом знаходиться в діапазоні від 0,1 до 10

55 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між поверхнево-активною речовиною і активним інгредієнтом знаходиться в діапазоні від 0,5 до 3

56 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між аморфним активним інгредієнтом, водорозчинним полімерним полівінілпіролідом і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 до 20

57 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між аморфним активним інгредієнтом, водорозчинним полімерним полівінілпіролідом і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 1 до 3

58 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який відрізняється тим, що вагове співвідношення між простим ефіром целюлози в першій фазі і простим ефіром у другій фазі трифазової фармацевтичної форми знаходиться в діапазоні від 5:1 до 1:5

59 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який відрізняється

тим, що вагове співвідношення між простим ефіром целюлози в першій фазі і простим ефіром у другій фазі трифазової фармацевтичної форми становить від 3:1 до 1:3

60 Спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми за пунктом 30, який відрізняється тим, що трифазова фармацевтична форма має форму таблеток або капсул

Цей винахід стосується галузі фармацевтичної промисловості та, зокрема, нового медичного препарату з пролонгованою дією для перорального вживання (таблетки з пролонгованим виділенням), основу якого становить поєднання аморфного активного інгредієнта, водорозчинного полімерного полівінілпропілдіону, простого ефіру целюлози та суміші моно-, ди- і тригліцеридів, складного ефіру гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом або сополімером на основі метакрилової кислоти та етилакрилату

Зокрема, винахід стосується нової трифазової фармацевтичної форми, такої, як таблетки та капсули, з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, стабілізованого полімерами, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання. Трифазова фармацевтична форма з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначена для одноразового щоденного перорального вживання, особливо підходить для активних інгредієнтів, які мають аморфну форму або одну чи більше поліморфних форми, які виявляють слабку розчинність у кристалічній формі залежно від поліморфної форми, розмірів часток і площі питомої поверхні активного інгредієнта. Активний інгредієнт може використовуватися в аморфній або будь-якій поліморфній формі, яка перетворюється на аморфну форму під час виготовлення трифазової фармацевтичної форми, яка пропонується. Трифазова фармацевтична форма з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначена для одноразового щоденного перорального вживання, містить ядро, яке складається з першої та другої фази, і покриття, яке становить третю фазу. Трифазова фармацевтична форма містить як першу фазу аморфний активний інгредієнт, водорозчинний полімерний полівінілпропілдіон і простий ефір целюлози як носії аморфного активного інгредієнта і, водночас, як уповільнювач кристалізації аморфного активного інгредієнта, а також як поверхнево-активна речовина, що поліпшує розчинність активного інгредієнта і сприяє поглинанню аморфного активного інгредієнта зі шлунково-кишкового тракту, як другу фазу форма містить агенти пролонгованої дії, такі як простий ефір целюлози та суміш моно-, ди- і тригліцеридів, а третю фазу становить слабо розчинне або гастрорезистентне плівкове покриття, яке в перші кілька годин після вживання контролює виділення активного інгредієнта і може містити складний ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом або продукт сополімерізації на основі метакрилової кислоти та етилакрилату

Існує нагальна потреба у розробці фармацевтичних форм, розчинність і швидкість розчинення активного інгредієнта яких не залежала б від його поліморфної форми, впорядкованості структури, розміру часток та площі питомої поверхні. Відомі на сьогодні фармацевтичні форми з пролонгованою дією активного інгредієнта, що містять кристалічно активний інгредієнт у фармацевтичній формі, мають таку істотну ваду, що через наявність кристалічного активного інгредієнта в деяких поліморфних модифікаціях швидкість виділення активного інгредієнта залежить від поліморфної модифікації, розмірів кристала і, отже, від площі питомої поверхні активного інгредієнта. Інтенсивність розчинення кристалічної речовини непостійна та змінюється залежно від різного розподілу форми і розмірів кристалів активного інгредієнта

Прості ефіри целюлози різної в'язкості та молекулярної маси з метою керування швидкістю виділення використовуються досить давно. У патенті США 4,259,314 подано опис способу виготовлення сухого фармацевтичного препарату з контрольованим і пролонгованим виділенням, що забезпечувалося сумішшю гідроксипропілметилцелюлози і гідроксипропілцелюлози разом із гіроскопічним активним інгредієнтом. N A Shaikh, S E Abidi и L H Block (Drug Development and Industrial Pharmacy, 13 (8), 1345-1369 (1987) вивчили вплив концентрації етилцелюлози у фармацевтичному препараті на швидкість виділення активного інгредієнта (наприклад, ацетамінофен, теофілін). Було виявлено, що вища в'язкість етилцелюлози, то нижча швидкість виділення активного інгредієнта з твердої дисперсної системи

У патенті США 4,389,393 подано опис основного носія для активних інгредієнтів, який складається з однієї чи більше гідроксипропілметилцелюлоз із різним вмістом метоксильної або гідроксипропоксильної груп та різними середніми молекулярними масами, сполучення яких дає фармацевтичний препарат із пролонгованим виділенням

У патенті США 4,792,452 подано опис фармацевтичної форми з керованим виділенням активного інгредієнта (обраного з групи антагоністів кальцію), який не залежить від значення pH середовища, містить до 45% по масі полімеру залежно від значення pH і є сіллю альгінової кислоти, наприклад, альгінат натрію, та гелеутворюючим засобом незалежно від значення pH, таким, приміром, як гідроксипропілметилцелюлоза

У WO 87/00044 подано опис використання бімодальної гідроксипропілметилцелюлози в осно-

ві носія, який разом із активним інгредієнтом дає бімодальний профіль виділення активного інгредієнта

У WO 91/17743 подано опис фармацевтичного препарату для повільного виділення гранул, який містить етилцелюлозу з низькою та високою в'язкістю

У патенті США 5,009,895 подано опис основи носія у сполученні з активним інгредієнтом (наприклад, ібупрофеном або його сіллю), яка формується та пресується у тверду фармацевтичну форму з пролонгованим виділенням активного інгредієнта. Основу становлять дві гідроксипропілметилцелюлози різної в'язкості в такому співвідношенні, що швидкість виділення активного інгредієнта має нульовий порядок. У цій фармацевтичній формі є також полівінілпіролідон (Povidon USP), який діє як сполучна речовина

У EP-A-596 203 подано опис фармацевтичної форми, що містить тверді частки, виготовлені змішуванням активного інгредієнта (наприклад, ніфедипіну) із водорозчинним розплавом, що складається з двох видів полімерів з різною в'язкістю (полімер А з в'язкістю від 1000 до 120 000 мПа · с, полімер В із в'язкістю від 1 до 500 мПа · с) як носій.

Опис дозування форми із вмістом простих ефірів целюлози з різними молекулярними масами подано в патенті США 4,871,548

У патенті США 5,015,479 подано опис фармацевтичного препарату для одноразового щоденного вживання у вигляді адсорбата із вмістом аморфного дигідропіридину (такого як фелодипін, нікардипін, ніфедипін) та полівінілпіролідону із середньою молекулярною масою понад 55 000 г/моль, роль якого полягає у зміні швидкості розчинення дигідропіридину від структурованого полівінілпіролідону та запобіганні кристалізації дигідропіридину. Дигідропіридин та полівінілпіролідон поглинаються на структурованому полівінілпіролідоні, змішуються з полімером, який желатинізує в присутності води (наприклад, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, гідроксиетилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза тощо). Кількість та співвідношення між водорозчинними та водонерозчинними полімерами щодо в'язкості полівінілпіролідону забезпечують потрібне пролонговане виділення

Метою винаходу є виготовлення нового фармацевтичного препарату для одноразового щоденного перорального вживання, за якого аморфний активний інгредієнт виділяється з постійною та контрольованою швидкістю нульового порядку, а також розчинність і швидкість розчинення активного інгредієнта якого залежить від його поліморфної форми, кристалічності, розмірів часток і площі питомої поверхні. Ця мета досягається приготуванням відповідно до винаходу трифазової фармацевтичної форми, в якій активний інгредієнт в аморфній формі стабілізується сумішшю полімерів, що складається з водорозчинного полімерного полівінілпіролідону та простих ефірів целюлози різної в'язкості. Виділення аморфного активного інгредієнта з трифазової фармацевтичної форми визначається сумішшю водорозчинного полімерного полівінілпіролідону, поверхнево-активної речовини, простих ефірів різної в'язкості, суміші моно-, ди- та тригліцеридів і, крім того, на виділення

має вплив плівкове покриття, що містить складний ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом або продукт сополімеризації на основі метакрилової кислоти та етилакрилату. Аморфний активний інгредієнт, що стабілізується полімерами, диспергується в суміші цих полімерів на молекулярному рівні та має через це завжди однаковий розмір часток, однакову площу питомої поверхні, а, отже, постійну швидкість виділення впродовж 24 годин. Для різних активних інгредієнтів фармацевтичний препарат, що пропонується, має подібну біологічну доступність, як свідчать клінічні випробування, яку можна порівнювати з відомими комерційними препаратами, виготовленими на основі цілком різних принципів виділення активного інгредієнта (наприклад, принцип осмоса в OROS-системі, описаний в патентах США 4,327,725, 4,612,008, 4,765,989 і 4,783,337, придатний для різних активних інгредієнтів, таких як ніфедипін).

Основна мета винаходу стосується нової трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, що має ядро, яке складається з першої та другої фаз із вмістом аморфного активного інгредієнта, водорозчинного полімерного полівінілпіролідону, поверхнево-активної речовини, простих ефірів целюлози та суміші моно-, ди- та тригліцеридів, і покриття, яке становить третю фазу і містить складний ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом або продукт сополімеризації на основі метакрилової кислоти та етилакрилату.

На рисунку 1 схематично наведено трифазову фармацевтичну форму. На цьому рисунку перша фаза трифазової фармацевтичної форми містить аморфний активний інгредієнт (0), поверхнево-активну речовину (1), водорозчинний полімерний полівінілпіролідон (2) і простий ефір целюлози (3). Друга фаза трифазової фармацевтичної форми містить простий ефір целюлози (4) другої фази та суміш (5) моно-, ди- і тригліцеридів. Третю фазу становить плівкове покриття, яке містить складний ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом або продукт сополімеризації на основі метакрилової кислоти та етилакрилату.

Перша фаза трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, містить аморфний активний інгредієнт, водорозчинний полімерний полівінілпіролідон, поверхнево-активну речовину та простий ефір целюлози.

У новій трифазовій фармацевтичній формі з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, відповідно до винаходу можуть використовуватися різні активні інгредієнти у кількості від 0,05 мг до 300 мг, які існують в аморфній формі або в одній чи більше поліморфних модифікаціях з поганою розчинністю в кристалічній формі залежно від їхньої поліморфної форми, розмірів часток і площі питомої поверхні. У ролі активних інгредієнтів у трифазовій фармацевтичній формі з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденно-

го перорального вживання, можуть використовуватися різні активні інгредієнти, що діють як анагетика, протисудомні речовини, лікарські засоби проти паркінсонізму, анестезуючі речовини, антибіотики, протималарійні речовини, гіпотензивні засоби, антипастамінні засоби, жарознижувальні засоби, альфа-блокатори, альфа-адренергічні агоністи, бактеріциди, бронхолітичні засоби, бета-адренергічні стимулятори, бета-адренергічні блокатори, протизапальні засоби, серцево-судинні активні інгредієнти, інгібітори каналу кальцію, сечопінні засоби, снодійні засоби, гормони, гіперлікемічні речовини, гіполікемічні речовини, міорелаксанти і контрактори, парасимпатоміметичні засоби, заспокійливі засоби, симпатоміметичні засоби, транквілізатори, лікарські речовини проти мігрені, вітаміни та багато інших.

Трифазова фармацевтична форма з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначена для одноразового щоденного перорального вживання, особливо придатна для дигідропрідинів, обраних з групи, що містить гідрохлорид нікардипіну, бензолсульфонат амлодипіну, ніфедипін, фелодипін і фенотібат й інші активні інгредієнти з низькою розчинністю у воді.

Водорозчинний полімерний полівинілпіролідон у першій фазі трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, запобігає кристалізації аморфного активного інгредієнта і водночас є носієм аморфного активного інгредієнта, поліпшує змочуваність і швидкість розчинення аморфного активного інгредієнта. Як водорозчинний полімерний полівинілпіролідон може використовуватися полівинілпіролідон зі значенням  $K$  (відносна в'язкість сполуки у водному розчині щодо води) в інтервалі від 10 до 95, переважно, в інтервалі від 24 до 32, з середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 г/моль до 1 100 000 г/моль, переважно, в інтервалі від 25 000 г/моль до 50 000 г/моль. Водорозчинний полімерний полівинілпіролідон існує в трифазовій фармацевтичній формі в інтервалі від 1 до 40% по масі, краще, від 4 до 20% по масі, по відношенню до загальної маси трифазової фармацевтичної форми.

У першій фазі трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, додавання поверхнево-активної речовини поліпшує змочуваність, розчинність і швидкість розчинення та забезпечує повне поглинання розчиненого аморфного активного інгредієнта зі шлунково-кишкового тракту. Як поверхнево-активна речовина можуть використовуватися йонні поверхнево-активні речовини, приміром, лаурилсульфат натрію, або не йонні поверхнево-активні речовини, такі як різні типи попоксамерів (сополімери поліетиленоксиду і поліпропіленоксиду), натуральні або синтетичні лецитини та складні ефіри сорбітанової й жирної кислот (такі як Span® (Atlas Chemie)), складні ефіри поліетиленоксиду сорбітанової та жирної кислот (такі як Tween® (Atlas Chemie)), поліетиленоксидоване гідрогенізоване касторове масло (таке як Cremophor® (BASF)), поліетиленоксидова-

ні стеарати (такі як Myrj® (Atlas Chemie)) або інші сполучення перелічених поверхнево-активних речовин. У трифазовій фармацевтичній формі поверхнево-активна речовина існує в інтервалі від 0,1 до 20% по масі, краще, від 0,2 до 10% по масі щодо загальної маси трифазової фармацевтичної форми. Для забезпечення змочуваності активного інгредієнта та його поглинання зі шлунково-кишкового тракту потрібне співвідношення мас між поверхнево-активною речовиною й активним інгредієнтом міститься в діапазоні від 0,1 100 до 10 1, краще, в інтервалі від 0,5 100 до 3 1.

Простий ефір целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, діє як носій аморфного активного інгредієнта, який водночас уповільнює його кристалізацію. Як простий ефір целюлози можуть використовуватися метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, пропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, переважно гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза із в'язкістю в діапазоні від 3 до 1500 мПа · с, краще, в інтервалі від 5 до 400 мПа · с, із середньою молекулярною масою в діапазоні від 5000 г/моль до 50 000 г/моль, краще, в діапазоні від 10 000 г/моль до 30 000 г/моль. Як простий ефір целюлози може використовуватися гідроксипропілметилцелюлоза з вмістом метоксильних груп у діапазоні від 19 до 30% та з вмістом гідроксипропоксильних груп у діапазоні від 4 до 12%. У першій фазі трифазової фармацевтичної форми простий ефір целюлози присутній в кількості від 10 до 70% по масі, краще, від 20 до 60% по масі щодо загальної маси трифазової фармацевтичної форми.

Для забезпечення стабільної аморфної форми активного інгредієнта в новій трифазовій фармацевтичній формі з постійною швидкістю розчинення потрібне вагове співвідношення між водорозчинним полімерним полівинілпіролідонем і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, має становити від 1 10 до 10 1, краще в діапазоні від 1 3 до 3 1.

Поеднання носіїв, тобто водорозчинного полімерного полівинілпіролідону та простого ефіру целюлози, має подвійний ефект і перевагу, бо під час цього стабілізується аморфна форма активного інгредієнта і, водночас, змінюється виділення аморфного активного інгредієнта в такий спосіб, що воно стає пролонгованим, повторюваним і незалежним від аморфної або поліморфної форми активного інгредієнта, розміру його часток і площі питомої поверхні.

Для забезпечення стабільної форми активного інгредієнта з постійною швидкістю розчинення потрібне вагове співвідношення між аморфним активним інгредієнтом, водорозчинним полімерним полівинілпіролідонем і простим ефіром целюлози в першій фазі трифазової фармацевтичної форми має становити від 1 20 30 до 10 2 1, краще в діапазоні від 1 2 3 до 3 2 1.

Друга фаза трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, містить простий ефір целюлози, суміш моно-, ди- і тригліцеридів й інші допоміжні засоби (ад'юванти), корисні при виготовленні твердих фармацевтичних форм таких, приміром, як наповнювачі, сполучні речовини, допоміжні речовини, що сприяють набряканню, гліданти, змащувальні речовини тощо. Прості ефіри целюлози та суміш моно-, ди- і тригліцеридів змінює швидкість виділення таким чином, що досягається постійне виділення (виділення нульового порядку) аморфного активного інгредієнта впродовж 24 годин.

У другій фазі трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, за прості ефіри целюлози, які желатинізують у присутності води, можуть використовуватися метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, пропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, краще гідроксипропілцелюлоза та гідроксипропілметилцелюлоза з в'язкістю в діапазоні від 1500 до 150 000 мПа · с, краще в інтервалі від 4000 до 100 000 мПа · с, із середньою молекулярною масою в діапазоні від 50 000 г/моль до 300 000 г/моль, краще в діапазоні від 80 000 г/моль до 250 000 г/моль. За простий ефір целюлози може використовуватися гідроксипропілметилцелюлоза з вмістом метоксильних груп в діапазоні від 19 до 30% і вмістом гідроксипропоксильних груп в діапазоні від 4 до 12%. У другій фазі трифазової фармацевтичної форми простий ефір целюлози присутній у кількості від 5 до 40% по масі, краще, від 10 до 30% по масі по відношенню до загальної маси трифазової фармацевтичної форми. Прості ефіри целюлози у другій фазі діють як засіб забезпечення пролонгованого і контрольованого виділення аморфного активного інгредієнта. Таким чином, прості ефіри целюлози в першій та другій фазах трифазової фармацевтичної форми мають різні функції.

Суміш моно-, ди- і тригліцеридів діє як глідант із пролонгованим виділенням. Як суміш моно-, ди- і тригліцеридів може використовуватися суміш моно-, ди- і тристеарогліцеринів, суміш моно-, ди- і трипальмітогліцеринів, суміш моно-, ди- і триолеатгліцеринів, суміш моно-, ди- і трипальмітостеарогліцеринів, краще, суміш моно-, ди- і трипальмітостеарогліцеринів з ваговим вмістом від 20 до 60% по масі тригліцериду, від 25 до 65% по масі дигліцериду, від 10 до 20% по масі моногліцериду та від 0 до 5% по масі гліцерину, краще від 35 до 45% по масі тригліцериду, від 40 до 50% по масі дигліцериду, від 12 до 16% по масі моногліцериду та від 1 до 2% по масі гліцерину. Суміш моно-, ди- і тригліцеридів присутня у другій фазі трифазової фармацевтичної форми в кількості від 0 до 10% по масі, краще від 0 до 5% по масі по відношенню до загальної маси трифазової фармацевтичної форми.

Для забезпечення постійного та контрольованого виділення нульового порядку аморфного активного інгредієнта з трифазової фармацевтичної

форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, необхідне вагове співвідношення між простим ефіром целюлози в першій фазі та простим ефіром целюлози у другій фазі має становити від 5:1 до 1:5, краще від 3:1 до 1:3.

У другій фазі трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, крім згаданих інгредієнтів можуть міститися й інші нетоксичні наповнювачі, які використовуються у фармацевтичних формах. Трифазова форма може також містити один чи більше таких наповнювачів, як лактоза, крохмаль, сахароза, глюкоза, мікрокристалічна целюлоза, маніт, сорбіт, вторинний кислий фосфат кальцію, силікат алюмінію, хлористий натрій тощо, одну або більше сполучних речовин, таких як крохмаль, желатин, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, структурований полівінілпіролідон, альбінат натрію, мікрокристалічна целюлоза тощо, одну або більше розщеплюючих речовин, таких як крохмаль, структурована натрієм карбоксиметилцелюлоза, структурований полівінілпіролідон, гліколевокислий натрій (крохмаль) тощо, один або більше глідантів, таких як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат алюмінію, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, цетанол, стеарол, поліетилентгліколі різної молекулярної маси, тальк тощо, одну або більше змащувальних речовин, таких як стеаринова кислота, стеарати кальцію, магнію або алюмінію, силіційований тальк тощо.

Третя фаза трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, представлена мало розчинним або гастростійким плівковим покриттям для додаткової затримки виділення та для адаптації до швидкості виділення *in vivo* відомих комерційних препаратів.

Це плівкове покриття містить

- ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим англідом із середньою молекулярною масою в діапазоні від 2000 г/моль до 100 000 г/моль, із вмістом метоксильних груп від 18 до 25%, вмістом гідроксипропоксильних груп від 4 до 10%, вмістом карбоксиметилцелюлози груп від 20 до 35%, в'язкістю в інтервалі від 120 до 180 мПа · с, вагове співвідношення покриття стосовно ядра становить від 2 до 10% по масі, краще від 3 до 7% по масі, або

- продукт сополімеризації метакрилової кислоти і етилакрилату з середньою молекулярною масою від 100 000 г/моль до 300 000 г/моль, вмістом метакрилових груп від 40 до 50% і в'язкістю в інтервалі від 100 до 200 мПа · с, вагове співвідношення покриття стосовно ядра становить від 2 до 15% по масі, краще від 3 до 10% по масі.

На доповнення до вже згаданих полімерів у третій фазі може також міститися один чи більше пластифікаторів, таких як поліетилентгліколі різної молекулярної маси, триацетин, дибутилсебацат, триетилцитрат, такі прості ефіри целюлози, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза тощо, такі добавки, як тальк, такі барвники, як

синтетичний окис заліза (3), синтетичний гідрат окису заліза (3), двоокис титану тощо

Метою винаходу є також спосіб виготовлення трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, в якій за активний інгредієнт може використовуватися аморфна або поліморфна форма активного інгредієнта

На першому етапі виготовлення трифазової фармацевтичної форми з постійним і контрольованим виділенням аморфного активного інгредієнта, призначеної для одноразового щоденного перорального вживання, активний інгредієнт, поверхнево-активна речовина і водорозчинний полімерний полівинілпіролідон розчиняються в органічному розчиннику за температури від 30°C до 70°C, в грануляторі рідкого шару отриманий розчин розпилюється на простий ефір целюлози у рідкому шарі. Як активний інгредієнт може використовуватися аморфна форма або поліморфна форма активного інгредієнта, яка в процесі співсаджень відповідно до винаходу перетворюється на аморфну форму, стабілізовану водорозчинним полімерним полівинілпіролідом і простим ефіром целюлози. Органічний розчинник, який використовується з цією метою, може вибиратися з групи спиртів, кетонів, простих ефірів, складних ефірів, вуглеводнів аліфатичного ряду, галогензаміщених вуглеводнів, циклоаліфатичних, ароматичних, гетероциклічних розчинників або їхньої суміші. Типовими розчинниками можуть бути етанол, метанол, ізопропіловий спирт, n-бутиловий спирт, ацетон, диетиловий ефір, етилацетат, ізопропілацетат, метилацетат, дихлорметан, хлороформ, такі суміші цих розчинників, як етанол і ацетон, метанол і ацетон, дихлорметан і метанол та їхні суміші. У разі, якщо вибрана поліморфна форма активного інгредієнта, то в процесі способу виготовлення, що пропонується, вона перетворюється на аморфну форму, котра стабілізується водорозчинним полімерним полівинілпіролідом і простим ефіром целюлози. Одержаний гранулят повторно гранулюється крізь сито з коміркою завбільшки 0,5 мм за кімнатної температури.

Другий етап виготовлення трифазової фармацевтичної форми здійснюється у такий спосіб за кімнатної температури отриманий на першому етапі гранулят гомогенно змішується з простим ефіром целюлози та іншими звичайними ад'ювантами, які використовуються при виготовленні твердих фармацевтичних форм, таких як лактоза, полівинілпіролідон, структурований полівинілпіролідон, крохмаль, вторинний кислотний фосфат кальцію, силікат алюмінію, стеарат магнію, тальк або, як звичайно, з заповнювачами, сполучними речовинами, розщеплювальними речовинами, глідантами, змащувальними речовинами і т.ін.

Компоненти пресуються в таблетки за допомогою відомих таблетувальних машин. Таким чином можна виготовити таблетки з постійним і контрольованим виділенням активного інгредієнта відносно простим і економічним шляхом.

На третьому етапі виготовлення трифазової фармацевтичної форми нанесенням плівкового покриття досягається додаткова затримка виділення

аморфного активного інгредієнта з трифазової фармацевтичної форми та порівняна *in vivo* швидкість виділення активного інгредієнта відносно швидкостей виділення активного інгредієнта у відомих комерційних препаратах. Плівкове покриття може складатися з

- продуктів сополімеризації метакрилової кислоти й етилакрилату або
- ефіру гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангідридом

Плівкове покриття виготовляється розчиненням полімерів в органічному розчиннику, в суміші органічних розчинників або в їх суміші з водою. Як органічний розчинник можуть використовуватися етанол, метанол, ізопропанол або ацетон. До розчину полімерів додаються такі пластифікатори, як поліетиленгліколи з різною молекулярною масою, триацетин, триетилцитрат, дибутилсебацат і т.ін. У кристалізаторі з основною масою покриття розпилюється на ядра, після чого за допомогою кольорового покриття вони захищаються від впливу світла. У плівковому покритті для захисту від світла використовуються такі ефіри целюлози, як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і т.ін., такі пластифікатори, як поліетиленгліколи з різною молекулярною масою, триацетин, триетилцитрат, дибутилсебацат і т.ін., такі барвники, як синтетичний окис заліза (3), синтетичний гідрат окису заліза (3), двоокис титану і т.ін.

Сполучення аморфної форми активного інгредієнта, водорозчинного полівинілпіролідону, поверхнево-активної речовини, простих ефірів целюлози та суміші моно-, ди- і тригліцеридів, виготовлених у певному співвідношенні між окремими компонентами системи відповідно зі способом, що пропонується, який є простим і технологічним, а також економічно прийнятним, ще й досі не описано в літературі. Гранулят аморфного активного інгредієнта, водорозчинного полімерного полівинілпіролідону, простих ефірів целюлози та інших інгредієнтів, придатних для виготовлення твердих фармацевтичних форм, мають хорошу стискувальність, виготовлені у такий спосіб таблетки тверді, мають низьку ламкість і уможливають постійне контрольоване виділення аморфного активного інгредієнта.

Винахід ілюструється, але в жодному разі не обмежується наведеними нижче прикладами.

#### Приклад 1

Ядро таблетки, яке складається з першої та другої фази трифазової фармацевтичної форми, що містить 60 мг ніфедипіну.

Склад однієї таблетки

Ніфедипін	60,0 мг
Полівинілпіролідон K25	150,0 мг
Лаурилсульфат натрію	4,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 50 мПа · с	203,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 100 000 мПа · с	99,4 мг
Ludipress	50,0 мг
Тальк	6,0 мг
Стеарат магнію	6,0 мг

Було виготовлено серію з 2500 таблеток за таким способом.

Кристалічний ніфедипін (150,0 г), лаурилсульфат натрію (12,0 г) і полівинілпіролідон K25

(375,0 г) (Kollidon 25 BASF, Plasdone K-25 ISP GAF) розчинили в етанолі (1830,0 г) при інтенсивному перемішуванні за температури від 55°C до 60°C. Отриманий розчин (2367 г), нагрітий до температури 55°C - 60°C у рідкому шарі за температури повітря на вході від 70°C до 80°C розпилили на гідроксипропілметилцелюлозу з в'язкістю 50 мПа · с (Methocel F50 Premium, Dow Chemicals) і з середньою молекулярною масою 19 000 г/моль. Приготовлений у такий спосіб гранулят (1046 г) висушили у рідкому шарі та здійснили повторну грануляцію крізь сито з коміркою 0,5 мм. До грануляту додали гідроксипропілметилцелюлозу (248,5 г) з в'язкістю 100 000 мПа · с (Methocel K100M, Premium, Dow Chemicals) і середньою молекулярною масою 215 000 г/моль, Ludipress (125,0 г) (93,4% по масі моногідрату лактози + 3,2% по масі поліві-

ніпіролідону K30 (Kollidon 30) + 3, 4% по масі структурованого полівінілпіролідону (Kollidon CL, BASF Германия)), тальк (12,0 г) і стеарат магнію (12,0 г), і все це однорідно змішали за кімнатної температури. Приготовлений у такий спосіб гранулят з аморфним ніфедипіном було таблетовано у звичайній таблетувальній машині та отримано таблетки масою 580 мг.

Тест на розчинність (швидкість виділення)  
Апаратура: апарат типу 2 (USP 23), 100 RPM  
Середовище: 0,10% Tween 80 (поліоксидієн(20)сорбітан моноолеат) у штучному шлунковому соку з pH 1,2, 4000 мл  
Температура: 37°C  
Кількісний аналіз: УФ-спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 1

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
1	2,6
2	6,4
4	14,6
6	21,8
8	31,1
12	50,0
14	58,3
16	67,0
18	75,5
20	85,7
22	97,2
24	100,7

Як свідчить наведена вище таблиця, впродовж 24 години активний інгредієнт виділявся з композиції з постійною швидкістю.

#### Приклад 2

Ядро таблетки, яке складається з першої та другої фази трифазової фармацевтичної форми, що містить 60 мг ніфедипіну.

Склад однієї таблетки

Ніфедипін	60,0 мг
Полівінілпіролідон K25	150,0 мг
Лаурилсульфат натрію	4,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 50 мПа · с	203,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 15 000 мПа · с	149,4 мг
Ludipress	50,0 мг
Тальк	6,0 мг

Стеарат магнію 6,0 мг

Таблетки виготовлялися у такий самий спосіб, що і в прикладі 1, тільки гідроксипропілметилцелюлозу з в'язкістю 100 000 мПа · с (Methocel K100M, Premium, Dow Chemicals) замінили на гідроксипропілметилцелюлозу з в'язкістю 15 000 мПа · с і середньою молекулярною масою 125 000 г/моль (Methocel K15MP, Dow Chemicals). Було отримано таблетки з масою 630 мг.

Тест на розчинність (швидкість виділення)  
Апаратура: апарат 2 (USP 23), 100 RPM  
Середовище: 0-2 години: штучний шлунковий сік, 4000 мл  
2-24 години: штучний шлунковий сік, 4000 мл  
Температура: 37°C  
Кількісний аналіз: УФ-спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 2

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
1	4,2
2	9,1
4	18,1
6	26,2
8	37,3
12	55,1
14	65,6
16	81,7
18	95,5
24	99,8

Як свідчить наведена вище таблиця, впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з композиції з постійною швидкістю

### Приклад 3

Ядро таблетки, яке складається з першої та другої фази трифазової фармацевтичної форми і містить 80 мг ніфедипіну

Склад однієї таблетки

Ніфедипін	60,0 мг
Полівінілпіролідон	150,0 мг
Лаурилсульфат натрію	4,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 50 мПа · с	203,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 4000 мПа · с	179,4 мг
Precirol ATO 5	10,0 мг
Ludipress	50,0 мг
Тальк	6,0 мг
Стеарат магнію	6,0 мг

Таблетки виготовлялися у такий самий спосіб, що і в прикладі 1, тільки гідроксипропілметилцелюлозу з в'язкістю 100 000 мПа · с (Methocel K100M, Premium, Daw Chemicals) замінили на гідроксипропілметилцелюлозу з в'язкістю 4000 мПа · с і середньою молекулярною масою 90 000 г/моль (Methocel K4MP, Dow Chemicals) та Precirol ATO 5 (суміш моно- і тригліцеридів 14% пальмітостеарин моногліцерид, 45% пальмітостеарин дигліцерид, 40% пальмітостеарин тригліцерид, Gattefosse) Було отримано таблетки з масою 870 мг

Тест на розчинність (швидкість виділення)  
Апаратура апарат 2 (USP 23) 100 RPM  
Середовище 0,1% Tween 80 (поліоксieten(20)сорбітан моноолеат) у штучному шлунковому соку, pH 1,2, 4000 мл  
Температура 37°C  
Кількісний аналіз УФ спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 3

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
1	4,4
2	8,3
4	14,4
6	22,6
8	29,5
12	46,0
14	55,5
16	86,8
24	101,9

Як свідчить наведена вище таблиця, впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з композиції з постійною швидкістю

#### Приклад 4

Трифазова фармацевтична форма - таблетка з постійним і контрольованим виділенням, що містить 60 мг ніфедипіну

Ядра з таким самим окладом, що і в прикладі 1, виготовлялися за способом, який описано у прикладі 1. Для приготування плівкового покриття на 1000 таблеток знадобилися такі інгредієнти

Гідроксипропілметилцелюлоза	
фтатат	40,00 г
Триетилцитрат	4,00 г
Гідроксипропілметилцелюлоза	4,50 г
Гідроксипропілцелюлоза	4,50 г
Тальк	0,75 г
Двоокис титану	2,90 г
Синтетичний гідрат окису заліза(3)	0,85 г
Поліетиленгліколь 400	1,50 г
Карнаубський віск	0,48 г

Ефір гідроксипропілметилцелюлози зі фталевим ангдридом (40 г) (HPMCP, Shin Etsu Chemical Co., Токіо) і триетилцитрат (4,0 г) розчинили при змішуванні в суміші етанолу (284,8 г) і води (71,2 г) за температури 30°C. Цей розчин розпилили на таблетки так, щоб отримати плівкове покриття з ваговим співвідношенням 7,5% по масі відносно ядра

Після сушіння (20 годин за 35°C) таблетки було покрито кольоровим плівковим покриттям, яке складається з гідроксипропілметилцелюлози (4,5 г) (Pharmacoat 606, Shin Etsu Chemical Co., Токіо) з в'язкістю 8 мПа · с і гідроксипропілцелюлози (4,5 г) (Klucel EF, Hercules, Wirlington) з середньою молекулярною масою 60 000 г/моль і в'язкістю 5 - 10 мПа · с, обидві речовини дисперговано в етанолі (89,5 г) і воді (38,3 г), потім туди додали тальк (0,7 г), двоокис титану (2,9 г), синтетичний жовтий пдрат окису заліза (3) (80,8 г) (Sicopharm® Gelb 10, BASF) і поліетиленгліколь (1,5 г) з молекулярною масою 400 г/моль (Polyglycol 400, Hoechst). Кольорове плівкове покриття становило 2,5% по масі відносно ядер. Таблетки з кольоровим покриттям було, крім того, отполіровано карнаубським воском (0,5 г) (Carnauba Wachs 2442 P 100, Kahl, Германия). Було отримано трифазову фармацевтичну форму - таблетки масою 639 мг.

Тест на розчинність (швидкість виділення)

Апаратура апарат 1 (USP 23), 100 RPM

Середовище 0-2 години штучний шлунковий сік pH 1,2 1000 мл

2-24 години 1% лаурилсульфата натрію у штучному шлунковому соку pH 6,9, 4000 мл

Температура 37°C

Кількісний аналіз Уф спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 4

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
2	1,3
4	10,7
6	20,8
8	30,3
12	51,2
18	81,8
20	90,2
22	97,6
24	101,4

Як свідчить наведена вище таблиця впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з трифазової композиції з постійною швидкістю

Порівняльне дослідження біологічної рівнозначності

Було проведено порівняльне дослідження біологічної рівнозначності фармацевтичного препарату, що пропонується, зі складом, описаним у прикладі 4 (таблетки з пролонгованим виділенням 60 мг ніфедипіну - позначені літерою N) і комерційного препарату (таблетки з пролонгованою дією 60 мг ніфедипіну - позначені літерою P)

Дослідження проводилися як подвійне сліпе випробування за допомогою 11 добровольців чоловіків у віці від 24 до 36 років (середній вік 28,6 років). За 24 години до кожного вживання

лікарського препарату і під час дослідження добровольцям не дозволялося вживати алкоголь, каву або шоколад ні в якому вигляді. За ніч до випробування добровольцям не дозволялося вживати їжу. Вони запивали таблетку 200 мл води. За дві години вони мали 200 мл фруктового соку, за 4 години після вживання вони мали звичайний сніданок, за 10 годин після вживання вони мали звичайну вечерю і за 14 годин після вживання - легку закуску. Після сніданку вживання рідини не обмежувалося.

Через певні інтервали часу після вживання таблетки бралися проби крові і за допомогою рідинної хроматографії з високим рівнем характеристик (HPLC) визначалася концентрація активного інгредієнта в плазмі.

Таблиця 5

Середня концентрація ніфедипіну в плазмі залежно від часу після вживання таблетки

Час після вживання (години)	Концентрація ніфедипіну в плазмі (нг/мл)	
	N	P
1	1	1
4	15	20
6	22	18
12	28	29
18	25	24
24	27	28
30	23	23
48	6	6

Наведена вище таблиця свідчить, що значення плазмової концентрації відповідають композиції з пролонгованим виділенням. Фармакокінетичні параметри обох порівнюваних препаратів (таблетки з пролонгованим виділенням 60 мг ніфедипіну - позначення N і комерційний препарат, таблетки з пролонгованим виділенням 60 мг ніфедипіну - позначення P) статистично суттєво не відрізняються один від одного.

**Приклад 5**

Трифазова фармацевтична форма - таблетка з постійним і контрольованим виділенням, що містить 60 мг ніфедипіну.

Ядра з тією ж самою композицією, що і в прикладі 1, було виготовлено згідно зі способом, який описано в прикладі 1. Для приготування плівкового покриття на 1000 таблеток знадобилися такі інгредієнти:

Eudragit L100-55	18,60 г
Поліетиленгліколь 6000	3,12 г
Тальк	4,28 г
Гідроксипропілметилцелюлоза	4,50 г
Гідроксипропілцелюлоза	4,50 г
Поліетиленгліколь 400	1,50 г
Тальк	0,75 г
Двоокис титану	2,90 г

Синтетичний пдрат окису заліза (3) 0,85 г

Карнаубський віск 0,48 г

Продукт сополімеризації (18,6 г) метакрилової кислоти і етилакрилату (Eudragit L100-55, Rohm Pharma) розчинили в суміші етанолу (143,6 г) і води (89,3 г), і туди додали розчин поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 г/моль (Polyglycol 6000, Hoechst) у воді (6,4 г) і тальк (4,3 г).

Приготовлена у такий спосіб дисперсна суміш розпилялася на ядра так, що маса плівкового покриття становила 26,0 мг на одну таблетку, тобто 4,5% по масі відносно ядра. Потім таблетки висушували впродовж 20 годин за температури 35°C. Кольорове покриття наносили у такий самий спосіб, що і в прикладі 4. Як результат отримали трифазову фармацевтичну форму - таблетки масою 621 мг.

Тест на розчинність (швидкість виділення)

Апаратура: апарат 1 (USP 23), 100 RPM

Середовище: 0-2 години: штучний шлунковий сік pH 1,2, 1000 мл

2-24 години: 1% лаурилсульфата натрію в штучному шлунковому соку pH 6,9, 4000 мл

Температура: 37°C

Кількісний аналіз: УФ-спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 6

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
2	1,0
4	10,7
6	21,0
8	29,9
12	52,3
18	87,2
20	95,1
24	101,8

Як свідчить наведена вище таблиця, впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з трифазової композиції з постійною швидкістю

#### Приклад 6

Трифазова фармацевтична форма - таблетка з постійним і контрольованим виділенням, що містить 30 мг ніфедипіну

Склад однієї таблетки

ЯДРО

Ніфедипін	30,0 мг
Полівінілпіролідон K30	75,0 мг
Лаурилсульфат натрію	2,4 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 50 мПа · с	101,9 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 100 000 мПа · с	83,9 мг
Ludipress	70,0 мг
Тальк	6,0 мг
Стеарат магнію	0,8 мг
ПЛІВКОВЕ ПОКРИТТЯ	
Гідроксипропілметилцелюлоза фталат	18,2 мг

Триетилцитрат	1,8 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	3,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	3,0 мг
Тальк	0,5 мг
Двоокис титану	1,9 мг
Синтетичний гідрат окису заліза (3)	0,6 мг
Поліетиленгліколь 400	1,0 мг
Карнаубський віск	0,1 мг

Ядра виготовили у такий самий спосіб, що і в прикладі 1, а плівкове покриття за способом, який описано в прикладі 4. Як результат отримали трифазову фармацевтичну форму - таблетки масою 400 мг

Тест на розчинність (швидкість виділення)

Апаратура апарат 2 (USP 23), 100 RPM

Середовище 0-2 години 1,3% лаурилсульфату натрію в 0,1 М HCl, 750 мл

2-24 години 1% лаурилсульфату натрію в фосфатному буферному розчині, pH = 6,8, 1000 мл

Температура 37°C

Кількісний аналіз УФ спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 7

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
2	3,6
4	14,4
6	27,1
8	38,9
12	59,1
18	88,4
24	102,8

Як свідчить наведена вище таблиця, впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з трифазової фармацевтичної форми з постійною швидкістю

#### Приклад 7

Трифазова фармацевтична форма - таблетка з постійним і контрольованим виділенням, що містить 90 мг ніфедипіну

Склад однієї таблетки

ЯДРО

Ніфедипін	90,0 мг
Полівінілпіролідон K25	225,0 мг
Лаурилсульфат натрію	7,2 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 50 мПа · с	226,6 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 100000 мПа · с	115,2 мг
Ludipress	80,0 мг
Тальк	8,0 мг
Стеарат магнію	8,0 мг

ПЛІВКОВЕ ПОКРИТТЯ

Гідроксипропілметилцелюлоза фталат	51,8 мг
Триетилцитрат	5,2 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	6,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	6,0 мг
Тальк	1,0 мг
Двоокис титану	3,9 мг
Синтетичний гідрат окису заліза (3)	1,1 мг
Поліетиленгліколь 400	2,0 мг
Карнаубський віск	0,6 мг

Ядра виготовили у такий самий спосіб, що і в прикладі 1, а плівкове покриття за способом, який описано в прикладі 4. Як результат отримали трифазову фармацевтичну форму - таблетки масою 837 мг

Тест на розчинність (швидкість виділення)

Апаратура апарат 2 (USP 23), 100 RPM

Середовище 0,1% Tween 80 (поліоксieten(20)сорбітан моноолеат) в штучному шлунковому соку pH 1,2, 4000 мл

Температура 37°C

Кількісний аналіз УФ спектрофотометрія, 340 нм

Таблиця 8

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
2	3,2
4	13,2
8	30,1
12	49,3
16	62,0
20	84,7
24	99,9

Як свідчить приведена вище таблиця впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з трифазової фармацевтичної форми з постійною швидкістю

**Приклад 8**

Трифазова фармацевтична форма - таблетка з постійним і контрольованим виділенням, що містить 40 мг хлоридату нікардипіну

Склад однієї таблетки

Гідрохлорид нікардипіну	40,0 мг
Полівінілпіролідон K25	25,0 мг
Лаурилсульфат натрію	2,0 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 50 мПа · с	160,4 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 4000 мПа · с	142,4 мг
Precirol ATO 5	2,5 мг

Гідроксипропілцелюлоза	20,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	53,4 мг
Тапек	3,0 мг
Стеаринова кислота	1,3 мг

Ядра виготовили у такий самий спосіб, що і в прикладі 1, а плівкове покриття за способом, описаним в прикладі 4. Як результат отримали трифазову фармацевтичну форму - таблетки масою 484 мг

Тест на розчинність (швидкість виділення)  
Апаратура: апарат 2 (USP 23), 100 RPM  
Середовище: 0,1% Tween 80 (поліоксietилен(20)сорбітан моноопеат) в штучному шлунковому соку pH 1,2, 4000 мл  
Температура: 37°C  
Кількісний аналіз: УФ-спектрофотометрія, 358 нм

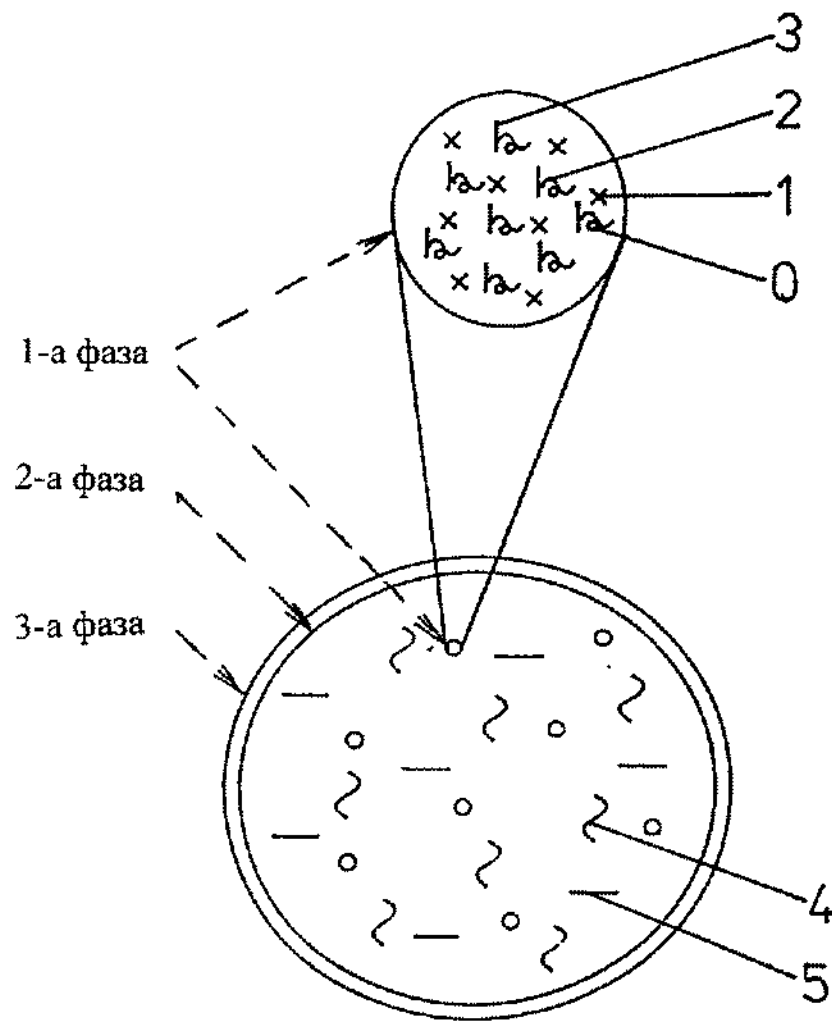
Таблиця 9

Процентне відношення виділеного ніфедипіну залежно від часу розчинення

Час розчинення (години)	Процентне відношення виділеного ніфедипіну
2	3,4
4	13,2
6	21,8
8	30,2
12	52,0
14	58,3
16	67,0
18	78,5
20	87,7
22	96,2
24	100,8

Як свідчить наведена вище таблиця впродовж 24 годин активний інгредієнт виділявся з три-

фазової фармацевтичної форми з постійною швидкістю



Тираж 50 екз

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