



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59491

(13) C2

(51) 7 A61K31/496,9/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУСПЕНЗІЯ ЗИПРАЗИДОНУ

1

(21) 2001118094
(22) 08 05 2000
(24) 15 09 2003
(86) PCT/IB00/00593, 08 05 2000
(31) 60/136,268
(32) 27 05 1999
(33) US
(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.
(72) Аренсон Деніель Рей, US, Кі Хонг, US
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК, US
(56) US 4 831 031
US 5 312 925
EP-A-0 965 343

(57) 1 Композиція, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль зипразидону, воду, полісорбат, агент в'язкості та колоїдний діоксид кремнію

2 Композиція за п. 1, в якій згаданою кислотну-адитивною сіллю зипразидону є гідрохлорид зипразидону

3 Композиція за п. 1, в якій згаданим полісорбатом є полісорбат 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85 або 120

4 Композиція за п. 3, в якій згаданим полісорбатом є полісорбат 80

5 Композиція за п. 1, яка додатково містить агент, що маскує смак, вибраний з хлоридів лужних металів і хлоридів лужноземельних металів

2

6 Композиція за п. 5, у якій згаданою сіллю лужного металу є хлорид натрію, хлорид калію чи хлорид літію

7 Композиція за п. 6, у якій згаданою сіллю лужного металу є хлорид натрію

8 Композиція за п. 5, у якій згаданою сіллю лужноземельного металу є хлорид магнію або хлорид кальцію

9 Композиція, яка містить зипразидон у формі вільної основи або гідрохлорид зипразидону, полісорбат, колоїдний діоксид кремнію, агент в'язкості та воду

10 Композиція за п. 9, у якій згаданим полісорбатом є полісорбат 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85 або 120

11 Композиція за п. 10, в якій згаданим полісорбатом є полісорбат 80

12 Композиція за п. 9, яка додатково містить агент, що маскує смак, вибраний з хлоридів лужних металів і хлоридів лужноземельних металів

13 Композиція за п. 12, у якій згаданою сіллю лужного металу є хлорид натрію, хлорид калію чи хлорид літію

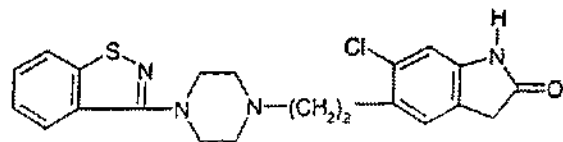
14 Композиція за п. 13, у якій згаданою сіллю лужного металу є хлорид натрію

15 Композиція за п. 12, у якій згаданою сіллю лужноземельного металу є хлорид магнію або хлорид кальцію

Цей винахід стосується оральної суспензії, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль зипразидону, полісорбат, колоїдний діоксид кремнію, агент в'язкості та воду. У більш конкретному аспекті, винахід стосується такої суспензії, що має замаскований смак. Винахід далі стосується способу лікування психозу за допомогою такої рецептури.

Передумови створення винаходу

Зипразидон — відома сполука, що має структуру



Він описаний в патентах США № 4,831,031 і 5,312,925, обоє з яких включені тут посиланнями, має корисність як нейролептик і є, таким чином, корисним, *inter alia*, як антипсихотик. Зазвичай його призначають орально у вигляді гідрохлоридної кислотну-адитивної солі, моногідрату гідрохлориду зипразидону. Гідрохлоридна сіль має в цьому переваги, тому що проявляє високу проникність — фактор, що сприятливо впливає на біодоступність.

(13) C2

(11) 59491

(19) UA

Гідрохлоридна сіль, також як інші кислотно-адитивні солі зипразидону, однак, має відносно слабку розчинність у воді, фактор, що несприятливо впливає на біодоступність.

Труднощі зі змочуваністю фармацевтичне прийнятних сполук можуть викликати проблеми у фармацевтичній галузі з точки зору перспективи створення рецептур. Наприклад, гідрохлорид зипразидону, на додаток до його низької розчинності, є важким щодо змочування його водним середовищем і, таким чином, представляє певні проблеми з погляду на спробу утворити водну суспензію. В обговоренні, яке буде далі, гідрохлорид зипразидону розглядається як типовий член класу, що складається з вільної основи зипразидону та кислотно-адитивних солей зипразидону, що є складними для змочування. Однак, винахід не повинен сприйнятися як такий, що обмежується лише гідрохлоридом зипразидону.

Унаслідок труднощів, пов'язаних зі змочуваністю кислотно-адитивних солей зипразидону, таких як гідрохлорид зипразидону, вони є складним матеріалом для адекватного суспендування у водному середовищі без того, щоб вдаватися до використання тривалого високоінтенсивного змішування. Звичайний лабораторний гомогенізатор загалом не зволожує гідрохлорид зипразидону без застоювання дуже тривалого часу. Тривалі періоди змішування майже неминуче ведуть до утворення піни і, як і раніше, до поганих результатів, пов'язаних з утворенням агрегатів речовини, що візуально спостерігаються у піні. Таким чином, гідрохлорид зипразидону має тенденцію плавати на поверхні води й інших водних середовищ і може бути стимпульований до утворення суспензії лише фізичними засобами (високоінтенсивним змішуванням протягом тривалого часу), що розглядаються як екстремальні.

Альтернативний процес змішування полягає в додаванні спочатку лише невеликої кількості води до солі зипразидону і наступному розмелюванні для зволоження великої кількості лікарської речовини. Це зволожує масу достатньо для того, щоб вона могла суспендуватися у воді. Однак така процедура є невигідною, тому що є складною для масштабного проведення. Крім того, примушування гідрохлориду зипразидону утворювати водну суспензію у такий спосіб викликає додаткові проблеми, такі як запобігання або уповільнення швидкого осадження частинок, що відбувається відносно швидко з гідрохлоридом зипразидону, загалом в межах однієї години або близько цього у залежності від розміру частки. Осадження може бути особливою проблемою для фармацевтичної суспензії, тому що суспензія повинна бути відповідним чином ресуспендована, щоб гарантувати, що пацієнту вводиться адекватна доза.

Один з підходів до покращення антиосаджувальних властивостей суспензії полягає у використанні агента в'язкості, типу будь-якої природної гуми або целюлози, такої як гідрокипропілцелюлоза (ГПЦ) або гідрокипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), для підвищення в'язкості, і в такий спосіб уповільнення швидкості повторного осадження зволжених частинок в суспензії. Такий підхід, як було встановлено, повинен викликати проблеми у

випадку гідрохлориду зипразидону, оскільки, при додаванні агенту в'язкості, коли гідрохлорид зипразидону з часом осаджується, він має тенденцію утворювати тонкий шар осаду, що знаходиться на дні і може бути дуже складним для руйнування та повторного суспендування. Такому осадженню сприяють температурні коливання та вібрації типу тих, котрі відбуваються протягом звичайної обробки і транспортування.

Крім того, в деяких випадках кислотно-адитивних солей зипразидону, таких солей, які загалом проявляють дуже гіркий смак, ступінь прототи підвищується з підвищенням розчинності конкретної солі. Цукрів, з чи без присутності інших підсоложувальних або смакових агентів, взагалі недостатньо для того, щоб маскувати гіркий смак. Регулювання pH у напрямку утворення менш розчинної і, отже, менш прототи вільної основи, є напрямком для зменшення прототи. Однак, таке регулювання може вести до змін у розмірі частинок, якщо не підтримується дуже ретельний і постійний контроль. Істотні зміни у розмірі частинки можуть, у свою чергу, небажано приводити до змін у біодоступності.

Таким чином, суспензія, яка містить зипразидон у формі вільної основи або гідрохлорид зипразидону (чи іншу фармацевтичне прийнятну кислотно-адитивну сіль зипразидону), яка витримує покращений термін придатності (тобто, яка підтримується у стані суспензії більш тривалий період до стану повторного злипання) і яка легко ресуспендується, повинна являти собою значний внесок до галузі створення рецептур. У конкретному випадку суспензії кислотно-адитивної солі зипразидону, суспензія з поліпшеним смаком повинна бути подальшим значним доповненням.

Резюме винаходу

На даний час виявлено, що сухі компоненти, які містять вільну основу зипразидону або його погано змочувану фармацевтичне прийнятну кислотно-адитивну сіль, полісорбат, агент в'язкості та колоїдний діоксид кремнію. Під терміном "важка для змочування" розуміють фармацевтичне прийнятну сіль зипразидону, яка важко утворює суспензію у воді, коли їх змішують звичайними засобами, типу лабораторного змішувача, який працює при нормальній швидкості протягом десяти хвилин. Такі солі самі не утворюють "гарну суспензію", як визначено нижче, у воді.

Знову необхідно відзначити, що гідрохлорид зипразидону використовується тут, щоб ілюструвати винахід, хоча повинно бути зрозумілим, що використання приклада не повинно розглядатися як обмеження.

Розмір частинок гідрохлориду зипразидону не вважається особливо важливим з точки зору їх здатності змочуватися, хоча середній розмір частинки взагалі є нижчим або рівним 85мкм.

Суспензії, створені відповідно до винаходу, існують як гарні суспензії і можуть бути повторно

змішані при осіданні Термін "гарна суспензія" означає, (1) що в суспензії відповідно до винаходу не спостерігається ніякого видимого осадження протягом часу, більшим ніж 24 години, при кімнатній температурі (КТ, зазвичай 25°C), переважно, більшим ніж один тиждень, і (2) що, коли видиме осадження відбувається, ресуспендування легко проводиться шляхом простого фізичного перемішування, таким як обережне ручне перемішування чи помірне ручне струшування, у перемішуванні з високою інтенсивністю немає потреби

Несподіваним у винаході є те, що полісорбати є єдиними змочувальними агентами серед діапазону змочувальних агентів, що були перевірені і дали позитивні результати

Інші змочувальні агенти, типу лаурилсульфату натрію, викликали піноутворення перш, ніж могло бути отримано адекватне змочування Таке піноутворення викликало проблеми тому, що, хоча деякі частинки виявилися змоченими, інші частинки солі виявилися включеними в піну, а ще інші частинки солі знаходилися у вигляді сухої маси на поверхні води, що приводило до того, що гомогенна суспензія не формувалася Таким чином, полісорбати є корисними як агенти даного винаходу, що забезпечують повне змочування нижче рівня, при якому вони утворюють піну

Термін "полісорбат" використовується за його визнанням у галузі значенням, тобто, поліоксидиленові естери сорбітанових жирних кислот, які розкриті і описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients під редакцією Ainley Wade and Paul Weller, The Pharmaceutical Press, London, 1994 Корисні полісорбати включають полісорбати 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85 і 120 Перевага надається полісорбату 80

Колоїдний діоксид кремнію, що використовується тут, є марки, відомої у галузі (наприклад, типу доступного комерційне CAB-O-SIL®, зареєстрованою торговою марки Cabot Corporation, Boston, MA) і, при небажанні пов'язувати його з будь-якою конкретною теорією чи механізмом, вважається, що він функціонує як антиосаджувальний агент Тобто, навіть при тім, що деяке повторне осадження може відбуватися в суспензії відповідно до винаходу, повторно осаджений матеріал не утворює твердий осад, означаючи що, навіть при тім, що агент в'язкості присутній, повторно осаджений матеріал не утворює стійку масу, що є важкою для руйнування і повторного диспергування в присутності колоїдного діоксиду кремнію У присутності колоїдного діоксиду кремнію, антиосаджувальні властивості проявляються таким чином, що ресуспендування може бути здійснене простим фізичним змішуванням, як описано раніше Таким чином, перевага винаходу полягає в тому, що комбінацією полісорбату та колоїдного діоксиду кремнію досягається гарне змочування разом зі здатністю легко ресуспендуватися у випадку, коли відбувається осадження

Більш конкретний аспект винаходу охоплює водну суспензію зипразидону, яка містить кислотно-адитивну сіль зипразидону, суспендовану у водному фармацевтично прийнятному носіїв який містить хлорид лужного металу (наприклад, натрію, літію чи калію) або хлорид лужноземельного

металу (наприклад, магнію або кальцію) Було визначено, що ці солі є дуже ефективними агентами, що маскують смак При небажанні пов'язувати це з відповідною теорією або твердженнями механізму, вважається, що такі солі зменшують розчинність, і в такий спосіб розчинену кількість і/або концентрацію солі зипразидону в суспензії Зменшена концентрація розчиненого зипразидону не є недоліком у суспендованій дозованій формі, однак, в даному винаході є перевагою, тому що суспендований зипразидон є більш хімічно стійким, ніж розчинений зипразидон і, таким чином, поліпшується хімічна стабільність, також як смак

Винахід далі охоплює спосіб лікування психозу, який полягає в призначенні пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості суспензії, що містить зипразидон у формі вільної основи або фармацевтичне прийнятну кислотно-адитивну сіль зипразидону, полісорбат, агент в'язкості, колоїдний діоксид кремнію та воду, причому згадана суспензія інакшим чином розкрита й описана тут

Гідрохлорид зипразидону може використовуватися в будь-якій активній кристалічній чи аморфній формі, хоча перевага надається кристалічному моногідрату гідрохлориду зипразидону

Детальний опис

Загалом, полісорбат використовується в кількості, що є принаймні достатньою, щоб забезпечити повне змочування, тобто, означає, що препарат легко диспергується протягом прийнятного інтервалу часу Кількість використовованого полісорбату не повинна бути, як верхньою межею, так і дорівнювати або перевищувати кількість, що викликає піноутворення

Колоїдний діоксид кремнію використовується, принаймні, в антиосаджувальній кількості тобто, такій кількості, що твердий, складний для ресуспендування осад не формується при звичайних умовах транспортування і збереження Ймовірно, що може відбуватися повторне осадження, яке легко ресуспендується помірним фізичним втручанням (наприклад, перемішуванням чи струшуванням) Верхньою межею для колоїдного діоксиду кремнію є кількість перевищення якої, у поєднанні з агентом в'язкості викликає гелеутворення Було встановлено, що конкретний сорт колоїдного діоксиду кремнію, не повинен бути критичним, оскільки він є фармацевтично прийнятним

Як кількість полісорбату, так і кількість колоїдного діоксиду кремнію є визначаються системою, оптимальні кількості залежать від форми препарату (наприклад, вільна основа чи кислотна сіль) і кількості та типів інших експієнтів, що можуть також використовуватися як складові частини суспензії Узагалі, полісорбат буде використовуватися у кількості від приблизно 0.01 до приблизно 2.0ваг % від ваги кінцевої суспензії, більш переважною є кількість від приблизно 0.05 до приблизно 0.30ваг % Колоїдний діоксид кремнію загалом буде використовуватися у кількості від 0.05ваг % до 2.0ваг % від ваги суспензії

Придатний агент в'язкості (також згадується у галузі як "загущувальний агент") також використовується як складова частина винаходу Такі агенти в'язкості діють як суспендувальні агенти і включа-

ють, наприклад, гідроксипропілцелюлози, відомі для таких цілей, приклади яких включають ксантанову смолу, гуарову смолу, смолу бобу сарани, трагакантову камедь і т.п. Альтернативно, можуть використовуватися синтетичні суспендувальні агенти типу карбоксиметилцелюлози натрію, полівінілпіролідону гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і т.п. Агент в'язкості загалом використовується в кількості від приблизно 0,01 ваг % до приблизно 10 ваг % від ваги суспензії. Кількість, фактично використовувана в конкретній рецептурі, залежить від конкретного агента та інших присутніх експіцієнтів.

Зипразидон у формі вільної основи чи його кислотно-адитивна сіль можуть використовуватися в цьому винаході в будь-якій формі, у тому числі безводній чи гідратованій. Гідрохлоридом зипразидону, який використовувався тут, включаючи приклади, був моногідрат гідрохлориду зипразидону, і який взагалі згадується по тексту просто як гідрохлорид зипразидону для зручності. У винаході можуть застосовуватися інші кислотно-адитивні солі зипразидону, таких кислот як оцтова, молочна, бурштинова, малінова, винна, лимонна, гліколевая, аскорбінова, бензойна, циннамова, фумарова, сірчана, фосфорна, гідробромідна, гідродидна, сульфамінова, сульфонові кислоти, типу метансульфонові, бензолсульфонові та споріднені кислоти.

Як раніше вказувалося, у конкретному випадку фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей зипразидону перевага надається включенню в суспензію агента, що маскує смак. Такими маскувальними смак агентами є хлориди лужних металів і лужноземельних металів, у тому числі хлорид натрію, хлорид літію, хлорид калію, хлорид магнію та хлорид кальцію. Перевага надається хлориду натрію. Агент, який маскує смак, загалом включається в суспензію в маскувальній смак кількості, зазвичай для хлорид натрію у кількості від приблизно 0,5 до приблизно 2,0 ваг % від ваги суспензії. Для інших солей можуть бути розраховані еквівалентні молярні кількості.

Композиція відповідно до винаходу є оральною, попередньо складеною суспензією, що містить, як необхідні компоненти, зипразидон у формі вільної основи чи його кислотно-адитивної солі, воду, полісорбат, агент в'язкості та колоїдний діоксид кремнію. Композиція відповідно до винаходу можуть також містити інші звичайні фармацевтичне прийнятні експіцієнти, такі як, наприклад, смакові агенти, буфери, агенти, які підтримують рН, розбавники, барвники, консерванти та підсоложувальні агенти. Деякі експіцієнти можуть виконувати одночасно різні функції.

Ароматизатори, що входять до складу композиції, можуть бути обрані з синтетичних смакових масел та смакових ароматизаторів і/або природних масел, екстрактів з листя рослин, квітів, плодів, і т.д. та їх комбінацій. Вони можуть включати масло кориці, масло зимолубки, масло м'яти, масло гвоздики, масло лавра, масло анісу, масло евкаліпта, масло чабрецю, масло листа кедр, масло мускатного горіха, масло шавлії, масло гірко-мигдалю та масло касії. Також корисними, як смакові агенти, є ваніль, масло цитрусових, у тому

числі лимону, апельсину, винограду, лайму та грейпфрута, та фруктові есенції, у тому числі яблучна, бананова, грушева, персикова, сунична, малинова, вишнева, сливова, ананасна, абрикосова і т.д. Кількість смакового агента може залежати від ряду факторів, включаючи бажаний органолептичний ефект. Загалом смаковий агент буде присутній у кількості від приблизно 0,01 до приблизно 1,0%, від загальної ваги суспензії у випадку, коли смаковий агент використовується.

Суспензії можуть бути виготовлені звичайними фармацевтичними методами, комбінуючи різні компоненти, з використанням звичайного устаткування типу верхнього змішувача, зазвичай зі швидкістю обертання приблизно 100-500 об/хв. Може бути використано багато різних шляхів додавання компонентів до змішувача. Типовим порядком змішування в даному винаході, хоча звичайно можливі й інші, є (1) додавання води нагрітої до 70°C, до будь-яких компонентів, що потребують температур, вищих ніж кімнатна температура (КТ) як сприяння розчиненню (якщо такі компоненти не використовуються, таке нагрівання не потрібно), (2) охолодження до КТ (близько 30°C), потім додавання у наступному порядку (за умови використання кожного компонента), агент в'язкості, підсоложувальний агент, буфер, полісорбат, агент, який маскує смак, якщо він використовується, зипразидон, колоїдний діоксид кремнію та смакові агенти.

Винахід далі проілюстровано і розкрито наступними прикладами, які не обмежують винахід.

ПРИКЛАД 1

Рецептуру суспензії було одержано нагріванням 733,31г води до 70°C з наступним додаванням 1,36г метилпарабену та 0,17г пропілпарабену при перемішуванні зі швидкістю приблизно 200 обертів на хвилину з верхньої мішалкою. Після того, як парабени повністю розчинилися температуру знижували до приблизно 30°C. Наступні компоненти додавали у такому порядку 2,78г ксантанової смоли, 333,90г ксилітолу, 1,13г безводної лимонної кислоти, 1,21г дигідрату тринатрійцитрату, 0,55г полісорбату 80, 11,13г NaCl, 11,33г моногідрату гідрохлориду зипразидону з номінальним розміром частки 38мкм, 11,13г колоїдного діоксиду кремнію та 1,50г вишневого смакового агента. Доводили рН до 4,0 за допомогою водного розчину гідроксиду натрію та хлорводневої кислоти, при необхідності.

ПРИКЛАД 2

Цей приклад розкриває спосіб одержання суспензії зипразидону у формі вільної основи.

У лабораторний стакан об'ємом 2 літри завантажували 812,9г води, яку перемішували, використовуючи верхню мішалку зі швидкістю обертання приблизно 200 обертів на хвилину. Воду нагрівали до 70°C. Після того, як температура досягла 70°C, додавали 1,36г метилпарабену і 0,17г пропілпарабену. Коли парабени повністю розчинилися, температуру знижували до 40°C. До розчину повільно додавали 3,27г агента в'язкості, CARBOPOL® смоли 974P (Union Carbide Corporation, Danbury, CT), обережно уникаючи великих грудок і збільшуючи швидкість перемішування у міру необхідності. Перемішування підтримували доти, поки агент в'яз-

кості повністю не диспергувався і/або розчинявся. До розчину додавали 218г цукрози. Після розчинення цукрози температуру знижували до 30°C. До розчину додавали 2,94г тринатрієвої солі лимонної кислоти. До розчину додавали 0,544г полісорбату 80. До розчину повільно додавали 11,325г зипразидону у формі вільної основи. Використовували 10% NaOH, щоб довести рН рецептури до 5,7. Після врівноваження рН додавали 1,09г колоїдного диоксиду кремнію (CAB-O-SIL®, Cabot Corporation).

ПРИКЛАД 3

Цей приклад ілюструє результати, отримані з використанням колоїдного диоксиду кремнію, як антиосаджувального агента у порівнянні з іншими агентами, що застосовувалися з тією ж самою метою.

Суспензію зипразидону у формі вільної основи (номінальний розмір частинки зипразидону 38мкм), що містили ті ж самі компоненти, за виключенням антиосаджувального агента, готували

аналогічно Прикладу 2, з та без кожного з наступних антиосаджувальних агентів, наведених нижче. Кожен антиосаджувальний агент додавали до композиції, яку готували в колбі, об'ємом 60см³, яку потім центрифугували при швидкості 2000об/хв протягом 20 хвилин, щоб прискорити осадження, і колби потім обережно обертати зі швидкістю приблизно одне обертання кожні 2 секунди для повторного суспендування осаджених твердих частинок. Час, необхідний для того, щоб композиція стала повністю гомогенною (ніяких твердих частинок, осаджених на дні колби, візуально не було виявлено), реєстрували. Отримані дані підтверджують, що час, необхідний для того, щоб композиція була повторно суспендована, істотно зменшується при використанні колоїдного диоксиду кремнію (КДК у таблиці 1 нижче), при суттєвому скороченні часу ресуспендування приблизно на 0,3%.

Таблиця 1

№	Антиосаджувальний агент	Вміст (ваг./ваг. %) в рецептурі	Здатність до ресуспендування
1	Відсутній		> 20 хвилин
2	МКЦ*, 200мкм**	3,0	> 20 хвилин
3	МКЦ, 50мкм	1,0	> 20 хвилин
4	SiO ₂	1,0	- 2 хвилини
5	КДК	0,3	- 1 хвилини
6	Стеарат магнію	0,2	> 20 хвилин

*МКЦ є акронімом для мікрोकристалічної целюлози.

**Номінальний розмір частинок, наведений у мікронах.

ПРИКЛАД 4

Були досліджені різні поверхнево-активні речовини на їхню здатність змочувати моногідрат зипразидону HCl у воді натрій лаурилсульфат (НЛС), MIGLYOL® (зареєстрована торгова марка Dynamit Nobel Aktiengesellschaft, Німеччина) тригліцерид (810) та полісорбат-80. У три окремі об'єми води (100мл) додавали кожну з наведених вище поверхнево-активних речовин у кількості, щоб отримати 1% розчин MIGLYOL® додавали у надлишку через його низьку розчинність. При перемішуванні верхньою мішалкою зі швидкістю 200

обертів на хвилину до кожного з трьох розчинів поверхнево-активних речовин додавали 1,132г зипразидону (еквівалент 10мг/мл). Швидкості змочування, що спостерігалися, були зареєстровані такими:

- 1) НЛС > 20 хвил
- 2) MIGLYOL® тригліцерид > 20 хвил
- 3) Полісорбат-80 < 2 хвил

Тільки розчин полісорбату 80 не показав ніяких видимих агрегатних утворень після змішування протягом ночі.

Подальше дослідження полісорбату-80 при різних концентраціях показало, що концентрація, нижча ніж 0,05%, може значно зменшувати час, необхідний для змочування лікарської речовини.

Концентрація (%)

0,05

0,15

0,25

Час, необхідний для змочування лікарської речовини

4 хвилини

3,8 хвилини

3,5 хвилини