

Цей винахід стосується оральних фармацевтичних рецептур з контрольованим вивільненням інгібіторів цГМФ ФДЕ-5 і способів лікування, в яких вони використовуються.

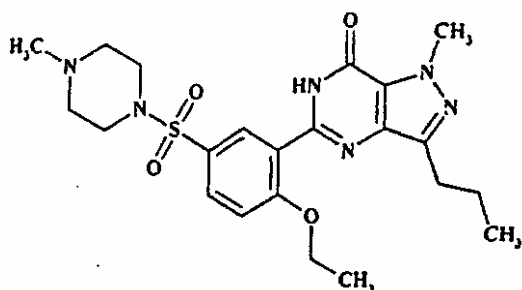
Відомі оральні фармацевтичні рецептури з контрольованим вивільненням. Їх призначення полягає в тому, щоб змінити швидкість вивільнення лікарського засобу, наприклад, шляхом постійної швидкості вивільнення лікарського засобу в шлунково-кишковому тракті пацієнту або шляхом затримки вивільнення лікарського засобу в шлунково-кишковому тракті пацієнту (дивіться 'Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems', pp.3-6. edited by J R Robinson, published by Marcel Dekker Inc).

Фосфодіестерази (ФДЕи) циклічних нуклеотидів є родиною ферментів, що каталізують деградацію циклічних нуклеотидів. Циклічні нуклеотиди, зокрема, цАМФ (тобто, циклічний аденозин 3',5'-монофосфат) є важливими внутрішньоклітинними вторинними месенджерами. ФДЕи є одними з клітинних компонентів, що регулюють концентрацію циклічних нуклеотидів. В останні роки, було встановлено, ґрунтуючись на спорідненості субстрату і потрібності кофактору, існування принаймні семи ферментів ФДЕ (таких як ФДЕ-1 - ФДЕ-7), також як і існування великої кількості підтипів цих ферментів (J.A.Beavo, and D.H.Reifsnyder, Trends Pharmacol, Sci. 11:150 [1990]; and J.Beavo. in Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation and Drug Action', (Editors J.Beavo and M.D.Housley), Wiley, Chichesier, pp.3-15 [1990]).

ФДЕ-5 є цГМФ (тобто, циклічним гуанозин 3',5'-монофосфатом) специфічним ФДЕ. Було показано, що ФДЕ-5 є важливим ферментом, що регулює фізіологічну відповідь на сексуальну стимуляцію і що інгібітори ферменту є корисними при лікуванні сексуальної дисфункції.

У чоловіків, сексуальна дисфункція може бути визначена, як нездатність одержати або підтримувати ерекцію пенісу для здійснення статевих контактів. У жінок, сексуальна дисфункція може бути визначена, як недостатня фізіологічна відповідь на сексуальну стимуляцію і/або недостатнє суб'єктивне почуття збудження.

Особливо цікавим інгібітором цГМФ ФДЕ-5 є силденафіл {5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло[4,3-d]піримідин-7-он}, який має наступну структуру:



Сполука вперше описана в заявці на європейський патент 463756 і її використання для лікування сексуальної дисфункції описано в міжнародній патентній публікації WO 94/28902. Рецептūra лимонної солі (VIAGRA™) пристосована для лікування дисфункції ерекції у чоловіків і пропонується в ряді країн, включаючи США з 1998. VIAGRA™ є таблеткою з миттєвим вивільненням, що призначається приблизно за 1 годину до необхідного ефекту і період напіврозпаду, після введення лікарського засобу, в плазмі людини становить приблизно 4 години.

Основний інтерес в цій галузі до теперішнього часу представляло швидкодіюче лікування сексуальної дисфункції, яке забезпечує ефект як найшвидше після введення. Наприклад, міжнародна патентна публікація WO 98/30209 описує рецептūру силденафілу цитрату, що швидко вивільнюється.

Міжнародна заявка на патент WO 97/18814 описує фармацевтичні рецептури для орального введення з контрольованим вивільненням, що по суті містять активний інгредієнт, низькомолекулярний поліетиленоксид, гідроксипропілметилцелюлозу, таблетуючі експієнти і, необов'язково, один або більшу кількість кишкових полімерів. Передбачалось, що силденафіл може вводитись використовуючи описані рецептури. Однак, не згадувались переваги описані нижче для контрольованого вивільнення рецептур інгібіторів цГМФ ФДЕ-5.

Міжнародна заявка на патент WO 98/48781 (опублікована 5 листопада 1998, після дати пріоритету представленого винаходу) описує композиції, що забезпечують "відносно повільне вивільнення" сполук, включаючи апоморфін (який не є інгібітором цГМФ ФДЕ-5). Рецептури призначені для лікування сексуальної дисфункції.

Згідно з представленим винаходом, забезпечується рецептūra з контрольованим вивільненням для орального введення, що містить інгібітор цГМФ ФДЕ-5, при умові, що рецептūra по суті не містить силденафілу, низькомолекулярний поліетиленоксид, гідроксипропілметилцелюлозу, таблетуючі експієнти і, необов'язково, один або більшу кількість кишкових полімерів.

Звичайно, рецептури згідно з винаходом представляють собою таблетки або капсули для ковтання. Однак, винахід також включає букальні рецептури (які можуть бути таблетками, мазями, гелями або пластирами).

Рецептури з контрольованим вивільненням можуть бути розділені на рецептури довготривалого вивільнення і пульсуючого вивільнення (також відомі як рецептури з уповільненим вивільненням). В основному, такі рецептури відомі спеціалістам в цій галузі або є доступними використовуючи загальновідомі методи.

Дозовані форми довготривалого вивільнення вивільнюють активний інгредієнт в шлунково-кишковому тракті пацієнту протягом тривалого часу після призначення дозованої форми пацієнту. Зокрема, дозовані форми включають:

(а) такі, в яких активний інгредієнт включений в матрицю, з якої він вивільнюється внаслідок дифузії або ерозії (дивіться Приклад 1 нижче);

(б) такі, в яких активний інгредієнт складає ядро, яке покрите мембраною, що контролює швидкість

вивільнення (дивіться Приклад 3 нижче);

(в) такі, в яких активний інгредієнт складає ядро покриті зовнішнім покриттям, непроникним для активного інгредієнту, зовнішнє покриття має отвори (які можуть бути висвердлені) для вивільнення активного інгредієнту;

(г) такі, в яких активний інгредієнт вивільнюється крізь напівпроникні мембрани, що дозволяють лікарському засобу дифузувати крізь мембрани або крізь пори мембрани заповнені рідиною; і

(д) такі, в яких активний інгредієнт присутній у вигляді іонообмінного комплексу. Дозовані форми згадані в пунктах (а), (б) і (в) вище є особливо цікавими.

Коли присутні декілька ядер, що покриті загальною оболонкою, наприклад, в згаданих вище дозованих формах пунктів (б) і (в), такі рецептури, в деяких випадках, мають перевагу і називаються "мультичастинні".

Спеціалісту в цій галузі буде зрозуміло, що деякі з вищезгаданих засобів, що забезпечують довготривале вивільнення можуть бути об'єднані, наприклад, з матриці, що містить активний інгредієнт може бути утворена мультичастинка і/або покриті непроникним покриттям, що містить отвори.

Рецептури з пульсуючим вивільненням вивільнюють активну сполуку через тривалий проміжок часу після призначення дозованої форми пацієнту. Вивільнення може здійснюватись миттєво або протягом тривалого проміжку часу. Ця затримка може бути досягнута вивільненням лікарського засобу, зокрема, в шлунково-кишковому тракту або вивільнюючи лікарський засіб через певний проміжок часу. Рецептури з пульсуючим вивільненням можуть бути у формі таблеток, або мультичастинок, або у вигляді комбінації обох. Зокрема, дозовані форми включають:

1. вивільнення, що керується осмотичним тиском (дивіться патент США №3952741);
2. таблетки, що мають двошарове ущільнене покриття (дивіться патент США №5464633);
3. капсули, що містять надійну оболонку (дивіться патент США №5474784);
4. сигмоїдальні вивільнюючі пігулки (згадано в патенті США №5112621); і
5. рецептури що покриті або що містять рН-чутливі полімери, що включають шелати, похідні фталатів, похідні поліакрилової кислоти і співполімери кротонової кислоти.

Рецептури подвійного вивільнення можуть об'єднувати активний інгредієнт, що знаходиться у формі з негайним вивільненням з формами активного інгредієнту у формі з контрольованим вивільненням. Наприклад, двошарова таблетка може містити один шар, що складається з активного інгредієнту з негайним вивільненням і інший шар, що містить активний інгредієнт, що включений в матрицю з якої він вивільнюється шляхом дифузії або ерозії. Альтернативно, в капсулі з подвійною формою вивільнення один або більша кількість шарів з негайним вивільненням може бути об'єднана з одним або більшою кількістю шарів, які покриті мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Рецептури з довготривалим вивільненням, в яких активний інгредієнт присутній в ядрі, що покриті зовнішнім покриттям непроникним для активного інгредієнту, зовнішнє покриття має отвори (які можуть бути просвердлені) для вивільнення активного інгредієнту, можуть бути покриті лікарським засобом у формі негайного вивільнення, забезпечуючи рецептуру з подвійною формою вивільнення. Рецептури з подвійною формою вивільнення можуть також об'єднувати лікарський засіб у формі з негайним вивільнення і лікарський засіб у формі з пульсуючим вивільненням. Наприклад, капсули, що містять оболонку, що піддається повільному руйнуванню можуть вивільнювати лікарський засіб спочатку або після визначеного проміжку часу на додаток до лікарського засобу у формі з негайним або довготривалим вивільненням.

Таким чином, згідно з винаходом в подальшому забезпечуються рецептури для орального призначення з подвійним вивільненням, що мають першу частину, що включає рецептуру з контрольованим вивільненням, як зазначено вище, але без умови, і другу частину, що включає інгібітор цГМФ ФДЕ-5 у формі з негайним вивільненням. Винахід також забезпечує продукти, що містять рецептуру з контрольованим вивільненням, як зазначено вище, але без умови, і інгібітор цГМФ ФДЕ-5 у формі з негайним вивільненням, у вигляді спільного препарату для одночасного, роздільного або послідовного використання при лікуванні або попередженні сексуальної дисфункції.

Переважно, рецептурами згідно з представленим винаходом є рецептури з довготривалим вивільненням, Наприклад, переважно до 75% ваги активного інгредієнту вивільнюється з рецептури в шлунково-кишковому тракту (або в моделі ШК тракту) протягом 1-24 годин після призначення, наприклад, протягом 6-18 годин. Придатна модель ШК описана в Прикладі 2, нижче.

Рецептури з подвійним вивільнення, як зазначено вище, є також особливо цікавими. Переважно, що перша частина такої рецептури є рецептурою з тривалим вивільненням.

Перевага контрольованого вивільнення, особливо рецептур з довготривалим вивільненням, згідно з представленим винаходом полягає в тому, що пацієнт приймаючи їх забезпечить підтримання поліпшеної сексуальної активності протягом довшого проміжку часу після призначення (протягом 6-24 годин, наприклад, протягом 12-18 годин), і може бути готовий до половой близькості в будь який момент часу. Це дозволило б вести більш неконтрольоване статеве життя.

На додаток, приходиться на думку, що у пацієнтів чоловіків, що мають ризик виникнення сексуальної дисфункції (наприклад, пацієнтів, що страждають на діабет або пацієнтів, що перенесли нервовопрігнічуючу радикальну простатектомію), зменшення виникнення нічних ерекцій. Нічна ерекція може відігравати важливу роль у збереженні нормальної еректильної функції, забезпечуючи регулярне насичення киснем тканин, таким чином, запобігаючи фіброзу тканин і еректильної дегенерації. Таким чином, інгібітор цГМФ ФДЕ-5, що вводяться пацієнту під час сну буде підвищувати здатність у особи до нічної ерекції, підвищувати насичення тканин киснем, попереджувати фіброз тканин полового члена і, таким чином, зберігати еректильну функцію або запобігати її зменшенню. Для забезпечення інгібування цГМФ ФДЕ-5 під час сну можуть, зокрема, використовуватись рецептури з контрольованим вивільненням.

Наступна перевага рецептур згідно з представленим винаходом полягає в тому, що можуть бути зменшені сторонні ефекти. Наприклад, хоча силденафіл є безпечним, ефективним і взагалі дуже добре толерантним при оральному лікуванні чоловіків з еректильною дисфункцією, можливі сторонні ефекти, що залежать від

доза, такі як головний біль або візуальні розлади, при високих дозах можливе обмеження його використання у незначної кількості пацієнтів. Такі ефекти викликані систематичною дією силденафілу після орального призначення: таким чином, рецептури з тривалим профілем вивільнення, які запобігають виникненню початкової високої концентрації в плазмі, можуть мати велике значення для таких пацієнтів.

Переважаю, інгібітором цГМФ ФДЕ-5 є силденафіл або його фармацевтично прийнятна сіль (така як сіль лимонної кислоти).

Інші інгібітори цГМФ ФДЕ-5 (раніше згадані в WO 94/28902), що можуть бути згадані, включають:

5-(2-етокси-5-морфоліноацетилфеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-(5-морфоліноацетил-2-н-пропоксифеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-[2-алілокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-{2-етокси-5-[4-(2-пропіл)-1-піперазинілсульфоніл]феніл}-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он.

5-{2-етокси-5-[4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинілсульфоніл]феніл}-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-{5-[4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинілсульфоніл]-2-н-пропоксифеніл}-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілкарбоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он; і

5-[2-етокси-5-(1-метил-2-імідазоліл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он.

Можуть також бути згадані наступні інгібітори цГМФ ФДЕ-5 (раніше згадані в WO 97/03675, що належить Laboratoire Glaxo Wellcome SA):

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]індол-1,4-діон; і

(3S,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2,3-диметил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]індол-1,4-діон.

Коли рецептура включає матрицю, в яку включений активний інгредієнт (таку як матрична таблетка), вона переважно містить гідроксипропілметилцелюлозу. Переважаю, гідроксипропілметилцелюлоза має молекулярну вагу, що знаходиться в інтервалі 80000-250000. Переважаю, гідроксипропілметилцелюлоза має ступень метилювання в межах 19-30%. Переважаю, гідроксипропілметилцелюлоза має 7-12% вільних гідроксильних груп. Різноманітні полімери гідроксипропілметилцелюлози одержують з комерційних джерел під торговою назвою Methocel™ і деякі з них, що придатні для використання в рецептурах згідно з винаходом приведені в таблиці нижче:

Таблиця

Methocel™ Сорт	Середня молекулярна вага	Ступень метилювання	Кількість вільних гідроксильних груп	Нормальна в'язкість 2% водного розчину	Значення USP
K4M	89000	19-24%	7-12%	4000спс	2208
K15M	125000	"	"	15000спс	"
K100M	215000	"	"	100000спс	"
E4M	93000	28-30%	7-12%	4000спс	2910
E10M	113000	"	"	10000спс	"
F4M	90000	27-30%	4-7.5%	4000спс	2906

Methocel™ K4M має найбільш прийнятні характеристики.

Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що гідроксипропілметилцелюлоза може складатися із молекул з різною довжиною ланцюгу, але середня довжина ланцюга дає молекулярну масу, що знаходиться в заявленому діапазоні.

Матричні рецептури згідно з представленим винаходом можуть містити буферуючі агенти. Вони, зокрема, корисні, коли рецептура містить силденафіл цитрат. Аспаргінова кислота є особливо цікавим буферуючим агентом. Коли формується основа матричної таблетки, аспаргінова кислота діє як буферуючий агент, що підтримує низький рН на поверхні таблетки. Оскільки, силденафіл цитрат має низьку розчинність при значеннях рН більше ніж 6, кислота зберігає відносну розчинність лікарського засобу під час руху таблетки по ШК тракту. Коли аспаргінова кислота входить до складу рецептури вона звичайно складає 15-30% від ваги рецептури.

Рецептури представленого винаходу можуть включати таблетуючі екципієнти, наприклад, колоїдний безводний кремній, полівинілпіролідон, лактозу і стеарат магнію. Лактоза є особливо цікавою, і коли вона наявна, вона звичайно складає 10-40% від ваги рецептури.

Рецептури згідно з винаходом можуть додатково містити косметичне покриття: наприклад, покриття містить пігмент, пластифікатор і полімер, такий як OPADRY™ (виробляється Colorcon) або цукрове покриття. Такі покриття суттєво не впливають на активність рецептури, але покращують її товарний вигляд. Такі покриття можуть наноситися шляхом напилення на ядро таблетки розчину компонентів використовуючи загальновідомі методи.

Переважно, матричні рецептури згідно з представленим винаходом, містять 10-50 вагових % гідроксипропілметилцелюлози.

Коли рецептура має ядро, що містить активний інгредієнт, яке покрите мембраною, що контролює швидкість вивільнення, переважно, ядро складається з декількох покритих ядер (тобто рецептура є мультичастинною). Наприклад, 100 або більше покритих ядер можуть міститися в капсулі. Переважно, ядро також включає буферуючий агент (такий як сукцинова кислота). Мембрана, що контролює швидкість вивільнення містить співполімер амонійметакрилату і пластифікатор.

Переважно, рецептури, згідно з представленим винаходом, містять 5-50% інгібітору цГМФ ФДЕ-5.

Переважно, в рецептурах, згідно з представленим винаходом, швидкість вивільнення інгібітору цГМФ ФДЕ-5 з рецептури суттєво не залежить від рН оточуючого середовища.

Представлений винахід також стосується способів одержання фармацевтичних рецептур з тривалим вивільненням, що описуються (а), (б) і (в) вище, які включають наступні стадії;

(а) змішування інгібітору цГМФ ФДЕ-5 з матричним матеріалом і пресування в таблетки;

(б) формування ядра, що містить інгібітор цГМФ ФДЕ-5 і потім покриття ядра мембраною, що контролює швидкість вивільнення; або

(в) формування ядра, що містить інгібітор цГМФ ФДЕ-5 і потім покриття ядра оболонкою, що є непрониною для інгібітору цГМФ ФДЕ-5; відповідно.

Винахід в подальшому стосується використання інгібітору цГМФ ФДЕ-5 у виробництві рецептур призначених для лікування або попередження сексуальної дисфункції; що характеризується тим, що впродовж призначення рецептура вивільнює інгібітор протягом або через тривалий проміжок часу. Відповідно, впродовж призначення, статевая активність ссавця значно покращується протягом або через тривалий проміжок часу.

Звичайно, ссавцем буде людина, але призначення іншим ссавцям, таким як коні, є досить ймовірним.

"Тривалий проміжок часу" в залежності від покращень сексуальної активності є проміжком часу в межах 6-24 годин, наприклад 12-18 годин.

Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що рецептури представленого винаходу можуть також призначатися пацієнту, що страждає від або має ризик виникнення захворювань інших ніж сексуальна дисфункція, але при яких інгібітори цГМФ ФДЕ-5 можуть стати у пригоді, при їх використанні.

Винахід в подальшому стосується способу лікування або попередження сексуальної дисфункції, який полягає у призначенні рецептури з контрольованим вивільненням інгібітору цГМФ ФДЕ-5, як зазначено вище, але без умови, ссавцю, що потребує такого лікування або попередження. Відповідно, статевая активність ссавця значно покращується протягом або через тривалий проміжок часу.

Винахід в подальшому стосується способу підвищення сексуальної активності у ссавця (який не страждає на сексуальну дисфункцію), який полягає у призначенні рецептури з контрольованим вивільненням інгібітору цГМФ ФДЕ-5, як зазначено вище, але без умови, ссавцю. Відповідно, статевая активність ссавця значно покращується протягом або через тривалий проміжок часу.

Винахід в подальшому стосується способу підвищення ймовірності виникнення нічної ерекції у чоловіків, який полягає у призначенні рецептури з контрольованим вивільненням інгібітору цГМФ ФДЕ-5, як зазначено вище, але без умови, чоловіку.

Рецептури згідно з винаходом, як правило, будуть призначатися один раз день або можливо і двічі на день. Загальна денна доза інгібітору цГМФ ФДЕ-5 (такого як силденафіл цитрат), як правило, складає 25-400мг, переважно 50-200мг. Таким чином, добова рецептура з винаходом, як правило, буде містити 25-400мг лікарського засобу (такого як силденафіл цитрат), переважно 50-200мг.

Винахід ілюструється наступними прикладами з посиланням на супровідні малюнки, на яких на Фіг. 1 показано відсоток лікарської сполуки, що вивільнюється протягом часу v з рецептури одержаної згідно з Прикладом 1 при трьох різних значеннях рН середовища.

Приклад 1

Матрична рецептура з тривалим вивільненням силденафіл цитрату

Компонент	Вага на матричну таблетку з вагою 450мг (мг)
Силденафіл цитрат	144,72 <sup>a</sup>
L-Аспаргінова кислота	100
Гідроксипропілметилцелюлоза <sup>b</sup>	67,5(15%)
Лактоза <sup>b</sup>	133,28
Стеарат магнію	4,5

<sup>a</sup> Еквівалентно 100 мг активної речовини виходячи з реальної активності, що дорівнює 69,1%.

<sup>b</sup> Methocel<sup>TM</sup> сорт K4M

<sup>b</sup> Лактоза фастфло

Спосіб

1. Змішували компоненти, меншу половину стеарату магнію, протягом 10 хвилин в турбулізаторі

2. Просіювали крізь 500мкм сито

3. Додавали 26% води (за вагою) при перемішуванні

4. Просіювали крізь 1,7мм сито

5. Одержані гранули сушили в вакуумі при 40°C, 2070кПа (300пси) до початкового значення вологості

6. Просіювали крізь 1,0мм сито

7. Додавали стеарат магнію і перемішували 5 хвилин

8. Пресували таблетки використовуючи спорядження з нормальною 11мм лункою

Приклад 2

Дослідження розчинення

Рецептуру одержану в Прикладі 1 розчиняли використовуючи Апарат 1 (корзиночний) описаний в Фармакопеї США 23 (1995), сторінка 1791, в водному буфері pH 2 (композиція 0.01M HCl та 0.12M NaCl), водному буфері pH 4,5 (композиція 0.06M KCl, 0.03M NaCl та 0.006M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) і водному буфері pH 7,5 (композиція 0.06M KCl, 0.03M NaCl, 0.006M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  і 0.005M NaOH). Об'єм розчину становив 1л у випадку pH 2 і pH 4,5, але 5л у випадку pH 7,5 (також періодично замінювали), температура становила 37°C, швидкість обертання корзин була 100об/хв і вивільнення лікарської сполуки контролювали за допомогою УФ спектроскопії. Відсоток вивільнення лікарської сполуки протягом часу v показано на Фіг.1.

Можна побачити, що параметри вивільнення при трьох різних значеннях pH майже ідентичні, це засвідчує, що рецептура забезпечує сталу швидкість вивільнення лікарського засобу протягом тривалого проміжку часу, коли вона призначається пацієнту орально.

Приклад 3

Покрита мулятичастинна рецептура з тривалим вивільненням силденафіл цитрату

Рецептуру одержували шляхом нанесення полімерного покриття на кульки ядра. Їх потім капсулювали.

Стадія 1: Одержання мультимістичинних ядер

Інгредієнт	Композиція мг/50мг
Силденафіл цитрат	71,9 <sup>a</sup>
Мікрокристалічна целюлоза <sup>b</sup>	73,5
Лактоза <sup>b</sup>	73,5
Сукцинова кислота	93,8
(Вода) <sup>г</sup>	(109,5)
Загальна кількість	312,7

<sup>a</sup> Еквівалентно 500мг активної речовини виходячи з теоретичної активності, що дорівнює 69,5%.

<sup>b</sup> Avicel™ PH101

<sup>b</sup> Лактоза фастфло

<sup>г</sup> Видаляють під час висушування. Кількість коливається в залежності від номеру серії.

Всі сухі інгредієнти змішували разом в змішувачі Турбула протягом 20 хвилин. Суміш просівали крізь сито 500мкм (30меш), потім ще раз перемішували протягом 20 хвилин. Здійснювали вологе гранулювання в планетарному змішувачі обережно додаючи воду при безперервному перемішуванні при низькій швидкості. Одержували ядра з вологих гранул піддаючи їх екструзії і сферонізації. Одержані ядра сушили в звичайному рідинному насосі.

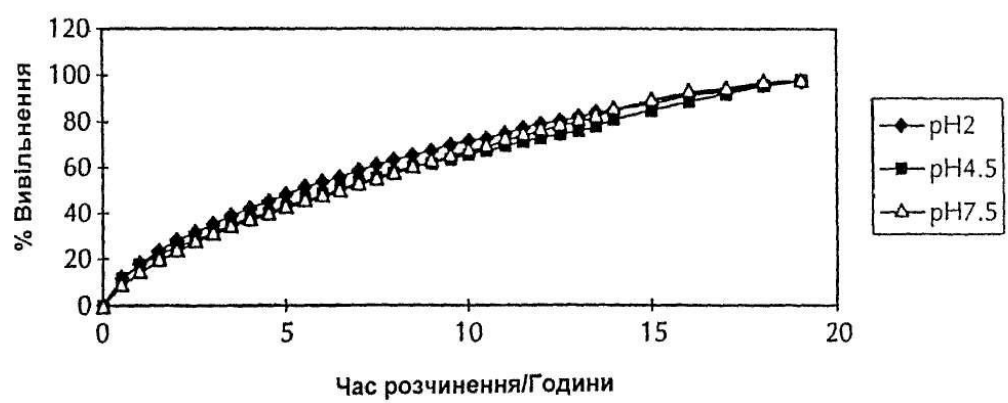
Стадія 2: Нанесення покриття на мультимістичинні ядра

Інгредієнт	Композиція мг/50 мг
Ядра з стадії 1	312,7
Співполімер амонійметакрилату типу В <sup>a</sup>	31,27
Співполімер амонійметакрилату типу В <sup>b</sup>	7,82
Триетилцитрат	7,82
Тальк	19,55
(Вода) <sup>г</sup>	(332,3)
Загальна кількість	379,16

<sup>a</sup> Eudragit™ RS 30 D.

<sup>b</sup> Eudragit™ RL30D.

Перед нанесенням покриття всі інгредієнти за винятком ядер змішували разом до утворення однорідної дисперсії. Суміш наносили на ядра використовуючи загальновідомий метод нанесення покриття шляхом напilenня з одержанням покритих ядер. Зазвичай, нанесення покриття здійснюють при 40°C протягом 18 годин. Потім їх поміщають в желатинові капсули використовуючи загальновідоме спорядження для капсулювання.



ФІГ. 1