



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122741** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**A61K 9/00****A61K 31/765** (2006.01)**A61K 47/44** (2017.01)**A61P 1/10** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 06863	(72) Винахідник(и): Сальсарюло Жерар (FR), Сальсарюло Жіллє (FR)
(22) Дата подання заявки: 08.12.2016	(73) Володілець (володільці): САЛЬСАРЮЛО ФАРМА, 8 rue de l'Est, 92100 Boulogne-Billancourt, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.12.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2019, Бюл.№ 17	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/044085 A1, 28.03.2013 FR 2852843 A1, 01.10.2004 EP 0911038 A1, 28.04.1999
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.12.2020, Бюл.№ 24	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/FR2016/053270, 08.12.2016	

(54) ПЕРОРАЛЬНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ОСМОТИЧНЕ ПРОНОСНЕ, ПОМІЩЕНЕ В МАТРИЦЮ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЖИРІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується пероральної фармацевтичної композиції, метою якої є підтримання осмотичного тиску макроголу при його пероральному введенні, таким чином зменшуючи добове дозування зазначеного проносного, яка складається з:
від 30 до 55 мас. % безводного макроголу від маси зазначеної фармацевтичної композиції; і
від 45 до 70 мас. % носія, що складається з безводного гідрофобного ліпідного шару на основі жирової сполуки рослинного походження і з температурою плавлення від 36 до 38 °C від маси фармацевтичної композиції;
до 5 мас. % фармацевтичної композиції безводної допоміжної речовини, вибраної з розріджувачів, засобів, які поліпшують гомогенність, підсолоджувачів, ароматизаторів і/або емульгаторів, за винятком целюлози.

UA 122741 C2

Даний винахід належить до галузі проносних фармацевтичних препаратів на основі макрогону (PEG); він дозволяє суттєво знизити добове дозування макрогону, за допомогою цього зменшуючи і навіть усуваючи побічні ефекти, що виникають у результаті підвищеної добової дози осмотичного проносного такого типу.

5 Даний винахід оснований на включенні макрогону, також названого в даному описі як PEG, у гідрофобну матрицю на основі рослинних жирів з температурою плавлення при температурі людського тіла і, точніше, яка варіюється від 36 до 38 °C, і його пероральному застосуванні (наприклад, у формі гелю або пасти).

10 Осмотичні проносні, такі як макрогон, є частиною категорії проносних, які втримують воду, збільшуючи об'єм випорожнення, роблячи його м'якшим і полегшуючи його проходження, і дозволяючи лікувати запори.

Однак, принцип дії проносного такого типу вимагає, щоб воно виявляло свій ефект в ободовій кишці (відомому місці терапевтичної дії осмотичних проносних), тобто воно має підтримувати максимальний осмотичний тиск до того, як воно досягне місця терапевтичної дії; 15 отже, оптимальна композиція запобігає контакту макрогону з вологою в травному тракті, зменшуючи осмотичний тиск, що становить основу ефективності макрогону, коли він досягає ободової кишки.

Вирішення цієї проблеми описане в EP 0911038, який описує композицію лактулози, іншого осмотичного проносного, в оболонці-носії, виготовленій з суміші парафінових вуглеводнів і нерослинного походження; зазначена композиція зменшує зазвичай використовувані дози 20 лактулози, що варіюються від 10-30 г на добу для дорослого до 5-10 г на добу для дорослого, таким чином зменшуючи і навіть усуваючи побічні ефекти інгредієнта такого типу (здуття, газоутворення, шлункові коліки) через введення підвищених доз осмотичних проносних.

Однак існують сумніви відносно медичного застосування парафінових вуглеводнів через їх 25 походження.

Крім того, такі парафінові сполуки також мають змащувальний ефект відносно функції кишечника і беруть активну участь у проносному ефекті композиції.

У різних документах описане застосування макрогону.

Наприклад, у Міжнародній заявці РСТ WO 2013/044085 описані тверді проносні композиції у 30 формі батончиків, наприклад шоколадних батончиків, або солодоців; такого типу композиції існують для маскування смаку активного інгредієнта. Слід зазначити, що композиції, забезпечувані як приклад у вказаному документі, включають гідрофільні інгредієнти (солі, сукралоза, молочний порошок, присутній у білому шоколаді) і воду, що робить неможливим підтримання безводних властивостей макрогону, доки він досягне місця терапевтичної дії; 35 крім того, ніщо не вказує на той факт, що носій описаних композицій має температуру плавлення, що варіюється від 36 до 38 °C.

Інші публікації, такі як клінічне оглядове дослідження "Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation" by Gordon et al. (A COCHRANE REVIEW JOURNAL, vol. 8, n 1, 01/01/2013, p. 57-109), яке поєднує дані різних клінічних досліджень проносних, або стаття 40 "A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children" by Treepongkaruna et al. (BMC PEDIATRICS, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 14, n 1, 19/06/2014, p. 153), у якій описане дослідження, у якому порівнюється добове введення 3,3 г лактулози з таким 8 г PEG для лікування запорів у дітей, пропонують застосування зниженої добової дози макрогону. Однак вони є педіатричними дозуваннями, які 45 при адаптації до ваги пацієнта, якого лікують, відповідають звичайним дозам і викликають негативні побічні ефекти.

Однак жоден із цих документів не пропонує галенової композиції такого проносного, яка є досить ефективною для зменшення добових дозувань макрогону, що вводиться.

Задачею заявника, отже, є розробка проносного препарату для лікування запорів, що 50 дозволяє знизити добові дози PEG, з метою зменшення побічних ефектів у результаті введення підвищених доз проносного, і заявник, отже, розробив нову галенову композицію PEG на основі рослинних сполук і непарафінових сполук:

- яка повністю підтримує осмотичний тиск PEG, що є основою його проносного ефекту, доки він досягає місця терапевтичної дії, ободової кишки;

55 - на яку не впливають значення pH у травному тракті;

- яка неочікувано дозволяє використовувати знижені дози PEG, що варіюються від 5 до 15 г/добу, тобто настільки низькі, як у випадку використання парафінового носія, і мають, як наслідок, суттєве зниження небажаних побічних ефектів (шлункові коліки, здуття, 60 газоутворення);

- носій якої, головним чином, має рослинне походження.

Заявник одержав зазначений результат за допомогою використання як носія безводної гідрофобної ліпідної оболонки, що складається з восків і твердих жирів рослинного походження, до яких можуть бути додані рідкі рослинні олії для досягнення температури плавлення, що варіюється від 36 до 38 °C; неочікувано зазначений носій, який базується на специфічному виборі допоміжних речовин, зазвичай використовуваних для рецептування лікарських препаратів, переважно збільшує ефективність макроголу і допускає введення знижених доз макроголу.

У Французькій патентній заявці FR 2852843 описані фармацевтичні композиції, що складаються із твердих ліпідних частинок, одержаних за допомогою специфічного методу одержання, у результаті якого ліпідні краплі утворюють гель; у зазначеній заявці не згадують спроб зниження дози активного інгредієнта. Зазначена патентна заявка належить до специфічного способу одержання з використанням ліпідних крапель, що дає композиції, які дозволяють замаскувати смак активних інгредієнтів; отже, заявка охоплює застосування широкого списку жирів допоміжних речовин, включаючи нерослинні допоміжні речовини. Крім того одержання таких твердих форм вимагає застосування способу, який є більш комплексним, ніж такий, що дозволяє одержання фармацевтичної композиції за винаходом.

Точніше, задачею пероральної фармацевтичної композиції за винаходом є підтримання осмотичного тиску макроголу протягом всього його перорального введення, індукуючи зниження добової дози зазначеного проносного, і вона включає:

- від 30 до 55 мас. % фармацевтичної композиції безводного макроголу; макрогол може бути мікронізований, у такому випадку розмір частинок становить переважно від 75 до 150 мкм; і
- від 45 до 70 мас. % фармацевтичної композиції носія, що являє собою безводну гідрофобну ліпідну оболонку на основі жирової сполуки рослинного походження; точніше, зазначена безводна гідрофобна ліпідна оболонка складається з:

- * або до 100 мас. % носія, коли ним є масло ши і/або масло какао;
- * або від 12 до 25 мас. %, переважно від 15 до 25 мас. % носія рослинного воску;

і, залежно від того, чи є він твердим рослинним жиром або рослинним воском, від 25 до 88 мас. %, переважно від 25 до 85 мас. % носія з рослинної олії, що дозволяє регулювати температуру плавлення зазначеного носія до 36-38 °C.

Терміни "осмотичне і безводне проносне" використовуються для опису макроголу у формі порошку, що містить менше ніж 0,5 % води.

Жирові сполуки рослинного походження гідрофобного і безводного ліпідного носія вибирають зі специфічного переліку продуктів, зазвичай використовуваних фахівцем в галузі техніки для одержання гідрофобних оболонок, із заданим діапазоном температури плавлення, таких як карнаубський віск, канделільський віск, віск рисових висівок, масло ши, масло какао або будь-які інші фармацевтично прийнятні рослинні воски.

Для досягнення температури плавлення від 36 до 38 °C, деякі воски і деякі жири вимагають додавання безводної і гідрофобної рослинної олії, такої як соняшникова олія, кукурудзяна олія, маїсова олія, лляна олія або будь-яка їх суміш.

Якщо задачею є поліпшення гомогенності композиції відповідно до винаходу, безводний і гідрофобний носій може додатково включати визначені рослинні або нерослинні сполуки, такі як, наприклад, гліцериди і/або гліцеринстеарати.

Температура плавлення безводного і гідрофобного ліпідного носія може бути зручно виміряна з варіабельністю +/-5 % за допомогою використання методики, описаної в застосовній Французькій Фармакопеї, або подібним способом.

Композиція за винаходом знаходиться у формі пасти або гелю для перорального введення.

Для полегшення введення композиції за винаходом безводний і гідрофобний ліпідний носій може включати один або декілька ароматичних і/або сахарозних замісників, зазвичай використовуваних у фармацевтичних композиціях.

Безводний і гідрофобний носій також може включати емульгатор, такий як гліцеринстеарат і холестерин, і/або розріджувач, такий як, наприклад, диметикон (полідиметилсилоксан).

Усі додаткові використовувані допоміжні речовини мають бути безводними з метою збереження осмотичного потенціалу включеного осмотичного проносного.

Допоміжні речовини композиції є такими, що вони не включають похідне целюлози, яке може мати небажаний ефект абсорбції води, присутньої у травному тракті, індукуючи зниження осмотичного тиску макроголу.

Відповідно до визначеного варіанта здійснення даного винаходу пероральна фармацевтична композиція складається з:

- від 30 до 55 мас. % фармацевтичної композиції безводного макроголу; макрогол може бути мікронізований, у такому випадку частинки переважно мають розмір від 75 до 150 мкм; і

- від 45 до 70 мас. % фармацевтичної композиції носія, що складається з безводного гідрофобного ліпиду оболонки на основі жиркової сполуки рослинного походження; точніше, така безводна гідрофобна ліпідна оболонка складається з:

* або до 100 мас. % носія, коли ним є масло ши і/або масло какао;

5 * або від 12 до 25 мас. %, переважно від 15 до 25 мас. % носія з рослинного воску; і, залежно від того, чи є він твердим рослинним жиром або рослинним воском, від 25 до 88 мас. %, переважно від 25 до 85 мас. % носія рослинної олії, що дозволяє коректувати температуру плавлення зазначеного носія від 36 до 38 °С;

10 - від 0 до 5 мас. % фармацевтичної композиції допоміжної речовини, вибраної з розріджувачів, засобів, які поліпшують гомогенність композиції, ароматизаторів, замінників цукру і/або емульгаторів.

Заявник зміг продемонструвати, що, коли вводять пероральну фармацевтичну композицію за винаходом, ліпідний безводний і гідрофобний носій оточує і захищає макрогол від вологи травного тракту; доки він досягає ободової кишки, макрогол утримує осмотичний тиск близьким до його вихідного тиску, таким чином зменшуючи добову дозу. Необхідно відзначити, що ободова кишка є звичайним місцем терапевтичної дії осмотичного проносного.

15 Співвідношення безводної і гідрофобної ліпідної оболонки і активного інгредієнта адаптоване для відповідності тривалості харчового циклу з метою досягнення оптимального розпаду і вивільнення макроголу в ободовій кишці, без того, щоб макрогол вступав у прямий контакт із вологою травного тракту, що викликає зменшення осмотичного тиску до досягнення ободової кишки.

20 Даний винахід належить переважно до застосування композиції за винаходом як проносного, зокрема для лікування запорів, переважно в дорослих; з його оптимізованою композицією зазначене застосування є таким, що макрогол вводять у кількості, що представляє знижені добові дози, від 5 до 15 г на добу для дорослого, на противагу існуючим лікарським препаратам на основі макроголу, добова доза якого варіюється від 10 до 30 г на добу.

25 Згідно з визначеним варіантом здійснення винаходу носій складається з рослинного воску, до якого додають рослинну олію; пероральна фармацевтична композиція за винаходом складається з (г):

30

активний інгредієнт: макрогол	від 45,00 до 55,00 г,
допоміжні речовини:	
рослинний віск	від 6,00 до 11,00 г, переважно від 9,00 до 11,00 г,
рослинна олія	від 32,00 до 37,00 г,
необов'язково, засіб для поліпшення гомогенності	від 1,80 до 1,90 г,
інші допоміжні речовини, такі як розріджувач, емульгатор, ароматизатори і/або підсолоджувачі	від 1,60 до 1,80 г.

Відповідно до більш визначеного варіанта здійснення винаходу пероральна фармацевтична композиція за винаходом складається з (г):

активний інгредієнт: макрогол	від 45,00 до 55,00 г,
допоміжні речовини:	
карнаубський віск	від 6,00 до 11,00 г, переважно від 9,00 до 11,00 г,
кукурудзяна олія	від 32,00 до 37,00 г,
необов'язково, гліцеринстеарат	від 1,80 до 1,90 г,
інші допоміжні речовини, такі як розріджувач, емульгатор, ароматизатори і/або підсолоджувачі	від 1,60 до 1,80 г.

35

Макрогол може бути мікронізованим або немікронізованим макроголом, типу 4000 або 3350.

Такий тип композиції одержують за допомогою первинного змішування рослинного воску і рослинної олії на бані, що нагрівається до приблизно 90 °С; потім суміш охолоджують до приблизно 75 °С, і може бути доданий гліцеринстеарат; потім додають інші допоміжні речовини; суміш перемішують до одержання гомогенної суміші; суміш охолоджують до приблизно 45 °С і додають до суміші активний інгредієнт.

40

Згідно з іншим визначеним варіантом здійснення винаходу носій складається із твердого рослинного жиру і можливо рослинної олії; пероральна фармацевтична композиція за винаходом тоді складається з (г):

активний інгредієнт:макрогол	від 35,00 до 50,00 г, переважно від 35 до 45 г,
допоміжні речовини:	
рослинний жир (ши і/або какао)	від 55,00 до 65,00 г,
інші допоміжні речовини, такі як розріджувач, емульгатор, ароматизатори і/або підсолоджувачі	від 2 до 5 г, переважно від 2 до 4 г.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу пероральна фармацевтична композиція за винаходом складається з (г):

5

активний інгредієнт: мікронізований макрогол	від 35,00 до 45,00 г,
допоміжні речовини:	
твердий рослинний жир (ши і/або какао)	від 30,00 до 50,00 г,
рослинна олія	від 15,00 до 25,00 г,
інші допоміжні речовини, такі як розріджувач, емульгатор, ароматизатори і/або підсолоджувачі	від 2,00 до 5,00 г.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу пероральний фармацевтична композиція за винаходом складається з (г):

активний інгредієнт: макрогол	від 35,00 до 45,00 г,
допоміжні речовини:	
масло ши	від 30,00 до 50,00 г,
масло какао	від 3,00 до 10,00 г,
кукурудзяна олія	від 15,00 до 25,00 г,
інші допоміжні речовини, такі як розріджувач, емульгатор, ароматизатори і/або підсолоджувачі	від 2,00 до 5,00 г, переважно від 2,00 до 4,00 г.

10

Макрогол може бути мікронізованим або немікронізованим макроголом, типу 4000 або 3350.

Зазначений тип композиції одержують шляхом плавлення твердого рослинного жиру або олій при температурі від 45 до 50 °С, з наступним додаванням олії, і за допомогою додавання мікронізованого інгредієнта і будь-яких інших допоміжних речовин, і шляхом перемішування суміші.

15

Даний винахід також належить до застосування безводного і гідрофобного носія з температурою плавлення від 36 до 38 °С, що складається з жирних сполук рослинного походження, з температурою плавлення, що варіюється від 36 до 38 °С, наприклад, як описано вище, і, необов'язково, до 5 мас. % допоміжної речовини, вибраної з розріджувачів, засобів, що поліпшують гомогенність, емульгаторів, ароматизаторів і/або підсолоджувачів; для збереження осмотичного тиску макро голу на ободову кишку. Термін "збереження осмотичного тиску макро голу" описує підтримання макро голу в безводній формі (вміст води менше ніж 0,5 %), доки він досягне ободової кишки, зазначену задачу досягають за допомогою безводного і гідрофобного ліпідного носія, який запобігає контакту макро голу з вологою травного тракту, що зменшує його осмотичний тиск, що індукуює зниження дози макро голу в композиції за винаходом.

25

ПРИКЛАДИ

Приклади композицій за винаходом

Композиція 1А

активний інгредієнт: мікронізований макрогол 4000	50,00 г,
допоміжні речовини:	
карнаубський віск	9,65 г,
кукурудзяна олія	36,70 г,
гліцеринстеарат	1,87 г,
інші допоміжні речовини (холестерин, ароматизатор, аспартам)	1,78 г.

30

Композиція 1В

активний інгредієнт: мікронізований макрогол 4000	50,00 г,
допоміжні речовини:	
карнаубський віск	6,20 г,
кукурудзяна олія	38,70 г,
гліцеринстеарат	1,87 г,
інші допоміжні речовини (холестерин, ароматизатор, аспартам)	3,23 г.

Композиція 2А

активний інгредієнт: мікронізований макрогол 3350	55,00 г,
допоміжні речовини:	
карнаубський віск	9,35 г,
соняшникова олія	33,87 г,
інші допоміжні речовини (ароматизатор, емульгатор, підсолоджувач)	1,78 г.

5

Композиція 3А

активний інгредієнт: мікронізований макрогол 4000	35,00 г,
допоміжні речовини:	
масло ши	62,00 г,
інші допоміжні речовини (ароматизатор, емульгатор, підсолоджувач, розріджувач)	3,00 г.

Композиція 3В

10

активний інгредієнт: мікронізований макрогол 4000	40,00 г,
допоміжні речовини:	
масло ши	35,00 г,
масло какао	5,00 г,
кукурудзяна олія	17,00 г,
інші допоміжні речовини (ароматизатор, емульгатор, підсолоджувач, розріджувач)	3,00 г.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Пероральна фармацевтична композиція, метою якої є підтримання осмотичного тиску макроголу при його пероральному введенні, таким чином зменшуючи добове дозування зазначеного проносного, яка складається з:
- від 30 до 55 мас. % безводного макроголу від маси зазначеної фармацевтичної композиції; і
 - від 45 до 70 мас. % носія, що складається з безводного гідрофобного ліпідного шару на основі жирОВОЇ сполуки рослинного походження і з температурою плавлення від 36 до 38 °С від маси фармацевтичної композиції;
 - до 5 мас. % фармацевтичної композиції безводної допоміжної речовини, вибраної з розріджувачів, засобів, які поліпшують гомогенність, підсолоджувачів, ароматизаторів і/або емульгаторів, за винятком целюлози.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена безводна ліпідна оболонка складається з:
- або до 100 мас. % носія з олії ши і/або масла какао;
 - або від 12 до 25 мас. %, переважно від 15 до 25 мас. % носія рослинного воску;
- і, залежно від того, чи це твердий рослинний жир або рослинний віск, від 25 до 88 мас. %, переважно від 25 до 85 мас. % носія з рослинної олії, що дозволяє регулювати температуру плавлення зазначеного носія до 36-38 °С.
3. Пероральна фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначене осмотичне проносне є мікронізованим з розміром частинок, що варіюються від 75 до 150 мкм, або в якій проносне не є мікронізованим.
4. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що рослинним воском є карнаубський віск, віск рисових висівок або будь-який інший фармацевтично прийнятний рослинний віск.

5. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що рослинну олію вибирають із соняшnikової олії, свиріпової олії, кукурудзяної олії, лляної олії або їхньої суміші.

6. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона складається з (г):

активний інгредієнт:

макрогол від 45,00 до 55,00

допоміжні речовини:

рослинний віск від 6,00 до 11,00

10 рослинна олія від 32,00 до 37,00

необов'язково, засіб для поліпшення

гомогенності від 1,80 до 1,90

інші допоміжні речовини, такі як

розріджувач, емульгатор,

15 ароматизатори і/або підсолоджувачі від 1,60 до 1,80.

7. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона складається з (г):

активний інгредієнт: макрогол від 45,00 до 55,00

допоміжні речовини:

20 карнаубський віск від 6,00 до 11,00

кукурудзяна олія від 32,00 до 37,00

необов'язково, гліцеринстеарат від 1,80 до 1,90

інші допоміжні речовини, такі як

розріджувач, емульгатор,

25 ароматизатори і/або підсолоджувачі від 1,60 до 1,80.

8. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3 або 5, яка **відрізняється** тим, що вона складається з (г):

активний інгредієнт: мікронізований

макрогол від 35,00 до 45,00

30 допоміжні речовини:

рослинний жир (ши і/або какао) від 30,00 до 50,00

рослинна олія від 15,00 до 25,00

інші допоміжні речовини, такі як

розріджувач, емульгатор,

35 ароматизатори і/або підсолоджувачі від 2,00 до 5,00.

9. Пероральна фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вона складається з (г):

активний інгредієнт: мікронізований

макрогол від 35,00 до 45,00

40 допоміжні речовини:

олія ши від 30,00 до 50,00

масло какао від 3,00 до 10,00

кукурудзяна олія від 15,00 до 25,00

інші допоміжні речовини, такі як

45 розріджувач, емульгатор,

ароматизатори і/або підсолоджувачі від 2,00 до 5,00.

10. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів для застосування як проносного для лікування запорів у дорослих, яка **відрізняється** тим, що зазначену композицію вводять у кількості, що забезпечує знижене дозування макрогону від 5 до 15 г на добу, завдяки осмотичному захисту, який захищає його, доки він досягне ободової кишки, місця його терапевтичної дії.

11. Пероральна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9 для застосування за п. 10, яка **відрізняється** тим, що її введення зменшує небажані побічні ефекти, вибрані зі шлункових кольок, здуття і газоутворення.

55 12. Застосування носія, що складається з безводної і гідрофобної оболонки, що сама складається з жирової сполуки рослинного походження з температурою плавлення, що варіюється від 36 до 38 °C, для збереження осмотичного тиску макрогону, доки він досягне ободової кишки.

