



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 193 396** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/48, 9/52, A 61 P 43/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

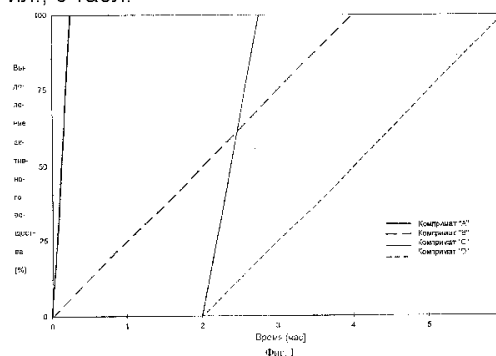
(21), (22) Заявка: 99125113/14, 07.04.1998
(24) Дата начала действия патента: 07.04.1998
(30) Приоритет: 29.04.1997 DE 19718012.4
(46) Дата публикации: 27.11.2002
(56) Ссылки: EP 0719555 A2, 03.07.1996. SU 1836083 A3, 23.08.1993. WO 92/10173 A1, 25.06.1992. АЖГИХИН И.С. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1975, с.345-346, 351.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 29.11.1999
(86) Заявка РСТ: DE 98/00979 (07.04.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 98/48782 (05.11.1998)
(98) Адрес для переписки: 115446, Москва, а/я 052, ООО "КОНА - ПАТЕНТ", пат.пов. Н.С.Ковальчук

(71) Заявитель:
ЙЕНАФАРМ ГМБХ КО. КГ (DE)
(72) Изобретатель: ДИТТГЕН Михаел (DE), ФРИКЕ Забине (DE), ТИМПЕ Карстен (DE), ГЕРЕКЕ Хаген (DE), ЭЙХАРД Анетте (DE)
(73) Патентообладатель:
ЙЕНАФАРМ ГМБХ КО. КГ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Ковальчук Надежда Станиславовна

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНО ПРИМЕНЯЕМЫХ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С УПРАВЛЯЕМЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

(57)
Изобретение относится к медицине, в частности к способу изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества, причем по крайней мере три из четырех содержащих активное вещество или комбинацию из активных веществ составов таблеток (комприматов) могут варьироваться по их содержанию и количеству и перерабатываться в твердые лекарственные формы с минимальным использованием оборудования и минимальной затратой времени. Благодаря этой технологии изготавливаются перорально применяемые твердые лекарственные формы, реализующие разнообразные фармацевтически необходимые профили выделения активного вещества или

комбинаций активных веществ, как, например, замедленное, равномерное распределенное, приспособленное к специальному ритму (пульсирующее) выделение. 1 з.п. ф-лы, 4 ил., 6 табл.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 193 396** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/48, 9/52, A 61 P 43/00**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99125113/14, 07.04.1998
 (24) Effective date for property rights: 07.04.1998
 (30) Priority: 29.04.1997 DE 19718012.4
 (46) Date of publication: 27.11.2002
 (85) Commencement of national phase: 29.11.1999
 (86) PCT application:
 DE 98/00979 (07.04.1998)
 (87) PCT publication:
 WO 98/48782 (05.11.1998)
 (98) Mail address:
 115446, Moskva, a/ja 052, OOO "KONA -
 PATENT", pat.pov. N.S.Koval'chuk

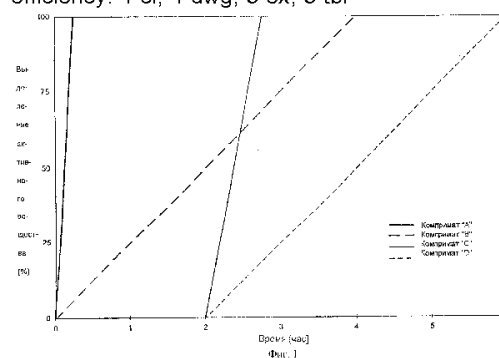
(71) Applicant:
 JENAFARM GMBKh KO. KG (DE)
 (72) Inventor: DITTGEN Mikhael (DE),
 FRIKE Zabine (DE), TIMPE Karsten
 (DE), GEREKE Khagen (DE), EhJkHARD Anette
 (DE)
 (73) Proprietor:
 JENAFARM GMBKh KO. KG (DE)
 (74) Representative:
 Koval'chuk Nadezhda Stanislavovna

(54) **METHOD FOR MANUFACTURING PERORALLY APPLIED SOLID MEDICINAL FORMS AT CONTROLLED RELEASE OF AN ACTIVE SUBSTANCE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: at least, three out of four tablets' compositions containing an active substance or the combination of active substances may vary by their content and quantity and processed into solid medicinal forms at minimal usage of equipment and time expenses. Due to this technique, perorally used solid medicinal forms are manufactured producing different pharmaceutically necessary profiles of active substance or combination of active substances release as, for example, delayed, steadily distributed, adapted to special rhythm (pulsating) release. EFFECT: higher

efficiency. 1 cl, 4 dwg, 3 ex, 3 tbl



Изобретение относится к процессу изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества, причем по крайней мере три из четырех содержащих активное вещество или комбинацию из активных веществ составов таблеток (комприматов) могут варьироваться по их содержанию и количеству и перерабатываться в твердые лекарственные формы с минимальным использованием оборудования и минимальной затратой времени.

Посредством этого процесса изготавливаются перорально применяемые твердые лекарственные формы, реализующие разнообразные фармацевтически необходимые выделяющие профили активного вещества или комбинаций активных веществ, как, например, замедленное, равномерно распределенное, приспособленное к специальному ритму (пульсирующее) выделение.

Под выделяющим профилем в дальнейшем понимается выделение (отдача) активного вещества или комбинации из активных веществ из лекарственной формы в зависимости от времени.

Целью данной фармацевтической технологии является: найти процесс перевода фармацевтического активного вещества в лекарственную форму, которая обеспечивает в том числе и соответствующее терапии выделение активного вещества после применения.

При этом в месте воздействия должен быть достигнут оптимальный для терапии процесс концентрации. Идеалом, который может быть использован только в редчайших случаях, являются механизмы, с помощью которых выделение активного вещества непосредственно регулируется действительно существующей на месте воздействия концентрацией активного вещества или характеризующей болезненным состоянием биохимической величиной. Поэтому необходимо регулируемое выделение активного вещества.

Уже известные процессы и приемы для изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества с регулируемым выделением активного вещества направлены на замедленную отдачу активного вещества или на замедленное, равномерно распределенное, приспособленное к специальному ритму (пульсирующее) выделение активного вещества.

Допустимым было бы также замедленное, равномерно распределенное выделение после быстрого выделения начальной дозы активного вещества. Поэтому изготовитель таких лекарственных форм должен использовать несколько подобных процессов и методов, обладать необходимым оборудованием, получить и проанализировать некоторые - часто специально для этого предназначенные - вспомогательные вещества.

Из специальной и патентной литературы известны процессы и методы для изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества, которые

реализуют на основе принципа управления некоторые из названных профилей выделения.

Проблематичным, однако, при перорально применяемых твердых лекарственных формах (форма "Сингл-юнит") с более длительным пребыванием (около часа) в желудочно-кишечном тракте /см. МУШЛЕР Е. и др. Воздействие лекарственных веществ. Учебник по фармакологии и токсикологии, 7 издание, Научное издательство с ограниченной ответственностью, Штуттгарт, 1996, стр.12/ является то обстоятельство, что лекарственная форма не может пройти в определенных местах в связи с величиной или спецификой. Например, существует опасность, что большая таблетка с покрытием, способным противостоять воздействию желудочного сока, не сможет выйти из желудка.

В соответствии с сообщением БАУЭРА К.Х. и др. /Фармацевтическая технология, 4 издание, издательство "Георг Тиме", Штуттгарт, Нью Йорк, 1993, стр. 357/ замедленные формы "Сингл-юнит" имеют преимущество гомогенной матрицы.

При форме "Сингл-юнит" лекарственная форма чаще всего распадается в желудке на несколько подгрупп, гранул или окатышей.

Недостатком при изготовлении форм "Сингл-юнит" является следующее.

Гранулы или окатыши вводятся в капсулу дозированными по объему.

Ошибкой дозировки является, таким образом, по крайней мере один окатыш или одна гранула.

Наряду с этим применяются минитаблетки в качестве заполнителей капсул.

Минитаблетки требуют специального оборудования и предъявляют к рецептуре очень высокие требования.

Также и НЮРНБЕРГ Е., и ЗУРМАНН П. (главный редактор) указывают в публикации "ХАГЕРС ХАНДБУХ" /Том 2 - "Методы", 5 полное переработанное издание, Издательство "Шпрингер", Берлин, Гейдельберг, Нью-Йорк, 1991, стр.1123/ в связи с временем, необходимым для прохождения лекарством желудка (обусловленное соответствующей лекарственной формой) на существенные различия между монолитными формами "Сингл-юнит" и формами "Мультипл-юнит".

Величины, регулирующие отдачу активного вещества, базируются в большинстве случаев на осмотических процессах, на диффузионном процессе и/или на процессе эрозии.

В соответствии с публикацией УРИЕМИ Е.М. и др. /"Oral Dosage with a Core and Shell with the Same Polymer Containing Different Drug Concentrations", "Int. J. Pharm.", 102 (1994), стр. 47-54/ в лекарственных формах с регулируемой отдачей активного вещества действуют одновременно несколько из указанных принципов под влиянием, например, монолитической матрицы, способной к набуханию гидрогелевой матрицы или покрытий.

Дилуччио Р.К. и др. /"Sustained-Release Oral Delivery of Theophylline by Use of Polyvinyl Alcohol and Polyvinyl Alcohol-Methyl Acrylate Polymers", "J. Pharm. Scien.", 83 (1994), стр. 104-106/

описывают регулируемую отдачу активного вещества из лекарственных форм в виде замедленного выделения активного вещества теофиллина посредством применения смеси из поливинилалкоголя (PVA) и метилакрилат-кополимера (PVA-MA) с низкой кристалличностью.

В то время как поливинилалкоголь PVA является путем к изготовлению таблеток с быстрой отдачей активного вещества, поливинилалкольный метилакрилат-кополимер PVA-MA - в зависимости от своей доли - обеспечивает замедленную отдачу активного вещества. Было обнаружено, что смесь из PVA: PVA-MA в пропорции 1.9:10 вызывает замедленную отдачу активного вещества, так что таблетки в рамках опыта на собаках достигают био-отдачи на уровне 80%. Также и МЕШАЛИ М. М. и др. /"Preparation and evaluation of theophylline sustained-release tablets", "Drug Develop. Ind. Pharm.", 22 (1996), стр.373-376/ показывают замедленную отдачу теофиллина на основе комбинации различных полиакрилатов, образующих смешанный барьер (mixed barrier) вокруг лекарственной формы и приводящие к матрично-диффузионно регулируемому выделению активного вещества.

Лекарственные формы содержат 50% теофиллина, карбопол® 974P в качестве замедляющей добавки, высушенную путем напыления лактозу и 0.5% смазывающего средства.

По этому принципу можно реализовать только два из обычных профилей выделения, а выделение активного вещества порядка 0 проходит в основном линейно, то есть одинаковые количества активного вещества выделяются с одним и тем же интервалом (выделение происходит пропорционально к квадратному корню времени).

Юнгингер Х.Е. /"Oral Applications of Pulsatile Drug Delivery"/ описывает в публикации авторов Гурни Р., Юнгингер Х.Е., Пеплас Н.А. (главный редактор) "Pulsatile Drug Delivery", издание 1, Научное издательство с ограниченной ответственностью, Штуттгарт, 1993, с.113-134) несколько систем для получения пульсирующих профилей выделения активного вещества, как, например, таблетки с покрытием, окатыши или микрошарики, OROS®, PULSINAR®, контролируемые по времени взрывные системы, специальные слоистые таблетки.

Изготовление этих лекарственных форм в принципе требует больших расходов, а безупречное функционирование систем связано решающим образом большей частью с точным соблюдением определенных производственных параметров, как, например, толщина покрывающего слоя, точность выделения активного вещества и/или покрытия, гидрогельные свойства точного определения геометрических размеров и при необходимости старения геля, точное соотношение между осмотическим базисным материалом и внешним покрытием, прецизионность прессования и точность изготовленной толщины слоя. Таким образом, все эти технологии имеют существенный недостаток: необходимость специальных производственных линий, а также

дорогостоящего оборудования или связанного с существенными расходами прецизионного изготовления.

В описании изобретения к патенту DE 4443175 A1 представлена лекарственная форма, выделение активного вещества которым ориентировано на вспышки болезни или приступы боли.

В описании изобретения к патенту EP 0719555 A2 показывается применение мелатонина для изготовления пульсирующих преоральных лекарственных форм. Предлагаемой при этом лекарственной формой пульсирующего действия является капсула, содержащая активное вещество в различных веществах-носителях. Однако специально не определено содержание таблеток (комприматы), которое выделяет активное вещество специфическими долями. Кроме этого такая лекарственная форма пульсирующего действия не используется для комбинаций активных веществ.

Из примеров описания изобретения к патенту DE 4443175 A2 видно, что активное вещество мелатонин закладывается в коллагеновые шарики. Такие коллагеновые шарики диспергируются с дополнительным количеством мелатонина в масле земляной ореха. Упаковка такой мультисперсной маслянистой системы в капсулы требует особых технических знаний и специального оборудования, которые не доступны большинству изготовителей фармацевтических препаратов.

Изобретение ставит себе целью создать технологию изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества, при которой может быть реализован любой фармацевтически необходимый профиль выделения активного вещества, а изготовление лекарственных форм происходит с помощью минимального оборудования и с минимальной затратой времени.

В соответствии с изобретением цель достигается таким образом, что по крайней мере три из четырех содержащих активное вещество или комбинацию из активных веществ составов таблеток, которые варьируются по их содержанию и количеству, посредством известных технологий смешиваются, гранулируются, таблетуются и покрываются фармацевтически подходящими вспомогательными веществами и/или веществами-носителями, благодаря чему создается фармацевтически необходимый выделяющий профиль активного вещества или комбинаций активных веществ. Содержание таблеток (компримат) первого типа А из четырех типов обеспечивает быстрое выделение активных веществ, причем компримат выделяет не менее 75% своего состава активных веществ в течение 45 минут. Следующее содержание таблеток типа В обеспечивает выделение активных веществ по своему равномерно выдерживаемому выделяющему профилю, причем компримат выделяет 100% своего состава активных веществ не раньше чем через 3 часа по выделяющему равномерно выдерживаемому профилю приблизительно порядка 0. Выделение активного вещества должно поэтому протекать большей частью линейно, то есть в одном и то же временном

интервале выделяются одинаковые количества активных веществ. Подобные профили выделения активных веществ или комбинаций активных веществ могут быть получены в том числе в помощью гидрофильных матричных таблеток, лаковых покрытий с управляемой диффузией или в виде липофильных матричных таблеток.

Третье содержание таблеток типа С позволяет замедленное выделение активных веществ. При показателе концентрации водородных ионов (pH) на уровне 6-7,5 в соответствии с ситуацией в двенадцатиперстной кишке и в кишечнике это содержание таблеток (компримат) выделяет не менее 75% своего состава активных веществ в течение 45 минут. Обычно такой профиль выделения активного вещества можно получить посредством покрытия быстровыделяющей таблетки - аналогично содержанию таблеток типа А - не поддающегося воздействию желудочного сока слоем, например, на основе полиметакрилата или шеллака.

Содержание таблеток (компримат) типа D реализует такой профиль выделения активных веществ или такой профиль выделения комбинаций активных веществ, который комбинирует замедляющие свойства с равномерно распределенными моментами. При показателе концентрации водородных ионов (pH) на уровне 6-7,5 в соответствии с ситуацией в двенадцатиперстной кишке и в кишечнике это содержание таблеток выделяет 100% своего состава активных веществ не позднее чем через 3 часа по выделяющему профилю приблизительно порядка 0.

Профили выделения, способные комбинировать замедляющие свойства с равномерно распределенными моментами, можно получить в том числе посредством гидрофильных матричных таблеток с не поддающимся воздействию желудочного сока покрытием или посредством комбинаций не поддающихся воздействию желудочного сока лаковых покрытий с управляемой диффузией.

Выгодные преимущества изобретения содержатся в пункте патентной формулы 2.

Изготовленная по этой технологии капсула имеет преимущества формы "Мульти-юнит".

Фиг. 1 показывает профиль выделения активных веществ на основе составов таблеток типа А и D в качестве модельной формы.

Показывается зависимость процентного выделения активных веществ от времени.

Путем вариации составов таблеток по содержанию и количеству - существуют 12 возможных вариантов - можно получить все желаемые профили выделения активных веществ.

С помощью изобретения исключительно эффективно обеспечивается лекарственное применение свойственных человеческому организму гормонов и родственных им субстанций.

Часть свойственных человеческому организму гормонов характеризуется коротким временем пребывания в человеческом организме, что обусловлено их метаболизмом. Примерами таких гормонов являются: прогестерон, тестостерон, дегидроэпиандростерон, эстриол, эстрадиол.

Отражение других свойственных

человеческому организму гормонов следует ярко выраженному циркадному ритму, т. е. их концентрация в крови изменяется за сутки (24 часа). Примерами таких гормонов являются: преднизон, преднизолон, кортексон, котрикостерон, кортизол и алтдостерон. Мелатонин выделяется, например, главным образом в ночные часы.

Также и уровень в крови аналогов или ингибиторов этих гормонов может подчиняться циркадному ритму.

Примерными классами субстанций являются: антидиабетики, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, антигистманики.

Чтобы гарантировать постоянный, соответствующий терапевтической целенаправленности уровень активного вещества, следовало бы во всех этих случаях очень часто производить дополнительную дозировку.

Гормональные активные вещества могут быть применены также в комбинациях. При этом может стать необходимым применять каждое активное вещество или по своему собственному профилю выделения, или же совместно по определенному профилю выделения. Примерами таких комбинаций гормональных активных веществ могут быть: прогестерон/эстрадиол, тестостерон/прогестерон, прогестерон/эстриол, прогестерон/эстрон, кортизол/альдостерон. В соответствии с предусмотренной в изобретении технологией изготавливаются перорально применяемые твердые лекарственные формы, реализующие все мыслимые и фармацевтически необходимые профили выделения активных веществ или комбинаций активных веществ и могущие быть изготовленными с помощью немногих хорошо освоенных технологических методов, с помощью минимального оборудования и с минимальной затратой времени. Изобретение подробнее разъясняется на следующих примерах.

Выделение активных веществ:

Выделение активных веществ или же комбинаций активных веществ исследуется на живом организме следующим образом:

Аппаратура: в соответствии с требованиями DAB (DAB - Германская фармакопия) 96, V.5.4.

Скорость перемешивания: 100 об/мин $\pm$ 2 об/мин

Температура: 37°C $\pm$ 0,5 K

Объем среды: 1000 мл

Среда: 0,1 N HCl, 0,2 буфер тринатриумфосфата по USP 23 <724>, метод А

Пример 1 (таблица 1).

Прогестерон 50 мг, эстрадиол 1,6 мг

Целевое применение для профиля выделения:

- пульсирующее выделение:

Прогестерон - быстро выделяется иницирующей дозой в 10 мг,

- после этого выделяется устойчиво равномерно и

Эстрадиол - после этого быстро.

Прогестерон, эстрадиол, гидроксипропилметилловая целлюлоза, кукурузный крахмал и лактоза смешиваются и гранулируются с раствором PVP в этаноле 96%. Гранулят высушивается, смешивается с тальком и со стеаратом магния и прессуется в

таблетки с заданным диаметром и требуемой массой. Поверхностное покрытие наносится на таблетки и высушивается в соответствующем приспособлении посредством дисперсии с тальком и триэтилцитратом.

Изготовленное таким образом содержимое таблеток (комприматы) заключается в капсулу.

Фигура 2 вместе с таблицей 2 демонстрирует профиль выделения активных веществ прогестерона и эстрадиола в зависимости от их количественного выделения по времени.

Применяются три состава таблеток (комприматов) каждый раз в особом варианте:

Компримат А - 10 мг прогестерона, 1,6 мг эстрадиола

Компримат С - 10 мг прогестерона

Компримат D - 30 мг прогестерона.

Каждый компонент активных веществ применяется с собственным профилем выделения.

Посредством компримата А происходит быстрая отдача активных веществ - 10 мг прогестерона и 1,6 мг эстрадиола после 0,25 часа, посредством компримата С происходит замедленная отдача активного вещества - 10 мг прогестерона после 2,5 часов, а посредством компримата D происходит такая отдача активного вещества (30 мг прогестерона после 6 часов), которая комбинирует сдерживающие моменты с равномерно затягивающими моментами.

Пример 2 (таблица 3).

Мелатонин 10 мг

Целевое применение для профиля выделения:

- кумулятивное выделение мелатонина

Мелатонин, лактоза, кукурузный крахмал и гидроксипропилметилловая целлюлоза смешиваются и гранулируются с раствором PVP в этаноле 96%. Гранулят высушивается, смешивается с тальком и со стеаратом магния и прессуется в таблетки с заданным диаметром и требуемой массой.

Поверхностное покрытие наносится на таблетки и высушивается в соответствующем приспособлении посредством дисперсии с евдрагитом, тальком, глицеролтриацетатом и противопенной эмульсией.

Изготовленное таким образом содержимое таблеток (комприматы) заключается в капсулу.

Фигура 3 вместе с таблицей 4 демонстрирует профиль выделения активного вещества мелатонина в зависимости от его количественного выделения по времени.

Применяются три состава таблеток (комприматов) каждый раз в особом варианте:

Компримат А - 2,5 мг мелатонина

Компримат В - 2,5 мг мелатонина

Компримат D - 5 мг мелатонина

Посредством компримата А происходит быстрая отдача активного вещества - 2,5 мг мелатонина после 0,17 часов, посредством компримата В происходит замедленная отдача активного вещества - 2,5 мг мелатонина после 4 часов, а посредством компримата D происходит такая отдача активного вещества (5 мг мелатонина после 6 часов), которая комбинирует сдерживающие моменты с равномерно затягивающими моментами.

Пример 3 (таблица 5)

Гидрокортизон 10 мг

Целевое применение для профиля выделения:

- равномерно затянутое выделение с замедленным временем отдачи

5 Гидрокортизон, лактоза, кукурузный крахмал и гидроксипропилметилловая целлюлоза смешиваются и гранулируются с раствором PVP в этаноле 96%. Гранулят высушивается, смешивается с тальком и со стеаратом магния и прессуется в таблетки с заданным диаметром и требуемой массой. Поверхностное покрытие наносится на таблетки и высушивается в соответствующем приспособлении посредством дисперсии евдрагита, талька, глицеролтриацетата и противопенной эмульсии.

10 Изготовленное таким образом содержимое таблеток (комприматы) заключается в капсулу.

Фиг. 4 вместе с таблицей 6 демонстрирует профиль выделения активного вещества гидрокортизона в зависимости от его количественного кумулятивного выделения по времени.

Применяются три состава таблеток (комприматов) каждый раз в особом варианте:

25 Компримат А - 1 мг гидрокортизона

Компримат В - 3 мг гидрокортизона

Компримат D - 6 мг гидрокортизона

Посредством компримата А происходит быстрая отдача активного вещества - 1 мг гидрокортизона после 0,25 часов, посредством компримата В происходит замедленная отдача активного вещества - 3 мг гидрокортизона после 4 часов, а посредством компримата D происходит такая отдача активного вещества (6 мг гидрокортизона после 6 часов), которая комбинирует сдерживающие моменты с равномерно затягивающими моментами.

Формула изобретения:

1. Способ изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества, характеризующийся тем, что по меньшей мере три из четырех комприматов, содержащих активное вещество или комбинацию из активных веществ составов таблеток (комприматов), варьируемых по их содержанию и количеству, комбинируют, причем комприматы изготавливают по известным технологиям посредством смешивания активных веществ с фармацевтически совместимыми вспомогательными веществами и/или веществами-носителями посредством гранулирования, таблетирования и/или покрытия внешним слоем, благодаря чему создается любой фармацевтически необходимый выделяющий профиль активного вещества или комбинаций активных веществ, как, например, замедленное, равномерно распределенное, приспособленное к специальному ритму (пульсирующее) выделение, причем компримат типа А, из четырех типов комприматов, выделяет не менее 75% своего состава активных веществ в течение 45 мин, компримат типа В выделяет 100% своего состава активных веществ не позднее чем через 3 ч по своему выделяющему профилю приблизительно порядка 0, он получается посредством гидрофильных, липофильных матричных таблеток или лакового покрытия с

управляемой диффузией, компримат типа С с показателем концентрации водородных ионов рН на уровне 6-7,5 выделяет не менее 75% своего состава активных веществ в течение 45 мин, оно получается аналогично содержанию таблеток типа А с покрытием, не поддающимся воздействию желудочного сока, компримат типа D с показателем концентрации водородных ионов рН на уровне 6-7,5 выделяет 100% своего состава активных веществ не позднее чем через 3 ч по своему выделяющему профилю приблизительно порядка 0, оно получается в

виде матричных таблеток, не поддающихся воздействию желудочного сока, или в виде комбинаций, не поддающихся воздействию желудочного сока лаковых покрытий с управляемой диффузией.

5 2. Способ изготовления перорально применяемых твердых лекарственных форм с управляемым выделением активного вещества в соответствии с п. 1, характеризующийся тем, что твердая лекарственная форма представлена в виде капсулы.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Рецептура:	Компримат "А" [мг]	Компримат "С" [мг]	Компримат "D" [мг]
Прогестерон	10	10	30
Эстрадиол	1,6		
Гидроксипропилметиловая целлюлоза типа 2209			10
Лактоза	20,5	22,5	9
Кукурузный крахмал	12	12	5,5
PVP K25	2	2	2
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Тальк	1,5	1,5	1,5
Вода (в качестве TV)	1,5	1,5	1,5
Таблетка	50 мг, Ø 5 мм	50 мг, Ø 5 мм	60 мг, Ø 5 мм

	Компримат "А" [мг]	Компримат "С" [мг]	Компримат "D" [мг]
Покрывание:	без		
Евдрагит L 30 D (в качестве LTS)		7,5	7,5
Тальк		1,75	1,75
Триэтилцитрат		0,75	0,75
Изготовление			

Таблица 2

Выделение (кумулятивное) активных веществ на живом организме:

Время [ч]	Компримат "А"		Компримат "С"	Компримат "D"	Лекарственная форма в целом	
	[мг прогестерон]	[мг эстрадиол]	[мг прогестерон]	[мг прогестерон]	[мг прогестерон]	[мг эстрадиол]
0,25	10	1,6	0	0	10	1,6
1	10	1,6	0	0	10,0	1,6
2	10	1,6	0	0	10,0	1,6
2,5	10	1,6	10	3,2	23,2	1,6
3	10	1,6	10	7,0	27,0	1,6
4	10	1,6	10	15,2	35,2	1,6
5	10	1,6	10	23,8	43,8	1,6
6	10	1,6	10	30	50	1,6

Таблица 3

Рецептура:	Компримат "А"	Компримат "В"	Компримат "D"
	[мг]	[мг]	[мг]
Мелатонин	2,5	2,5	5
HPMC типа 2208		5	5
Лактоза	26,5	22,5	20
Кукурузный крахмал	15	15	15
PVP K25	1,5	1,5	1,5
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Тальк	1,5	1,5	1,5
Кроскармеллоза-Na	1		
Вода (в качестве TV)	1,5	1,5	1,5
Таблетка	50 мг, Ø 5 мм	50 мг, Ø 5 мм	50 мг, Ø 5 мм

	Компримат "А"	Компримат "В"	Компримат "D"
	[мг]	[мг]	[мг]
Покрытие:	без	без	
Евдрагит L 30 D (в качестве LTS)			7,5
Тальк			0,81
Глицеролтриацетат			0,38
Противопенная эмульсия			0,05
Изготовление			

Таблица 4

Выделение (кумулятивное) активных веществ на живом организме:

Время [ч]	Компримат "А" [мг мелатонин]	Компримат "В" [мг мелатонин]	Компримат "D" [мг мелатонин]	Лекарственная форма в целом
0,17	2,5	0	0	2,48
1	2,5	1,03	0	3,51
2	2,5	1,65	0,14	4,26
3	2,5	2,13	2,14	6,75
4	2,5	2,5	4,65	9,51
5	2,5	2,5	4,89	9,75
6	2,5	2,5	5	10

Таблица 5

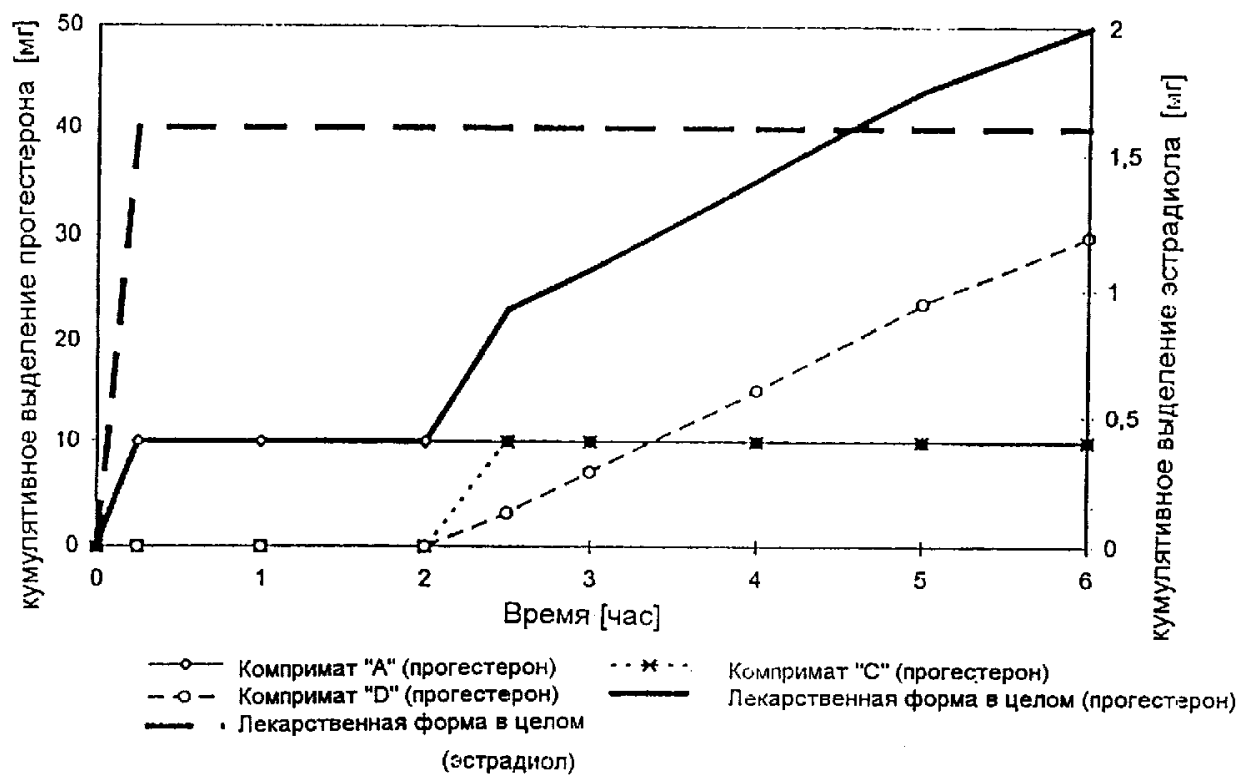
Рецептура:	Компримат "А"	Компримат "В"	Компримат "D"
	[мг]	[мг]	[мг]
Гидрокортизон	1	3	6
НРМС типа 2208		5	5
Лактоза	27	22	19
Кукурузный крахмал	16	15	15
PVP K25	1,5	1,5	1,5
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5
Тальк	1,5	1,5	1,5
Кроскармеллоза-Na	1		
Вода (в качестве ТВ)	1,5	1,5	1,5
Таблетка	50 мг, Ø 5 мм	50 мг, Ø 5 мм	50 мг, Ø 5 мм

	Компримат "А"	Компримат "В"	Компримат "D"
	[мг]	[мг]	[мг]
Покрытие:	Без	без	
Евдрагит L 30 D (в качестве LTS)			3,76
Тальк			0,81
Глицеролтриацетат			0,38
Противопенная эмульсия			0,05
Изготовление			

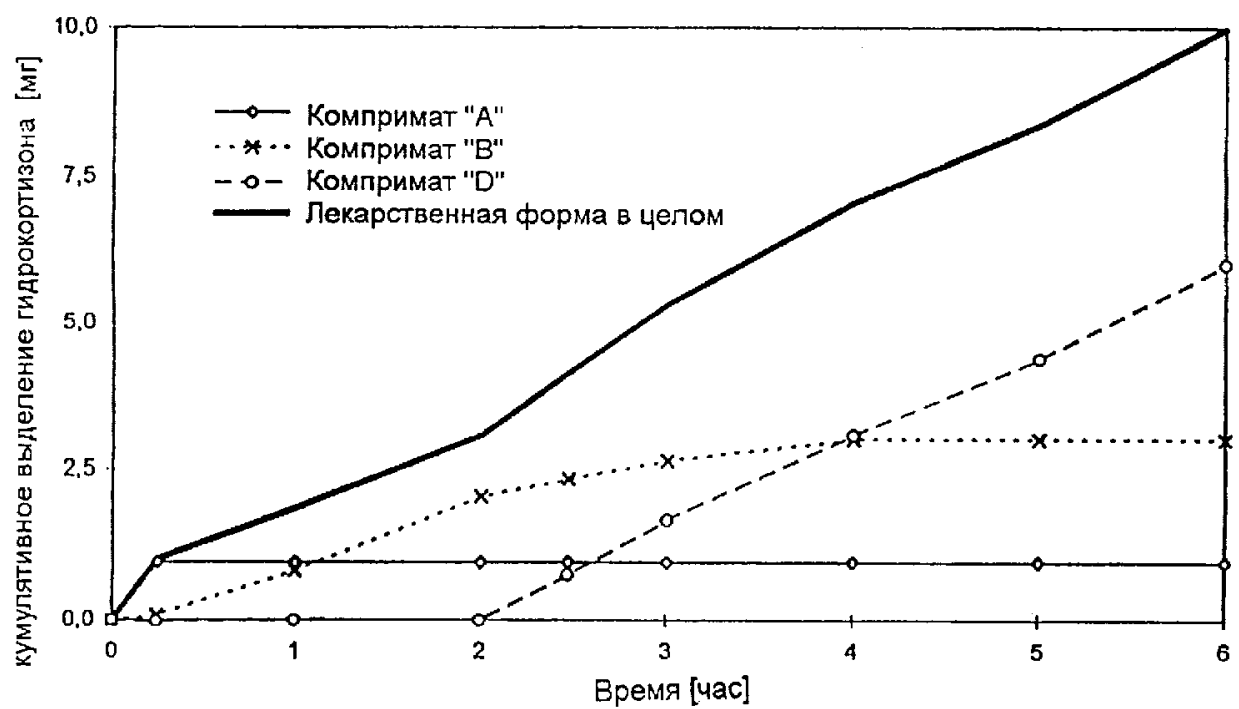
Таблица 6

Выделение (кумулятивное) гидрокортизона на живом организме:

Время [ч]	Компримат "А" [мг гидрокортизон]	Компримат "В" [мг гидрокортизон]	Компримат "D" [мг гидрокортизон]	Лекарственная форма в целом
0,25	1	0	0	1,06
1	1	0,9	0	1,86
2	1	2,1	0	3,06
2,47	1	2,3	0,8	4,13
3	1	2,6	1,7	5,32
4	1	3	3,1	7,07
5	1	3	4,4	8,38
6	1	3	6	10



Фиг. 2



Фиг. 3

