



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 118742

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| (21) Номер заявки: | а 2013 01194 | (72) Винахідник(и): | Патрік Жанті (FR), Крістоф Ермелян (FR), Жан-Манюель Пан (FR) |
| (22) Дата подання заявки: | 31.01.2013 | (73) Власник(и): | ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France (FR) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 11.03.2019 | (74) Представник: | Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 12.00322 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | WO 2010/086868 A1, 05.08.2010 AU 15029/95 B, 05.10.1995 US 2011/274751 A1, 10.11.2011 EP 1195160 A1, 10.04.2002 WO 03/043610 A2, 30.05.2003 US 2011/0300209 A1, 08.12.2011 EP 1108424 A1, 20.06.2001 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 03.02.2012 | | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | FR | | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 12.08.2013, Бюл.№ 15 | | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 11.03.2019, Бюл.№ 5 | | |

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується композицій для пролонгованого вивільнення триметазидину, де внутрішня фаза містить триметазидин, що нанесений на ядро, а зовнішній шар містить етилцелюлозу, тальк та ацетилтрибутилцитрат, а також до способу виробництва таких композицій та їх застосування.

UA 118742 C2

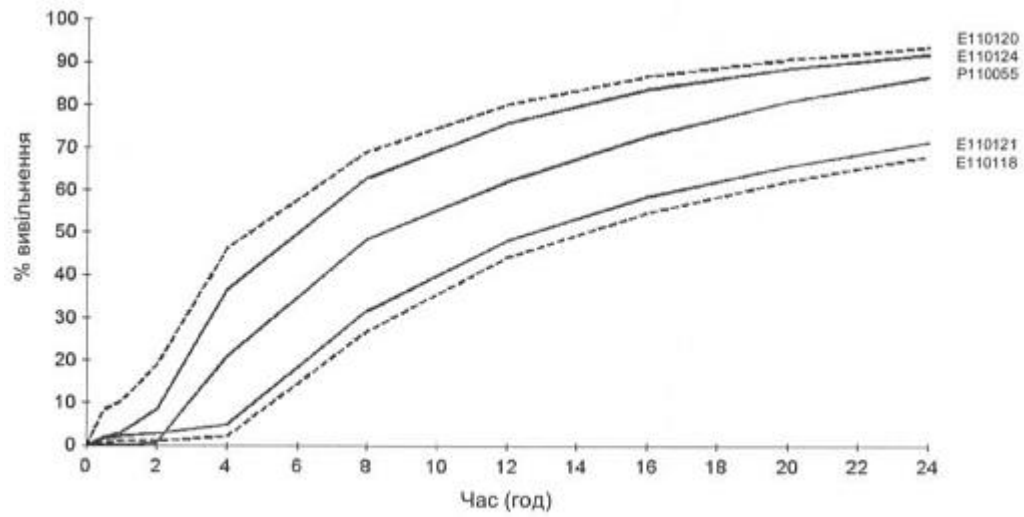


Fig. 3
In vitro профілі розчинення

Винахід стосується фармацевтичної форми для пролонгованого вивільнення триметазидину, а також її застосування в лікуванні стенокардії.

Триметазидин, або 1-(2,3,4-триметоксибензил)піперазин, є сполукою, яка, підтримуючи енергетичний метаболізм клітини, що зазнає впливу гіпоксії або ішемії, запобігає падінню внутрішньоклітинного рівня аденозинтрифосфату (АТФ). Відповідно, він забезпечує функціонування іонних насосів і натрій-калієвих трансмембранних потоків і підтримує клітинний гомеостаз.

Триметазидину дигідрохлорид застосовується терапевтично для профілактичного лікування нападів стенокардії, в ході лікування хоріоретинальних розладів, а також для лікування запаморочення судинного походження (запаморочення Меньєра, шум у вухах).

Терапевтичне застосування триметазидину було описано у формі фармацевтичної композиції негайного вивільнення, яку вводять тричі на день, зокрема, в патенті FR 2 490 963.

У Європейському патенті EP 1 108 424 описана форма пролонгованого вивільнення, яка надає можливість охопити весь 24-годинний період на основі введення двічі на день. Така форма пролонгованого вивільнення уможливорює одержання після кожного введення рівні концентрації у плазмі крові людей, що є вищими за 70 мкг/л, і до наступного введення підтримувати рівень концентрації у плазмі більший ніж, або такий, що дорівнює 40 мкг/л.

Фармацевтичні композиції резервуарного типу для пролонгованого вивільнення триметазидину, які забезпечують вивільнення активного інгредієнта протягом 16 годин, були описані у Європейському патенті EP 0 673 649. Ці форми резервуарного типу для одного щоденного введення мають перевагу в зниженні піків концентрації в крові, і до того ж забезпечують регулярний і постійний рівень концентрації триметазидину у плазмі.

У доступному для пацієнтів терапевтичному арсеналі, форми пролонгованого вивільнення триметазидину доводять необхідність для забезпечення сумісності і оптимального терапевтичного захисту для пацієнта. Форми пролонгованого вивільнення згідно із даним винаходом роблять можливим, з одного боку, поступове та уповільнене вивільнення триметазидину протягом 24 годин у терапевтично ефективній концентрації в плазмі, а з іншого боку, наявність триметазидину в терапевтично ефективній концентрації в плазмі через короткий період часу після введення. Під терапевтично ефективною концентрацією триметазидину в плазмі розуміють рівень концентрації у плазмі вище або такий, що дорівнює 40 мкг/л, що робить можливим ефективний захист міокарду. Крім того, під коротким періодом часу розуміють період менше ніж 4 години, краще, період менше ніж 3 години.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом застосовується введенням перорально один раз на день і вивільняє триметазидин протягом 24-годинного періоду, забезпечуючи при цьому високий рівень надійності щодо будь-якого переривчастого вивільнення, або вивільнення типу "сплеску".

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом являє собою композицію для пролонгованого вивільнення триметазидину, в якій внутрішня фаза містить триметазидин, а зовнішній шар містить сповільнювач і анти-агломерант.

Характер і товщина допоміжних речовин зовнішнього шару надає можливість контролювати вивільнення активного інгредієнта триметазидину в залежності від часу. Більш конкретно сповільнювач, що є присутнім в зовнішньому шарі, тобто сповільнювач дифузії активного інгредієнта, бере участь в процесі пролонгованого вивільнення.

Серед сповільнювачів, які можуть бути використані в композиціях згідно з винаходом, можна відзначити, шляхом необмежуючого прикладу, етилцелюлозу (ЕЦ), похідні етилцелюлози, такі як ацетат целюлози, бутират ацетату целюлози, пропіонат ацетату целюлози, фталат ацетату целюлози, гідроксипропілметилцелюлози ацетату сукцинат і/або поліметакрилат. Сповільнювачі в ході їх використання у способі виробництва фармацевтичної композиції згідно з винаходом, розміщують в органічному розчині або у водній суспензії. Серед сповільнювачів можна, зокрема, зазначити етилцелюлозу.

Серед анти-агломерантів згідно з винаходом можуть бути згадані тальк, кремнезем і їх похідні, стеарат магнію, стеаринова кислота і/або фумарилстеарат натрію. Перевага надається анти-агломеранту, який являє собою тальк.

Крім сповільнювача і анти-агломеранту, зовнішній шар фармацевтичної композиції згідно з винаходом містить пластифікатор. Серед пластифікаторів, які розглядаються згідно з винаходом, можуть бути згадані ацетилтрибутилцитрат, гліцерину триацетат, ацетилтриетилцитрат, ацетилетилцитрат, діетилсебацат, дибутилсебацат, етилфталат, дибутилфталат, поліетиленгліколь (ПЕГ), гліцерин і/або пропіленгліколь. Серед пластифікаторів можна, зокрема, зазначити ацетилтрибутилцитрат.

Відсотковий вміст сповільнювача у фармацевтичній композиції є точно меншим ніж 9 % від загальної маси внутрішньої фази. Більш конкретно, відсотковий вміст сповільнювача знаходиться в діапазоні між 5,5 і 8 % включно від загальної маси внутрішньої фази.

Відсотковий вміст етилцелюлози у фармацевтичній композиції є точно меншим ніж 9 % від загальної маси внутрішньої фази. Більш конкретно, відсотковий вміст етилцелюлози знаходиться в діапазоні між 5,5 і 8 % включно від загальної маси внутрішньої фази. Більш конкретно, відсотковий вміст етилцелюлози становить 6,5 % від загальної маси внутрішньої фази.

Відсотковий вміст анти-агломеранту у фармацевтичній композиції знаходиться в діапазоні між 25 і 200 % включно, переважно в діапазоні між 100 і 200 % включно, від маси сповільнювача.

Відсотковий вміст тальку як анти-агломеранту у фармацевтичній композиції знаходиться переважно в діапазоні між 100 і 200 % включно від маси сповільнювача.

Відсотковий вміст пластифікатора у фармацевтичній композиції знаходиться в діапазоні між 5 і 50 % включно, переважно в діапазоні між 5 і 30 % включно, від маси сповільнювача.

Відсотковий вміст ацетилтрибутилцитрату як пластифікатора у фармацевтичній композиції знаходиться переважно в діапазоні між 5 і 30 % включно від маси сповільнювача.

Внутрішня фаза фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом містить активний інгредієнт триметазидин і зв'язувальну речовину. Серед зв'язувальних речовин згідно з винаходом можуть бути згадані гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), мальтодекстрин, полівінілпіролідон (ПВП) і/або мікрокристалічна целюлоза.

Серед зв'язувальних речовин може бути згадана, зокрема, гідроксипропілметилцелюлоза, яка звичайно використовується в галузі розробки лікарських засобів. Зокрема вибрана гідроксипропілметилцелюлоза має низьку в'язкість. Переважно використовувана гідроксипропілметилцелюлоза являє собою Pharmacoat™ 606.

Переважно, триметазидин і зв'язувальну речовину наносять на нейтральне ядро, разом з яким вони складають внутрішню фазу.

Використовувані ядра або гранули можуть бути розчинними або нерозчинними у воді. Ці ядра є сферами з цукру або сферами з цукрози/крохмалю або з мікрокристалічної целюлози, які є згладженими та захищеними - або ні - за допомогою фармацевтичної допоміжної речовини, переважно похідними целюлози. Розміри ядер варіюють від 100 до 1200 мкм, переважно від 300 до 1000 мкм, ще більш переважно, від 710 до 850 мкм; там де це є доцільним, розмір може бути змінений, якщо це виявиться необхідним.

Перевага надається триметазидину в композиціях згідно з винаходом, який знаходиться у формі дигідрохлориду триметазидину. Кількість дигідрохлориду триметазидину у фармацевтичній композиції переважно становить 80 мг.

Відсотковий вміст зв'язувальних речовин у фармацевтичній композиції знаходиться в діапазоні між 1 і 15 % включно від загальної маси композиції. Відсотковий вміст гідроксипропілметилцелюлози як зв'язувальної речовини у фармацевтичній композиції знаходиться в діапазоні між 1 і 15 % включно від загальної маси композиції.

Відсотковий вміст нейтральних ядер у фармацевтичній композиції знаходиться в діапазоні між 15 і 40 % включно від загальної маси композиції. Відсотковий вміст ядер типу цукрози/крохмалю знаходиться в діапазоні між 15 і 40 % включно від загальної маси композиції.

Відсотковий вміст триметазидину у фармацевтичній композиції знаходиться в діапазоні між 35 і 70 % від загальної маси композиції.

Переважно, зовнішній шар фармацевтичних композицій згідно з винаходом містить від 5,5 до 8 % етилцелюлози від загальної маси внутрішньої фази, від 5 до 30 % ацетилтрибутилцитрату від маси сповільнювача і від 100 до 200 % тальку від маси сповільнювача.

Також переважно, внутрішня фаза фармацевтичних композицій згідно з винаходом містить від 15 до 40 % нейтрального ядра, від 35 до 70 % триметазидину і від 1 до 15 % гідроксипропілметилцелюлози від загальної маси композиції.

Кількість компонентів фармацевтичної композиції становить 80 мг триметазидину дигідрохлориду, 36,677 мг нейтральних міні-гранул, 6,40 мг гідроксипропілметилцелюлози, 1,2 мг ацетилтрибутилцитрату, 8 мг етилцелюлози і 12 мг тальку.

Серед фармацевтичних композицій згідно з винаходом можуть бути згадані, зокрема, ті, що є придатними для перорального введення, зокрема, у формі капсул.

Швидкість розчинення композиції згідно з винаходом *in vitro*, одержана відповідно до методики Європейської Фармакопеї, становить від 8 до 28 % триметазидину, що вивільнився протягом 4 годин, і від 37 до 57 % триметазидину, що вивільнився протягом 8 годин, і більше ніж

75 % триметазидину, що вивільнився протягом 24 годин. Ці кінетики розчинення вибирають так, щоб терапевтично ефективна концентрація триметазидину в плазмі, одержана *in vivo*, тривала понад 24 години після введення фармацевтичної композиції.

Відповідно до способу виробництва фармацевтичних композицій згідно з винаходом, ядра послідовно покривають шарами активного інгредієнта за допомогою ванни для нанесення покриттів, з перфораціями або без них, або за допомогою апарату псевдозрідженого шару. Активний інгредієнт у вигляді розчину або суспензії, що є водним або органічним, наносять на ядра розпилюванням, а потім висушують.

Міні-гранули, приготовлені за допомогою того або іншого способу, послідовно покривають, або у ванні для нанесення покриття, з перфораціями або без них, або у апараті типу псевдозрідженого шару. Міні-гранули покривають з використанням розчину або суспензії сповільнювача, що бере участь у поширенні активного інгредієнта і тим самим контролює кінетику вивільнення.

Покриті міні-гранули розміщують у капсули.

Наприклад, може бути згаданий наступний спосіб виробництва: Нейтральні ядра, що складаються з цукрози/крохмалю, послідовно покривають шарами гідрохлориду триметазидину, об'єднаного з гідроксипропілметилцелюлозою у системі псевдозрідженого шару.

Покриття міні-гранул, підготовлених таким чином, здійснюється в апараті псевдозрідженого шару, з використанням суспензії, що складається з етилцелюлози, ацетилтрибутилцитрату і тальку.

Покритими міні-гранулами наповнюють капсули за присутності стеарату магнію.

Даний винахід також стосується застосування фармацевтичних композицій згідно з винаходом для профілактичного лікування стенокардії, в курсі лікування хоріоретинальних розладів, а також для лікування запаморочення судинного походження.

Нижченаведені приклади ілюструють, але не обмежують, даний винахід.

Приклад 1: Фармацевтична композиція для капсули, яка містить 80 мг триметазидину

Міні-гранули триметазидину покриті плівкою, що містить 6,5 % етилцелюлози.

Фіг. 1 ілюструє структуру і склад фармацевтичної композиції, описаної нижче.

Таблица 1

| Сполуки | Кількість (мг) |
|--------------------------------------|----------------|
| Міні-гранули з активним інгредієнтом | |
| Триметазидину дигідрохлорид | 80,00 |
| Нейтральні міні-гранули | 36,677 |
| Гідроксипропілметилцелюлоза | 6,40 |
| Покриття (6,5 % ЕЦ) | |
| Ацетилтрибутилцитрат | 1,20 |
| Етилцелюлоза | 8,00 |
| Тальк | 12,00 |
| Капсула | |
| Покриті міні-гранули | 144,277 |
| Стеарат магнію | 0,434 |

Приклад 2: Макроскопічний вигляд міні-гранул

Було знайдено, що в промислових масштабах за відсутності анти-агломеранту у зовнішній фазі фармацевтичної композиції, спостерігаються неправильні міні-гранули (див. Фіг. 2), численні тріщини у покритті міні-гранул і навіть злиття між міні-гранулами. Ці дефекти покриття спричиняють серйозні зміни кінетики розчинення *in vitro*, особливо профілів прискорення розчинення.

За наявності надлишку анти-агломеранту міні-гранули, одержані в промислових масштабах, мають неправильну і пластівчасту поверхню (див. Фіг. 2) у зв'язку з наявністю надлишку тальку, що прилипає до поверхні міні-гранул. Ці міні-гранули мають кінетику розчинення, яка є значно прискореною, і навіть кінетику негайного вивільнення.

Приклад 3: Порівняння кінетики розчинення в залежності від відсоткового вмісту етилцелюлози в покритті

Таблиця 2

| | | | | | |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Партія | E110055 | E110118 | E110120 | E110121 | E110124 |
| ЕЦ % | 6,5 | 10 | 4,5 | 9 | 5 |
| Співвідношення покриття, % | 14,7 | 20,9 | 10,7 | 19,3 | 11,7 |
| Композиція | | | | | |
| Триметазидин | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Нейтральні ядра | 36,677 | 36,677 | 36,677 | 36,677 | 36,677 |
| ГМПЦ | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 |
| Етилцелюлоза | 8 | 12,3 | 5,5 | 11,1 | 6,2 |
| Ацетилтрибутилцитрат | 1,2 | 1,8 | 0,8 | 1,7 | 0,9 |
| Тальк | 12 | 18,5 | 8,3 | 16,7 | 9,3 |
| Мд стеарат | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |
| Загальна маса | 144,711 | 156 | 138 | 152,9 | 139,8 |
| Розчинення | | | | | |
| 4 год. | 20,9 | 2,1 | 46,3 | 4,9 | 36,6 |
| 8 год. | 48,5 | 26,9 | 69,1 | 31,7 | 62,9 |
| 12 год. | 62,0 | 44,1 | 80 | 48,1 | 75,7 |
| 16 год. | 72,6 | 54,5 | 86,5 | 58,3 | 83,4 |
| 24 год. | 86,3 | 67,8 | 93,2 | 71,1 | 91,6 |

Необхідно зазначити, що співвідношення покриття було розраховане наступним чином: маса зовнішньої фази/загальна маса. Крім того, вищенаведені профілі розчинення були отримані, починаючи з міні-гранул, які не були розподілені в капсулах. Профілі розчинення партій у промислових масштабах (міні-гранули, інкапсульовані в капсули) уповільнюються на 4, 3, 2 і 1 % в позначках часу 4, 8, 12 і 16 годин, відповідно, порівняно з профілями розчинення, описаними вище (не заповнені).

Кінетика розчинення фармацевтичних композицій E110118 (ЕЦ 10 %), E110120 (ЕЦ 4,5 %), E110121 (ЕЦ 9 %), і E110124 (ЕЦ 5 %) (див. Фігуру 4) *in vitro* порівнювали з кінетикою вивільнення *in vitro* стандартної фармацевтичної композиції E110055 (ЕЦ 6,5 %). Профілі розчинення порівнюють за допомогою коефіцієнта подібності (f_2).

Кінетика розчинення композицій E110118 (ЕЦ 10 %) і E110121 (ЕЦ 9 %), з одного боку, і E110120 (ЕЦ 4,5 %) і E110124 (ЕЦ 5 %), з іншого боку, не є подібною до кінетики розчинення стандартної фармацевтичної композиції E110055 (ЕЦ 6,5 %). Як наслідок, відсотковий вміст сповільнювача у фармацевтичній композиції є, з одного боку, точно нижчим ніж 9 % і, з іншого боку, точно вищим ніж 5 %.

Два профілі розчинення вважаються подібними, коли значення (f_2) є більшим або дорівнює 50. Розрахунок коефіцієнта подібності (f_2) рекомендовано директивами ЕМА (Європейське агентство з лікарських препаратів) і FDA (Управління з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами США) для порівняння двох профілів розчинення і можливості вирішити, чи є зазначені профілі розчинення подібними. Коефіцієнт подібності (f_2) має наступну формулу:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right],$$

де f_2 є коефіцієнтом подібності, n є кількістю нормованих позначок, $R(t)$ є середнім відсотковим вмістом розчиненого активного інгредієнта із стандартної фармацевтичної композиції E110055 і $T(t)$ є середнім відсотковим вмістом розчиненого активного інгредієнта із фармацевтичної композиції E110118 (ЕЦ 10 %), E110120 (ЕЦ 4,5 %), E110121 (ЕЦ 9 %), і E110124 (ЕЦ 5 %). Нормовані позначки знаходяться щонайменше в $t = 8$ годин, $t = 12$ годин і $t = 16$ годин.

Оцінені міні-гранули, якими заповнюють капсули, мають різні композиції; ці композиції варіюють особливо в залежності від кількості етилцелюлози і анти-агломеранту.

Спостережувані профілі розчинення in vitro фармацевтичних композицій E110118 (ЕЦ 10 %), E110120 (ЕЦ 4,5 %), E110121 (ЕЦ 9 %), і E110124 (ЕЦ 5 %) (див. Фіг. 3) були змодельовані із застосуванням закону Вейбулла до кожної з них (див. Фіг. 4). Закон Вейбулла створює особливо значущу апроксимацію, яка надає можливість передбачити безперервні профілі розчинення in vitro із спостережуваних профілів розчинення in vitro.

Кореляція vitro-vivo, що дорівнює 1, була запропонована як гіпотеза; отже, профілі фракцій, що поглинаються in vivo (див. Фіг. 4), в точності відповідають змодельованим in vitro профілям розчинення. Крок згортання потім проводиться для того, щоб передбачити фармакокінетичні профілі різних фармацевтичних композицій. Крок згортання (функція $C_p(t)$) визначено як наступний: $C_p(t) = I(t) * P(t)$

де $I(t)$ є функцією входу і $P(t)$ є функцією розташування.

Функція входу являє собою фракції, що поглинаються in vivo в залежності від часу, а функція розташування є поліекспоненціальним рівнянням фармакокінетики фармацевтичної композиції для пролонгованого вивільнення триметазидину, що отримано в дослідженні SKH-6790-005-FRA. Передбачені середні фармакокінетичні профілі продемонстровано на Фіг. 5.

Починаючи з зазначених профілів у плазмі, одержаних шляхом згортання, були розраховані фармакокінетичні параметри AUC і C_{max} , де AUC являє собою вплив лікарського засобу, а C_{max} - максимальну концентрацію.

Таблиця

| | AUC (нг. год./мл) | C_{max} (нг/мл) |
|---------|-------------------|-------------------|
| E110124 | 1620 | 83,6 |
| E110120 | 1678 | 85,6 |
| E110055 | 1776 | 67,8 |
| E110121 | 1501 | 57,0 |
| E110118 | 1418 | 54,2 |

AUC фармацевтичної композиції E110055 (ЕЦ 6,5 %) є найвищим серед фармацевтичних композицій, оцінених вище, і вплив триметазидину на пацієнта є суттєво покращеним.

Крім того, фармакокінетичні профілі надають можливість вимірювання періоду часу ефективного міокардіального захисту пролікованого пацієнта або часу, протягом якого зазначений пацієнт захищений терапевтично ефективною концентрацією в плазмі крові (40 мкг/л). Цей час терапевтичного захисту становить щонайменше 22 години для композиції E110155 (ЕЦ 6,5 %), тоді як він дорівнює лише 16 годин для композиції E110118 (ЕЦ 10 %). Час терапевтичного захисту покращується, навіть коли відсотковий вміст сповільнювача, який є відповідальним за пролонговане вивільнення в терапевтичній композиції, знижується з 10 до 6,5 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для пролонгованого вивільнення триметазидину, в якій:

- внутрішня фаза містить триметазидин, що нанесений на ядро;
- зовнішній шар містить етилцелюлозу, тальк і ацетилтрибутилцитрат, де відсотковий вміст етилцелюлози становить від 5,5 до 8 % від загальної маси внутрішньої фази, відсотковий вміст тальку знаходиться в діапазоні між 100 і 200 % від маси етилцелюлози та відсотковий вміст ацетилтрибутилцитрату становить від 5 до 30 % від маси етилцелюлози.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що внутрішня фаза містить зв'язувальну речовину.

3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальну речовину вибирають з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, мальтодекстрину, полівінілпіролідону та/або мікрокристалічної целюлози.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що ядро складається з цукрози, цукрози і крохмалю або з мікрокристалічної целюлози.

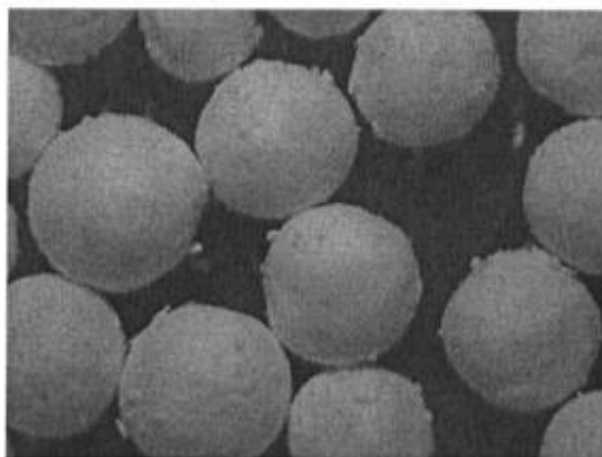
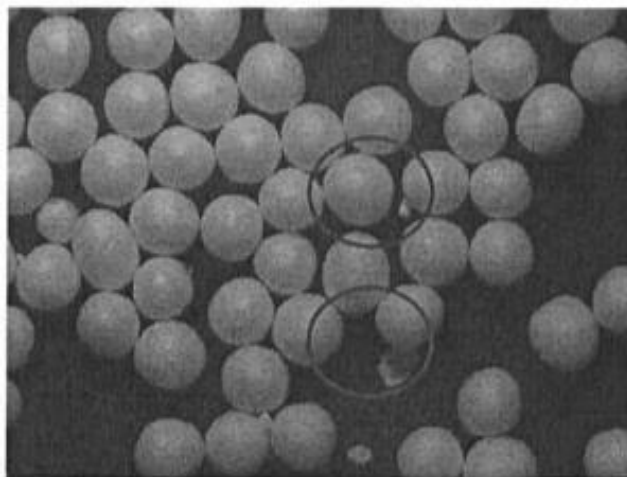
5. Композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що внутрішня фаза містить:

- від 15 до 40 % нейтрального ядра від загальної маси композиції;
- від 35 до 70 % триметазидину від загальної маси композиції;
- від 1 до 15 % гідроксипропілметилцелюлози від загальної маси композиції.

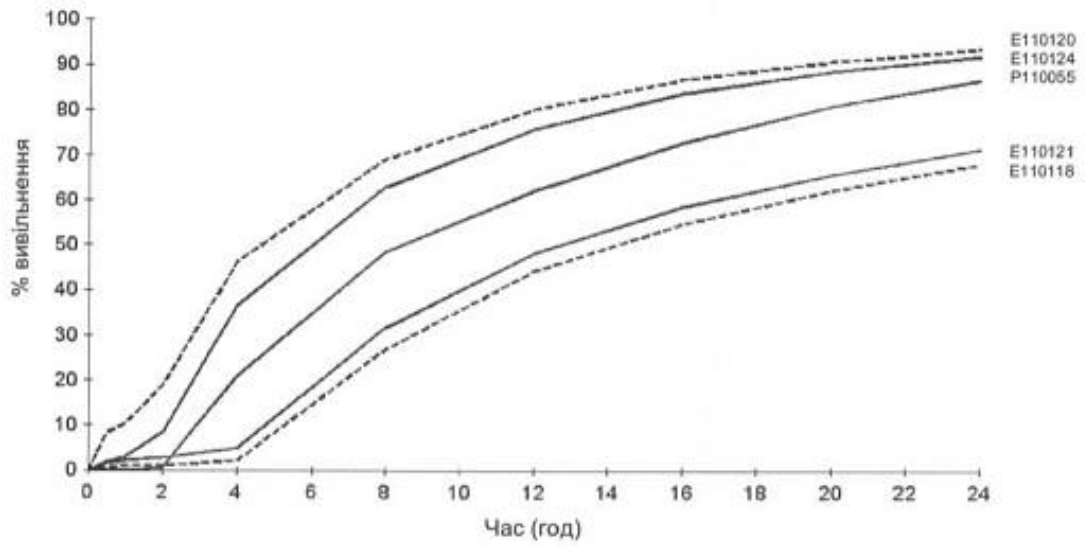
6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що триметазидин знаходиться у формі дигідрохлориду.
7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду.
- 5 8. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду, 36,677 мг нейтральних міні-гранул, 6,40 мг гідроксипропілметилцелюлози, 1,2 мг ацетилтрибутилцитрату, 8 мг етилцелюлози і 12 мг тальку.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що рівень розчинення композиції *in vitro* становить від 8 до 28 % триметазидину, що вивільнився протягом 4 годин, і від 37 до 57 % триметазидину, що вивільнився протягом 8 годин, і більше ніж 75 % триметазидину, що вивільнився протягом 24 годин, і його вибирають так, щоб терапевтично ефективна концентрація триметазидину в плазмі, одержана *in vivo*, тривала понад 24 години після введення фармацевтичної композиції.
- 10 10. Спосіб виробництва композиції за будь-яким із пп. 1-9, який включає наступні етапи:
- 15 а) покриття нейтральних ядер триметазидином і зв'язувальною речовиною;
- б) покриття одержаних на етапі а) міні-гранул етилцелюлозою, ацетилтрибутилцитратом і тальком;
- в) завантаження покритих міні-гранул, одержаних на етапі б) і змащених.
- 20 11. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-9 у виробництві лікарських засобів для профілактичного лікування стенокардії, в ході хоріоретинальних розладів, а також для лікування запаморочення судинного походження.



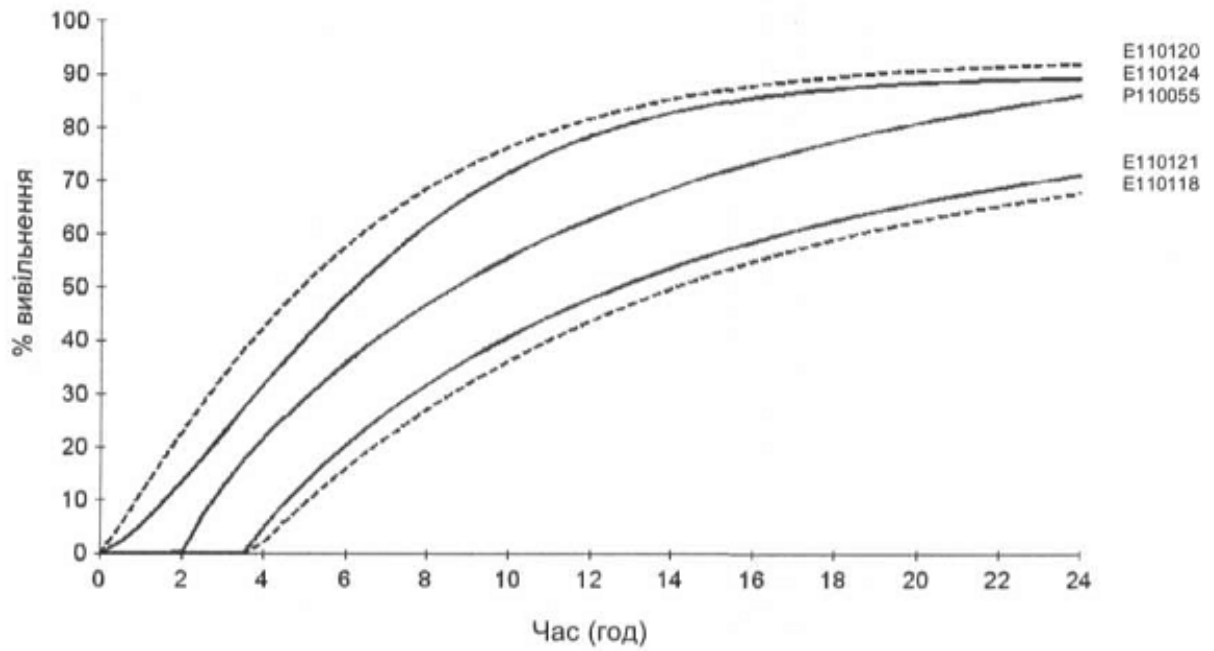
Фіг. 1
Структура і склад фармацевтичних композицій



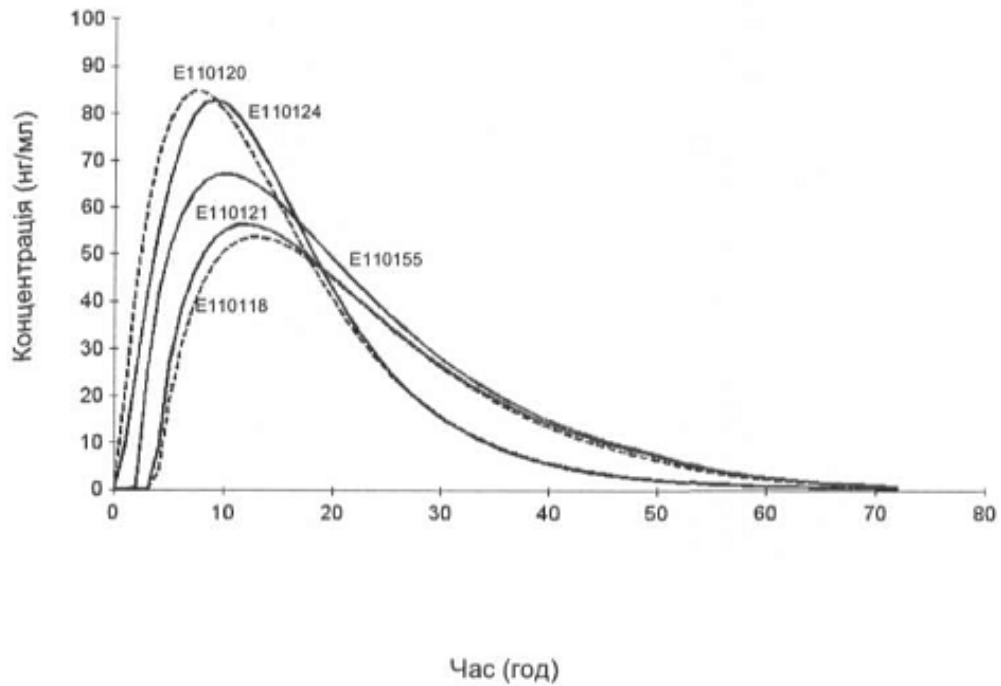
Фіг. 2
Порівняльний вигляд мінігранул без
анти-агломеранту (зверху) і з надлишком
анти-агломеранту (знизу)



Фіг. 3
In vitro профілі розчинення



Фіг. 4
Змодельовані профілі розчинення in vitro = профілі фракцій, що поглинаються in vivo



Фіг. 5

Прогнозовані концентрації в плазмі, одержані шляхом згортання

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601