



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119855** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 05150	(72) Винахідник(и): Нойманн Хайке (DE), Бенке Клаус (DE), Формелль Міхаель (DE), Вінтер Габрієль (DE)
(22) Дата подання заявки: 13.10.2014	(73) Власник(и): БАЙЕР ФАРМА АКЦІЄНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.08.2019	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13189145.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012/065967 A1, 24.05.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.10.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.07.2016, Бюл.№ 13	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2019, Бюл.№ 16	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2014/071855, 13.10.2014	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ЯКІ МІСТЯТЬ 1-[6-(МОРФОЛІН-4-ІЛ)ПІРИМІДИН-4-ІЛ]-4-(1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ІЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-5-ОЛАТ НАТРІЮ

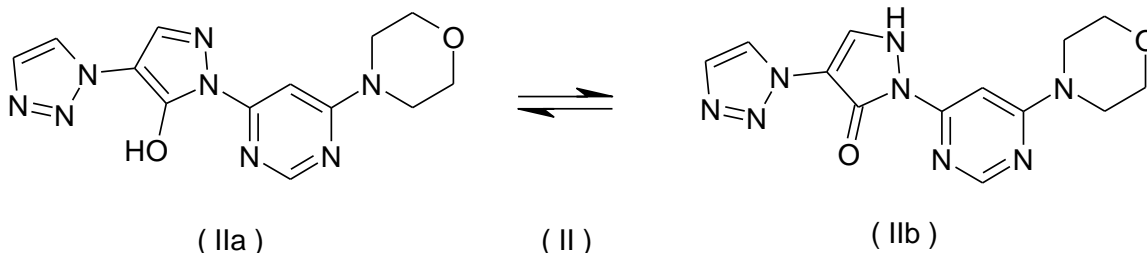
(57) Реферат:

Винахід стосується твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення, яка містить 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-1Н-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)) та прийнятні допоміжні речовини, причому
(a) вона не містить допоміжних речовин, які мають двовалентні і/або тривалентні катіони,
(b) вона не містить лактози,
(c) концентрація активного інгредієнта (I) становить ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, і
(d), якщо лікарська форма має плівкове покриття, то зазначене плівкове покриття не містить поліетиленгліколю.

UA 119855 C2

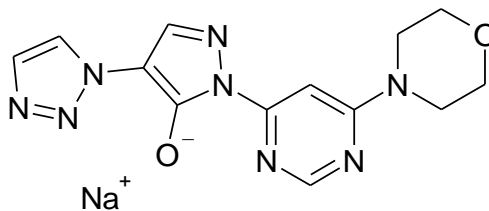
Даний винахід стосується твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального введення, що містять 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), які відрізняються тим, що активний інгредієнт (I) вивільняється, а також способів їх одержання, їх застосування як лікарських засобів, а також їх застосування для профілактики, вторинної профілактики або лікування порушень, зокрема, серцево-судинних порушень, серцевої недостатності, анемії, хронічних ниркових порушень і ниркової недостатності.

Сполука формули (II), 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-ол (єнольної форми; формула (IIa)) або 2-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он (кету форми; формула (IIb)), відома з WO 2008/067871.



Сполука формули (II) діє як інгібітор HIF проліл-4-гідроксилази і, внаслідок цього специфічного механізму дії, викликає, після парентерального або перорального введення, індукцію *in vivo* HIF генів-мішеней, таких як еритропоєтин, і таким чином ініціює біологічні процеси, такі як еритропоез.

Активний інгредієнт (I), 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію,



Активний інгредієнт (I)

являє собою сіль натрію сполуки формули (II) і показує значно більш високу стійкість по відношенню до поглинання або вивільнення води при різних умовах атмосферної вологості. 1-[6-(Морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)) відомо з WO 2012/065967. Коли активний інгредієнт (I), обговорюють нижче, він означає кристалічну модифікацію I 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олату натрію (I).

Відповідно, для розробки твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення використовують 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), який не має гігроскопічності.

У випадку хвороб, що потребують лікування протягом тривалого періоду часу, або у випадку довгострокової профілактики хвороб, бажано підтримувати настільки низьку частоту прийому лікарських засобів, наскільки це можливо, і розмір таблетки має бути якомога меншим. Це не тільки більш зручно для пацієнта, а й також підвищує надійність лікування за рахунок зменшення недоліків нерегулярного прийому (покращення дотримання режиму прийому). З метою підвищення дотримання режиму прийому, особливо у літніх пацієнтів, таблетки повинні бути якомога менше, тобто мати високу концентрацію активного інгредієнта, зокрема, відносно більш високе дозування.

В процесі розробки було встановлено, що збільшення концентрації активного інгредієнта (I) в таблетках погіршило швидкість вивільнення активного інгредієнта (I) з таблеток, хоча таблетки одержують стандартними способами, відомими спеціалістам в даній галузі.

Метою розробки була ідентифікація твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального введення, що містить 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)) при високій концентрації активного інгредієнта, щоб одержати, таблетки, наприклад, максимально маленького розміру, зокрема при високих концентраціях активних інгредієнтів.

Неочікувано, але допоміжні речовини фармацевтичних лікарських форм значно впливають на вивільнення безпосередньо після одержання таблеток, незважаючи на хорошу розчинність в воді активного інгредієнта (I). Заміна солей активного інгредієнта (I) на погано розчинні сольові форми у звичайних складах в твердому стані мали наслідком те, що результати вивільнення відхилялися безпосередньо після одержання таблеток і після стрес-тесту таблеток.

Неочікувано виявилось, що застосування лактози як допоміжної речовини не підходить, наприклад, для ядер таблеток.

Крім того, активний інгредієнт (I), при високих концентраціях активних інгредієнтів, показує фізичну несумісність з поліетиленгліколем, який використовується в плівковому покритті.

За допомогою даного винаходу, забезпечення стійкої фармацевтичної лікарської форми можливе, коли вона з одного боку містить достатню кількість активного інгредієнта (I) для його фармацевтичного ефекту і з іншого боку забезпечує швидке вивільнення активного інгредієнта (I).

Під час розробки складу, були прийняті до уваги фізико-хімічні характеристики, в поєднанні з конкретними біологічними властивостями активного інгредієнта (I). До фізико-хімічних характеристик відносять, наприклад, заміну солей активного інгредієнта (I) [= сіль натрію] на його погано розчинні солі.

Було виявлено, що активний інгредієнт (I) має тенденцію до утворення погано розчинних солей в присутності двовалентних і тривалентних катіонів, розчинність яких складає лише 1/100 або 1/10 000 розчинності натрієвої солі.

Розчинність різних активних солей - інгредієнтів сполуки формули (II):

Сіль	Розчинність в воді при 25 °C [мг/100мл]
сіль натрію (активний інгредієнт (I))	2625
сіль магнію	4
сіль заліза (II)	0.2
сіль кальцію	27
сіль заліза(III)	19
сіль алюмінію	6

Це призводить до того, що заміна солей активного інгредієнта (I) в твердому стані значно погіршує результати вивільнення активного інгредієнта (I) після зберігання, наприклад, таблеток. Це погіршення особливо проявляється при високих концентраціях активного інгредієнта.

При розробці твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального введення потрібно запобігти заміні солей активного інгредієнта (I), що містять активний інгредієнт (I).

У контексті даного винаходу, концентрацію активного інгредієнта (I) визначають за допомогою активного інгредієнта (I) (сіль натрію).

Доза таблетки, яка дорівнює 100 мг, тобто 100 мг сполуки формули (II), відповідає 107 мг активного інгредієнта (I) (сіль натрію).

У контексті даного винаходу, висока концентрація активного інгредієнта означає концентрацію активного інгредієнта (I) ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу.

Даний винахід забезпечує тверді фармацевтичні лікарські форми для перорального введення, що містять 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), який відрізняється тим, що

(а) концентрація допоміжних речовин, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони становить ≤ 0.1 % у перерахунку на загальну масу складу,

(b) концентрація лактози становить ≤ 10 % у перерахунку на загальну масу складу,

(с) концентрація активного інгредієнта (I) становить ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, і

(d), якщо лікарська форма має плівкове покриття, зазначене плівкове покриття не містить поліетиленгліколь.

У контексті даного винаходу, допоміжні речовини являють собою зв'язуючі речовини, наповнювачі та сухі зв'язуючі речовини, промотори дезінтеграції і змашувальні речовини.

Допоміжна речовина, що має двовалентні і/або тривалентні катіони, являє собою наприклад, стеарат магнію.

У контексті даного винаходу, принаймні, один наповнювач і, принаймні одна змащувальна речовина присутні в твердих фармацевтичних лікарських формах для перорального введення як допоміжні речовини.

Плівкове покриття включає покриття і/або плівкоутворюючі агенти і/або барвники/пігменти. Ці складові частини плівкового покриття можуть необов'язково містити двовалентні і/або тривалентні катіони.

Барвники/пігменти, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони, являють собою, наприклад, діоксид титану і оксид заліза.

У контексті даного винаходу, таблетки скомпоновані з ядра таблетки і ядро таблетки необов'язково має плівкове покриття. Ядро таблетки містить активний інгредієнт (I), принаймні один наповнювач, і принаймні одну змащувальну речовину і, необов'язково, інші допоміжні речовини. Таблетки переважно мають плівкове покриття.

Таблетки переважно мають плівкове покриття, яке не містить поліетиленгліколь.

Відповідно до винаходу, тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення, переважно, містить, наприклад, гранули, тверді желатинові капсули, наповнені гранулами, саше або таблетки; перевагу надають таблеткам. Особливу перевагу надають таблеткам із швидким вивільненням активного інгредієнта (I).

У контексті даного винаходу, таблетки із швидким вивільненням, зокрема, являють собою, ті, які вивільнили принаймні 85 % активного інгредієнта (I) на тестовий зразок в середовище вивільнення після 30 хвилин, з 6 тестових зразків, відповідно до методу вивільнення Європейської фармакопеї із використанням пристрою 2 (мішалка). Швидкість обертання мішалки становить 50 об/хв (обертів в хвилину) в середовище вивільнення, що складається з 900 мл 0.1 н. соляної кислоти. Цей метод використовується для таблеток із швидким вивільненням, в яких таблетована доза становить ≤ 100 мг (що відповідає 107 мг активного інгредієнта (I) (сіль натрію)) для того, щоб забезпечити умови осідання в середовищі вивільнення. Умови осідання слід розуміти як потрібний об'єм середовища вивільнення, якого було б достатньо для приготування насиченого розчину активного інгредієнта у кількості, що міститься в таблетці.

Особливу перевагу надають таким таблеткам із швидким вивільненням, які вивільнили принаймні 85 % активного інгредієнта (I) на тестовий зразок в середовище вивільнення після 30 хвилин, з 6 тестових зразків, відповідно до методу вивільнення Європейської фармакопеї із використанням пристрою 2 (мішалка), з наступним зберіганням відкритими протягом 1 місяця при 40 °C і 75 % відносної вологості.

Даний винахід забезпечує тверді фармацевтичні лікарські форми для перорального введення, що містять 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), який відрізняється тим, що

(а) концентрація допоміжних речовин, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони становить ≤ 0.1 % у перерахунку на загальну масу складу,

(b) концентрація лактози становить ≤ 10 % у перерахунку на загальну масу складу,

(c) концентрація активного інгредієнта (I) становить ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу,

(d), якщо лікарська форма має плівкове покриття, зазначене плівкове покриття не містить поліетиленгліколь, і

(e) активний інгредієнт (I) швидко вивільняється.

Даний винахід забезпечує тверді фармацевтичні лікарські форми для перорального введення, що містять 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), який відрізняється тим, що

(а) концентрація допоміжних речовин, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони становить ≤ 0.1 % у перерахунку на загальну масу складу,

(b) концентрація лактози становить ≤ 10 % у перерахунку на загальну масу складу,

(c) концентрація активного інгредієнта (I) становить ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу,

(d), якщо лікарська форма має плівкове покриття, зазначене плівкове покриття не містить поліетиленгліколь, і

(e) активний інгредієнт (I) швидко вивільняється,

де, принаймні, 85 % активного інгредієнта (I) вивільняється на тестовий зразок в середовище вивільнення після 30 хвилин, з 6 тестових зразків, які стосуються фармацевтичної лікарської форми, відповідно до методу вивільнення Європейської фармакопеї із використанням пристрою 2 (мішалка).

Активний інгредієнт (I) присутній в кристалічній модифікації, в якій активний інгредієнт (I)

одержують в препараті способом, описаним у відповідності з WO 2012/065967 в прикладі 1, і згадується як модифікація I в контексті даного винаходу.

Активний інгредієнт (I) присутній в фармацевтичній лікарській формі відповідно до винаходу, в кристалічній формі. В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу, кристалічний активний інгредієнт (I) використовують в мікронізованій формі кристалічної модифікації I. В цьому випадку активний інгредієнт (I) переважно має середній розмір частинок X_{50} (частка 50 %) менш ніж 10 мкм, зокрема від 1 до 8 мкм, і також X_{90} значення (90 % частка) менше ніж 20 мкм.

Активний інгредієнт (I) присутній в фармацевтичній лікарській формі відповідно до винаходу в концентрації ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, переважно в концентрації від 10 до 50 % у перерахунку на загальну масу складу, зокрема, переважно в концентрації від 10 до 40 % у перерахунку на загальну масу складу, особливо переважно в концентрації від 15 до 30 % у перерахунку на загальну масу складу.

Лактоза присутня у фармацевтичній лікарській формі відповідно до даного винаходу в концентрації ≤ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, переважно в концентрації від 0 до 5 % у перерахунку на загальну масу складу, особливо переважно лактоза відсутня.

Допоміжні речовини, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони, присутні у фармацевтичній лікарській формі даного винаходу в концентрації, що становить ≤ 0.1 % у перерахунку на загальну масу складу, переважно в концентрації від 0 до 0.05 % у перерахунку на загальну масу складу, особливо кращі допоміжні речовини, які не містять двовалентних і/або тривалентних катіонів.

Даний винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення, що містить 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), концентрація допоміжних речовин, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони, становить ≤ 0.1 % у перерахунку на загальну масу складу, концентрація лактози ≤ 10 % у перерахунку на загальну масу складу і концентрація активного інгредієнта (I) ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, який відрізняється тим, що

(a) спочатку одержують гранулят, що містить активний інгредієнт (I)

(b) і гранулят, необов'язково з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, потім перетворюють на фармацевтичну лікарську форму.

Даний винахід стосується способу одержання твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення, що містить 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), концентрація допоміжних речовин, що мають двовалентні і/або тривалентні катіони, становить ≤ 0.1 % у перерахунку на загальну масу складу, концентрація лактози ≤ 10 % у перерахунку на загальну масу складу і концентрація активного інгредієнта (I) ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, який відрізняється тим, що

(a) спочатку одержують гранулят, що містить активний інгредієнт (I)

(b) і гранулят, необов'язково з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, потім перетворюють в фармацевтичну лікарську форму,

і де, принаймні, 85 % активного інгредієнта (I) вивільняється на тестовий зразок в середовище вивільнення через 30 хвилин, з 6 тестових зразків, що відносяться до фармацевтичної лікарської форми, відповідно до методу вивільнення Європейської фармакопеї із використанням пристрою 2 (мішалка).

Гранулят можна одержати на стадії способу (a) шляхом вологого гранулювання в змішувачі (=гранулювання в змішувачі) або в псевдозрідженому шарі (=гранулювання в псевдозрідженому шарі) або шляхом сухого гранулювання за допомогою роликового ущільнення; вологе гранулювання найбільш прийнятне як гранулювання з псевдозрідженим шаром.

В процесі вологого гранулювання, активний інгредієнт (I) може бути або завантажений у вигляді твердої речовини в премікс (початкова загрузка) або він може бути суспендований в гранулюючій рідині, або він може бути включений частково в початкову загрузку, а інша частина в гранулюючу рідину. Активний інгредієнт (I) переважно завантажують в премікс (початкова загрузка).

Гранулююча рідина, яку використовують відповідно до даного винаходу, містить розчинник і гідрофільну зв'язуючу речовину. Гідрофільну зв'язуючу речовину у даному випадку диспергують в гранулюючій рідині або переважно розчиняють в ній.

Органічні розчинники, такі як етанол або ацетон, або вода, або їх суміші, можна використовувати як розчинник для гранулюючої рідини. Розчинник, який використовують, переважно являє собою воду.

Гідрофільні зв'язуючі речовини, які використовують, являють собою фармацевтично прийнятні гідрофільні добавки, переважно ті, які розчиняються в розчиннику гранулюючої рідини. Перевагу у даному випадку надають використанню гідрофільних полімерів, таких як гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза (HPC), низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC), гідроксипропілцелюлоза LF, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, співполімери вінілпіролідон-вінілацетат (наприклад, Kollidon® VA64, BASF), желатин, гуарова камедь, частково гідролізований крохмаль, альгірати або ксантан. Перевагу надають використанню гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) як гідрофільної зв'язуючої речовини.

Гідрофільна зв'язуюча речовина присутня в цьому випадку в концентрації від 1 до 12 % (у перерахунку на загальну масу фармацевтичної лікарської форми), переважно від 1 до 6 %.

У преміксі (початкова загрузка) вологого гранулювання, присутні інші фармацевтично прийнятні добавки, такі як наповнювачі, сухі зв'язуючі речовини і промотори дезінтеграції (дезінтегратори).

Наповнювачі та сухі зв'язуючі речовини являють собою, наприклад, порошок целюлози, мікрокристалічну целюлозу, силікатовану мікрокристалічну целюлозу, маніт, мальтит, сорбіт та ксиліт, переважно мікрокристалічну целюлозу або маніт або суміш мікрокристалічної целюлози і маніту.

Промотори дезінтеграції (дезінтегратори) являють собою, наприклад, карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу (зшиту карбоксиметилцелюлозу), кросповідон (зшитий полівінілпіролідон), низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC), натрій-карбоксиметилкрохмаль, натрій-гліколят картопляного крохмалю, частково гідролізований крохмаль, пшеничний крохмаль, маїсовий крохмаль, рисовий крохмаль і картопляний крохмаль.

Гранулят, одержаний на стадії способу (а) потім перетворюють у фармацевтичну лікарську форму відповідно до винаходу на стадії способу (b).

Стадія способу (b) включає в себе, наприклад, таблетування, заповнення в капсули, переважно тверді желатинові капсули, або заповнення у саше, в кожному конкретному випадку згідно зі звичайними способами, добре відомими спеціалістам в цій галузі техніки, при необхідності з додаванням інших фармацевтично прийнятних добавок.

Приклади фармацевтично прийнятних добавок являють собою, наприклад, змащувальні речовини, ковзні речовини, регулятори витрати і промотори дезінтеграції (дезінтегратори).

Змащувальні речовини, ковзні речовини і регулятори витрати, наприклад, фумарова кислота, стеаринова кислота, стеарилфумарат натрію, високомолекулярні жирні спирти, крохмалі (пшениця, рис, маїс або картопляний крохмаль), тальк, високодисперсний (колоїдний) діоксид кремнію і гліцерилдистеарат, переважно стеарилфумарат натрію або гліцерилдистеарат, особливо переважно стеарилфумарат натрію.

Промотори дезінтеграції (дезінтегратори) являють собою, наприклад, карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу (зшиту карбоксиметилцелюлозу), кросповідон (зшитий полівінілпіролідон), низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (L-HPC), натрій-карбоксиметилкрохмаль, частково гідролізований крохмаль, пшеничний крохмаль, маїсовий крохмаль, рисовий крохмаль і картопляний крохмаль.

Гранули або таблетки, відповідно до винаходу необов'язково покривають на наступній стадії з використанням стандартних умов, відомих спеціалістам в даній галузі. Покриття здійснюють шляхом додавання звичайного покриття і плівкоутворюючих агентів, які відомі спеціалістам в даній галузі, таких як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза 5cP або 15 cP), полівінілпіролідон, співполімери вінілпіролідон-вінілацетат (наприклад, Kollidon® VA64, BASF), шелак, гліцерилтриацетат, триетилцитрат, тальк і/або барвники/пігменти, такі як діоксид титану, оксиди заліза, індигодин або придатні кольорові лаки.

Вологе гранулювання описано в:

1) W.A. Ritschel, A. Bauer-Brandl, "Die Tablette" (Tablets), Editio Cantor Verlag, 2-е видання, 2002, стор. 268-314.

2) K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie" (Textbook of pharmaceutical technology), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6-те видання, 1999, стор. 305-313.

Активний інгредієнт (I) і допоміжні речовини також можуть бути змішані і таблетовані безпосередньо (пряме таблетування).

Таблетування краще проводять з попередньо одержаного грануляту.

Крім того, було неочікувано виявлено, в контексті розробки таблетки, що вплив світла на активний інгредієнт (I) або ядра таблеток приводить до коричневого забарвлення. Таким чином, покриття лікарської форми є вигідним для належного захисту від світла.

Даний винахід також стосується лікарських засобів, що містять тверду фармацевтичну лікарську форму для перорального введення відповідно до даного винаходу, яка містить активний інгредієнт (I).

Даний винахід додатково стосується застосування твердих фармацевтичних лікарських форм, призначених для перорального введення відповідно до даного винаходу, що містить активний інгредієнт (I), для одержання лікарського засобу для профілактики, вторинної профілактики і/або лікування порушень, зокрема, серцево-судинних порушень, серцевої недостатності, анемії, хронічних ниркових порушень і ниркової недостатності.

Даний винахід додатково стосується застосування твердих фармацевтичних лікарських форм для перорального введення відповідно до даного винаходу, що містить активний інгредієнт (I) для профілактики, вторинної профілактики і/або лікування порушень, зокрема, серцево-судинних порушень, серцевої недостатності, анемії, хронічних ниркових порушень і ниркової недостатності.

Даний винахід додатково стосується застосування 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олату натрію (I) для одержання твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення відповідно до даного винаходу.

Даний винахід також стосується способу для профілактики, вторинної профілактики і/або лікування серцево-судинних порушень, серцевої недостатності, анемії, хронічних ниркових порушень і ниркової недостатності шляхом введення твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення відповідно до даного винаходу, що містить активний інгредієнт (I).

Нижче винахід докладно проілюстрований за допомогою кращих робочих прикладів; проте, даний винахід не обмежується цими прикладами. Якщо не вказано інше, всі кількості відносяться до їх масових відсотків.

Експериментальна частина

1. Метод вивільнення

Відповідно до Європейської Фармакопеї, 6-е видання, редакція 2008, лікарську форму тестували з пристроєм 2 (мішалка). Швидкість обертання мішалки 50 rpm (обертів в хвилину) в 900 мл 0.1 н. соляної кислоти. Критерій вивільнення вважали виконаним, якщо всі 6 тестових зразків вивільнили принаймні 85 % активного інгредієнта (I) в середовище вивільнення після періоду дослідження у 30 хвилин. Цей метод використовується для таблеток із швидким вивільненням, в яких таблетована доза становить ≤ 100 мг (що відповідає 107 мг активного інгредієнта (I) (сіль натрію)) для того, щоб забезпечити умови осідання в середовищі вивільнення. Умови осідання слід розуміти як потрібний об'єм середовища вивільнення, якого було б достатньо для приготування насиченого розчину активного інгредієнта у кількості, що міститься в таблетці.

2. Визначення опору руйнуванню

Відповідно до Європейської Фармакопеї, 6-е видання, редакція 2008, вимірювали силу, необхідну для руйнування таблетки під тиском. Вимірювальний прилад складається з двох губок звернених одна до одної. Одна з губок рухається над іншою. Губкові поверхні є плоскими і більшими, ніж зони контакту для таблетки, а також розташовані перпендикулярно по відношенню до напрямку руху. Прилад відкалібрований за допомогою системи, що має точність близько 1 Ньютона. Таблетку поміщали між губками, в яких, у разі необхідності, враховували форму, розділювальну борозну і тиснення. Для кожного вимірювання, таблетку орієнтували таким же чином, по відношенню до напрямку сили. Тест проводили на 10 таблетках. Перед кожним тестом потрібно видаляти фрагменти таблеток.

3. Метод одержання грануляту шляхом гранулювання з псевдозрідженням шаром

Приклади 6-1, 6-2, 6-8, 6-9 і 6-10

Зв'язуючу речовину розчиняли у воді і активний інгредієнт (I) суспендували в цьому розчині. В ході гранулювання в псевдозрідженному шарі, цю суспензію розбризкували як гранулюючу рідину на початкову загрузку, яка складається з наповнювачів, необов'язково, лактози і 50 % промотора дезінтеграції. Після сушіння і просіювання (розмір комірок 0,8 мм) одержували гранули, додавали інші 50 % промотора дезінтеграції і змащувального матеріалу, який, необов'язково, також являє собою стеарат магнію і змішували. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток. Таблетки потім покривали пігментами, які суспендували у водному розчині, що містить покриття і плівкоутворюючі агенти, і необов'язково поліетиленгліколь.

Приклад 6-3:

Зв'язуючу речовину розчиняли у воді і активний інгредієнт (I) суспендували в цьому розчині. В ході гранулювання в псевдозрідженому шарі, цю суспензію розбризкували як гранулюючу рідину на початкову загрузку, що складається з наповнювачів, лактози і промоторів дезінтеграції. Після сушіння і просіювання (розмір комірок 0,8 мм) одержували гранули, додавали змащувальний матеріал і змішували. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток.

Приклади 6-4 і 6-5

Зв'язуючу речовину розчиняли у воді. В ході гранулювання в псевдозрідженому шарі, цей розчин зв'язуючої речовини розбризкували як гранулюючу рідину на початкову загрузку, що містить активний інгредієнт (I) і наповнювачі і необов'язково лактозу. Після сушіння і просіювання (розмір комірок 0.8 мм) одержували гранули, додавали промотор дезінтеграції і стеарат магнію і змішували. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток.

Приклади 6-6 і 6-7

Зв'язуючу речовину розчиняли у воді і 50 % активного інгредієнта (I) суспендували в цьому розчині. В ході гранулювання в псевдозрідженому шарі, цю суспензію розбризкували як гранулюючу рідину на початкову загрузку, що складається з 50 % активного інгредієнта (I) і наповнювачів, і 50 % промотора дезінтеграції. Після сушіння і просіювання (розмір комірок 0,8 мм) одержували гранули, додавали інші 50 % промотора дезінтеграції і стеарату магнію і змішували. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток. Таблетки потім покривали пігментами, які суспендували у водному розчині, що містить покриття і плівкоутворюючі агенти і поліетиленгліколь.

Приклади 6-11, 6-12, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18 і 6-19

Зв'язуючу речовину розчиняли у воді. В ході гранулювання в псевдозрідженому шарі, цей розчин зв'язуючої речовини розбризкували як гранулюючу рідину на початкову загрузку, що складається з активного інгредієнта (I) і наповнювачів, необов'язково лактози і промотора дезінтеграції. Після сушіння і просіювання (розмір комірок 0.8 мм) одержували гранули, додавали змащувальну речовину і змішували. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток. Потім таблетки необов'язково покривали пігментами, які суспендували у водному розчині, що містить покриття і плівкоутворюючі агенти.

Приклад 6-21:

Зв'язуючу речовину розчиняли у воді. В ході гранулювання в псевдозрідженому шарі, цей розчин зв'язуючої речовини розбризкували як гранулюючу рідину на початкову загрузку, що складається з активного інгредієнта (I), наповнювачів і промотора дезінтеграції. Після сушіння і просіювання (розмір комірок 0.8 мм) одержували гранули, спочатку додавали ковзний агент, а потім змащувальну речовину і змішували в двохстадійному процесі. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток. Потім таблетки необов'язково покривали пігментами, які суспендували у водному розчині, що містить покриття і плівкоутворюючі агенти.

4. Метод одержання грануляту шляхом гранулювання в змішувачі

Приклади 6-13 і 6-14

У швидкому змішувачі, змішували активний інгредієнт (I), наповнювачі і прибл. 40 % промотора дезінтеграції (початкова загрузка для грануляту). Одержували 3 %-вий розчин зв'язуючої речовини і додавали як гранулюючу рідину до початкової загрузки для грануляту. Всю суміш рівномірно змішували за допомогою мішалки, яка швидко обертається. Після перемішування вологий гранулят просівали (розмір комірок 2 мм) і сушили. Після просіювання висушеного грануляту (розмір комірок 0.8 мм), останній потім змішували з прибл. 60 % промотора дезінтеграції і стеаратом магнію, який здійснюють у дві окремі стадії змішування. Готовий до пресування гранулят, одержаний таким чином, спресовували з одержанням таблеток.

5. Метод одержання за допомогою роликового ущільнювача

Приклад 6-20:

Активний інгредієнт (I), наповнювач, промотор дезінтеграції і суху зв'язуючу речовину змішували у змішувачі вільного падіння. Порошкоподібну суміш просівали (розмір комірок 1.0 мм) і потім знову змішували у змішувачі вільного падіння. Додавали просіяний високодисперсний діоксид кремнію і рівномірно розподіляли шляхом змішування. Перед останньою стадією змішування, додавали стеарат магнію. Кінцеву суміш одержували за допомогою сухого гранулювання роликовим ущільненням і гранулят потім пресували з одержанням таблеток.

Абревіатури

Гідроксипропілметилцелюлоза 5 сР (HPMC 5сР)	2 %-вий водний розчин HPMC 5сР має в'язкість 5 мПа при 20 °С
Гідроксипропілцелюлоза LF (HPC LF)	5 %-вий водний розчин HPC LF має в'язкість 75-150 мПа при 20 °С
Гідроксипропілметилцелюлоза 3 сР (HPMC 3сР)	2 %-вий водний розчин HPMC 3сР має в'язкість 2.4-3.6 мПа при 20 °С
RC	Радіус кривизни
Ср.	Середнє
RH	Відносна вологість
H	Ньютон

6. Композиції лікарської форми в мг/таблетку

	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	6-6	6-7
Активний інгредієнт (I)	5.35	21.4	32.1	32.1	32.1	53.5	107.0
Зв'язуюча речовина							
Гідроксипропілметилцелюлоза 5сР	2.25	9.0	4.5	4.5	4.5	6.3	12.6
Гідроксипропілцелюлоза LF	---	---	---	---	---	---	---
Гідроксипропілметилцелюлоза 3сР	---	---	---	---	---	---	---
Наповнювачі та сухі зв'язуючі речовини							
Мікрокристалічна целюлоза	25.5	102.0	46.8	42.3	42.0	---	---
Моногідрат лактози	21.5	86.0	31.2	31.2	---	---	---
Маніт	---	---	---	---	31.2	128.0	256.0
Промотор дезінтеграції							
Натрій кроскармелоза	5.0	20.0	4.5	9.0	9.0	17.5	35.0
Змащувальна речовина, ковзний агент, регулятор потоку							
Стеарат магнію	0.4	1.6	0.9	0.9	1.2	4.7	9.4
Стеарилфумарат натрію	---	---	---	---	---	---	---
Гліцерил дистеарат	---	---	---	---	---	---	---
Високо-дисперсний діоксид кремнію	---	---	---	---	---	---	---
Покриття і плівкоутворюючі агенти і барвники/пігменти							
Гідроксипропілметилцелюлоза 5сР	0.88	3.54	---	---	---	2.5	5.0
Поліетиленгліколь 6000	0.18	0.71	---	---	---	---	---
Поліетиленгліколь 3350	---	---	---	---	---	0.5	1.0
Червоний оксид заліза	---	---	---	---	---	---	---
Жовтий оксид заліза	0.10	0.42	---	---	---	0.3	0.6
Тальк	0.18	0.71	---	---	---	0.5	1.0
Диоксид титану	0.41	1.62	---	---	---	1.2	2.4
Загалом	61.75	247.0	120.0	120.0	120.0	215.0	430.0
Формат (мм)	5WR6	9WR15		7WR10		12 × 6 WR5+2	16 × 7 WR7+2
Опір основному перелому (H) [Ср.]	52	90	69	77	73	95	105

5

	6-8	6-9	6-10	6-11	6-12	6-13	6-14
Активний інгредієнт (I)	53.5	53.5	53.5	26.75	80.25	53.5	53.5
Зв'язуюча речовина							
Гідроксипропілметилцелюлоза 5сР	6.3	6.3	6.3	3.75	11.25	5.4	7.5
Гідроксипропілцелюлоза LF	---	---	---	---	---	---	---
Гідроксипропілметилцелюлоза 3сР	---	---	---	---	---	---	---

Наповнювачі та сухі зв'язуючі речовини							
Мікрокристалічна целюлоза	---	---	---	50.0	150.0	115.4	160.3
Моногідрат лактози	---	---	---	---	---	---	---
Маніт	128.0	128.0	128.0	35.75	107.25	---	---
Промотор дезінтеграції							
Натрій кроскармелоза	17.5	17.5	17.5	6.25	18.75	18.9	26.2
Змащувальна речовина, ковзний агент, регулятор потоку							
Стеарат магнію	4.7	---	---	---	---	1.8	2.5
стеарил фумарат натрію	---	4.7	---	2.5	7.5	---	---
Гліцерил дистеарат	---	---	9.5	---	---	---	---
Високо-дисперсний діоксид кремнію	---	---	---	---	---	---	---
Покриття і плівкоутворюючі агенти і барвники/пігменти							
Гідроксипропілметилцелюлоза 5сР	---	---	---	2.0	4.0	---	---
Поліетиленгліколь 6000	---	---	---	---	---	---	---
Поліетиленгліколь 3350	---	---	---	---	---	---	---
Червоний оксид заліза	---	---	---	0.2	0.4	---	---
Жовтий оксид заліза	---	---	---	---	---	---	---
Тальк	---	---	---	0.4	0.8	---	---
Диоксид титану	---	---	---	1.4	2.8	---	---
Загалом	210.0	210.0	219.5	129.0	383.0	195.0	250.0
Формат (мм)	12 × 6WR5+2			7WR10	14 × 7 WR6+2	8WR12	9WR15
Опір ядра перелому (Н) [Ср.]	107	106	79	60	129	67	69

	6-15	6-16	6-17	6-18	6-19	6-20	6-21
Активний інгредієнт (I)	53.5	53.5	53.5	53.5	53.5	53.5	80.25
Зв'язуюча речовина							
Гідроксипропілметилцелюлоза 5сР	7.5	7.5	10.5	5.4	5.4	---	---
Гідроксипропілцелюлоза LF	---	---	---	---	---	6.25	---
Гідроксипропілметилцелюлоза 3сР	---	---	---	---	---	---	11.25
Наповнювачі та сухі зв'язуючі речовини							
Мікрокристалічна целюлоза	100.0	100.0	129.0	64.0	64.0	174.0	150.0
Моногідрат лактози	---	69.0	129.0	---	42.7	---	---
Маніт	69.0	---	---	42.7	---	---	99.0
Промотор дезінтеграції							
Натрій кроскармелоза	12.5	12.5	17.5	9.0	9.0	12.5	18.75
Змащувальна речовина, ковзний агент, регулятор потоку							
Стеарат магнію	---	---	---	---	---	2.5	---
Стеарил фумарат натрію	7.5	7.5	10.5	5.4	5.4	---	15.0
Гліцерил дистеарат	---	---	---	---	---	---	---
Високо-дисперсний діоксид кремнію	---	---	---	---	---	1.25	0.75
Покриття і плівкоутворюючі агенти і барвники/пігменти							
Гідроксипропілметилцелюлоза 5сР	---	---	---	---	---	---	4.0
Поліетиленгліколь 6000	---	---	---	---	---	---	---
Поліетиленгліколь 3350	---	---	---	---	---	---	---
Червоний оксид заліза	---	---	---	---	---	---	0.4
Жовтий оксид заліза	---	---	---	---	---	---	---

Тальк	---	---	---	---	---	---	0.8
Диоксид титану	---	---	---	---	---	---	2.8
Загалом	250.0	250.0	350.0	180.0	180.0	250.0	383.0
Формат (мм)	9WR15		14 × 7 WR6+2	8WR12		12 × 6 WR5+2	14 × 7 WR6+2
Опір основному перелому (Н) [Ср.]	80	79	95	80	82	88	135

7. Результати вивільнення після одержання таблеток

Таблетка відповідно до прикладу	Вивільнення через 30 хв мін/макс / Ср. (n=6)	Виконання критерію вивільнення
6-1	100/104/101	Так
6-2	94/99/98	Так
6-3	38/69/59	Ні
6-4	64/74/71	Ні
6-5	87/91/90	Так
6-6	91/96/94	Так
6-7	91/95/94	Так
6-8	98/100/98	Так
6-9	99/100/99	Так
6-10	93/96/95	Так
6-11	99/101/99	Так
6-12	88/97/94	Так
6-13	93/95/94	Так
6-14	94/97/96	Так
6-15	94/95/94	Так
6-16	84/95/91	Ні
6-17	76/92/87	Ні
6-18	93/95/95	Так
6-19	81/92/86	Ні
6-20	93/97/95	Так
6-21	85/96/91	Так

5

8. Результати вивільнення після стрес-тесту таблетки

Таблетка відповідно до прикладу	Вивільнення через 30 хв мін/макс / Ср. (n=6)	Виконання критерію вивільнення	Умови
6-1	98/103/101	Так	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)
6-6	4/20/12	Ні	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)
6-8	80/91/86	Ні	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)
6-9	97/99/99	Так	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)
6-10	91/97/93	Так	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)
6-11	90/97/94	Так	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)
6-12	89/95/93	Так	1 місяць 40 °C/75 % RH, в колбі без кришки (зберігання відкритими)

10 Приклади 6-1 і 6-2 являють собою таблетки з низькими концентраціями активного інгредієнта (I) і слугують як порівняльні приклади. У цих прикладах концентрація активного інгредієнта (I) становить менше 10 % у перерахунку на загальну масу складу. Ці таблетки показують бажані властивості вивільнення.

Якщо концентрацію активного інгредієнта (I) в таблетках з прикладу 6-1 збільшують приблизно в 3 рази, одержані таблетки з прикладу 6-3 не забезпечують потрібних властивостей виділення після одержання таблеток.

Незначні зміни в відносному вмісті промотора дезінтеграції, як показано в прикладі 6-4, не впливають на властивості вивільнення таблетки. Значний вплив на властивості вивільнення помітно після заміни наповнювача моногідрату лактози на маніт (приклад, 6-5), або шляхом використання тільки маніту як наповнювача (приклади 6-6 і 6-7). Хоча ці три склади також містять стеарат магнію як змащувальну речовину, і приклади 6-6 і 6-7 також містять поліетиленгліколь в покритті, вивільнення з таблеток є гарним після одержання. В даній заявці негативний вплив стеарату магнію і поліетиленгліколю вперше стає помітним протягом стрес-тесту (приклад 6-6).

На основі прикладів 6-8, 6-9 і 6-10, вплив стеарату магнію стає значним при зберіганні в умовах підвищеної вологості. Всі три приклади таблеток не містять лактозу і поліетиленгліколь; вони розрізняються лише типом змащувальної речовини. Тільки склад, що містить стеарат магнію, не відповідає вимогам вивільнення після одного місяця зберігання (приклад 6-8).

Приклади 6-11 і 6-12 містять прибл. 20 % активного інгредієнта (I) в грануляті, і не містять ні лактози, ні стеарату магнію в ядрі таблетки, ні поліетиленгліколю в плівковому покритті. Вони відповідають вимогам вивільнення як після одержання, так і після зберігання протягом 1 місяця відкритими в умовах підвищеної вологості.

Приклади 6-13 і 6-14 підтверджують придатність гранулювання в змішувачі як другий метод вологої грануляції для одержання гранул/таблеток з активним інгредієнтом (I). Безпосередньо після одержання, таблетки показують необхідний профіль вивільнення.

В прикладах 6-16, 6-17 і 6-19 систематично досліджують вплив концентрації активного інгредієнта в гранулах (між 15 % і 30 %) з використанням моногідрату лактози як допоміжної речовини. Навіть найбільш розбавлений склад (приклад 6-17) після одержання таблеток не показує бажаних властивостей вивільнення.

На противагу цьому, склади 6-15, 6-18 і 6-21, де моногідрат лактози був замінений на маніт, показують бажаний профіль вивільнення.

Приклад 6-20 підтверджує придатність сухого гранулювання як подальшого методу гранулювання для приготування гранул/таблеток з активним інгредієнтом (I). Після одержання, таблетки показують бажаний профіль вивільнення.

Як помітно з наведених даних в таблицях для вивільнення після одержання таблеток (пункт 7) і для вивільнення після стрес-тесту таблеток (пункт 8), тільки таблетки з високими концентраціями активного інгредієнта (I), які не містять лактози, ні стеарату магнію і ні поліетиленгліколю, неочікувано мають бажаний профіль вивільнення. Це таблетки із прикладів 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-15, 6-18 і 6-21.

Ці неочікувані властивості найбільш помітні при порівнянні таблеток із прикладів 6-6, 6-8 і 6-16, які не показують бажаний профіль вивільнення, з таблетками з прикладів 6-9 і 6-10.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення, яка містить 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)) та прийнятні допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що

(a) вона не містить допоміжних речовин, які мають двовалентні і/або тривалентні катіони,

(b) вона не містить лактози,

(c) концентрація активного інгредієнта (I) становить ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, і

(d) якщо лікарська форма має плівкове покриття, то зазначене плівкове покриття не містить поліетиленгліколю.

2. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за п. 1, яка **відрізняється** тим, що принаймні 85 % активного інгредієнта (I) вивільняється на тестовий зразок в середовище вивільнення через 30 хвилин з 6 тестових зразків, що належать до фармацевтичної лікарської форми, відповідно до методу вивільнення Європейської фармакопеї із використанням пристрою 2 (мішалка).

3. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за п. 2, яка **відрізняється** тим, що середовище вивільнення складається з 900 мл 0,1 н. соляної кислоти.

4. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що лікарська форма являє собою таблетку.

5. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що концентрація активного інгредієнта (I) становить 10-40 % у перерахунку на загальну масу складу.
- 5 6. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що як допоміжну речовину вона містить щонайменше один наповнювач і щонайменше одну змащувальну речовину.
7. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за п. 6, яка **відрізняється** тим, що наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу або маніт, або суміш мікрокристалічної целюлози і маніту.
- 10 8. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за п. 6, яка **відрізняється** тим, що змащувальна речовина являє собою стеарилфумарат натрію або гліцерилдистеарат.
9. Тверда фармацевтична лікарська форма для перорального введення за будь-яким з пп. 4-8, яка **відрізняється** тим, що таблетка має плівкове покриття.
- 15 10. Спосіб одержання твердої фармацевтичної лікарської форми для перорального введення, яка містить 1-[6-(морфолін-4-іл)піримідин-4-іл]-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-піразол-5-олат натрію (активний інгредієнт (I)), не містить допоміжних речовин, які мають двовалентні і/або тривалентні катіони, не містить лактози і концентрація активного інгредієнта (I) становить ≥ 10 % у перерахунку на загальну масу складу, який **відрізняється** тим, що
- 20 (a) спочатку одержують гранулят, який містить активний інгредієнт (I),
(b) і гранулят, необов'язково з додаванням фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, потім перетворюють на фармацевтичну лікарську форму.
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що гранулят одержують шляхом вологого гранулювання.
- 25 12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що як спосіб вологого гранулювання використовують гранулювання із псевдозрідженим шаром.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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