

(19)



(10) **LT 3951 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3951**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/13**

(21) Paraiškos numeris: **IP1679**

A61K 31/16

A61K 31/185

A61K 31/095

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **SU 4028342, 1986 10 10**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8504721, 1985 10 11, SE**

(72) Išradėjas:

John Albert Sjoegren, SE
John Anders Sandberg, SE
Ulf Erik Jonsson, SE

(73) Patent savininkas:

AB Haessle, S-431 83 Moelndal, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

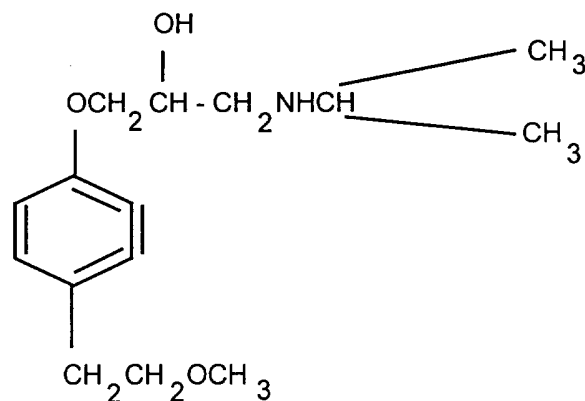
Farmacinis preparatas

(57) Referatas:

Prolonguoto veikimo preparatas, sudarytas iš daugelio rutuliukų, susidedančių iš metoprololio druskos kaip pagrindinio tirpaus komponento, šio preparato gamybos būdas ir panaudojimas širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimams gydyti.

Šis išradimas yra apie naują vaistinį preparatą, pasižymintį prolanguotu metoprololio veikimu, apie šio preparato gamybos būdą ir apie preparatą, skirtą širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimų gydymui, naudojant šį naują vaistinį preparatą.

Metoprololis, kurio struktūrinė formulė



žinomas, pavyzdžiui, iš DE-2 106 209. Vaistas, kuris yra β -adrenoceptoriaus antagonistas, dažniausiai buvo naudojamas kaip druska, pvz., tartratas.

Metoprololis blokuoja širdies adrenerginę stimuliaciją ir tokiu būdu sumažina deguonies poreikį širdies audiniui. Tai, matyt, paaiškina šio preparato teigiamą poveikį stenokardijos atveju ir miokardo infarkto metu. Be to, metoprololis normalizuoja kraujospūdį daugumai ligonių, turinčių padidėjusį arterinį kraujospūdį, kaip manoma, papildomai paveikdamas periferinį kraujagyslių pasipriešinimą.

Yra žymiai geriau, kuomet ligonių, sergančių širdies ir kraujagyslių susirgimais, kraujyje panaudoto vaisto koncentracija yra pastovi. Tam tikslui reikalingas prolanguoto veikimo vaistas. Pagal įprastą gydymo schemą ligoniams skiriama po vieną greitai tirpstančią tabletę du kartus per dieną. Tuomet vaisto koncentracija dienos bėgyje labai varijuoja, svyruodama nuo aukščiausios iki žemos.

Dozuotoje vaistų formoje, skirtoje vartojimui vieną kartą per dieną, metoprololis įterpiamas į netirpios matricos tipo, pvz., Durules[®], prolanguoto veikimo tabletes. Tačiau vaisto išsiskyrimas iš tokio tipo tablečių nėra patenkinamas, kadangi apie 50% dozės išsiskiria jau po keletos valandų po vaisto pavartojimo. Todėl prireikė pagaminti vaistinį preparatą, pasižymintį pastovesniu aktyvaus komponento prolanguotu

veikimu, ištęstu maždaug iki 20-24 val., išlaikant tolygesnę koncentraciją kraujyje ir vaisto poveikį per visą dozinį intervalą.

Vaisto teikimo sistema, pavadinta Oros[®] gali būti panaudota ruošiant metoprololio dozuotą vaisto formą, skirtą vartojimui vieną kartą per dieną. Ši sistema aprašyta JAV Patente Nr. 4 036 227 ir žurnalo British Journal of Clinical Pharmacology priede 1985, 19, 695-765 autorių Theeuwes F. ir kt. Oros[®] - tai vieno vieneto sistema, susidedanti iš osmotiškai aktyvios šerdinės dalies, sudarytos iš veiklios medžiagos, apsuptos pusiau pralaidžia membrana, kurioje padaryta maža skylutė. Vaisto išsiskyrimas iš šios sistemos vyksta pastoviai tiek laiko, kol per membraną išsilaiko pastovus osmotinis spaudimas. 50-60% viso veiklios medžiagos kiekio išskiriama pastoviu greičiu.

SE-A-8400085 pasiūlyta paruošti apvilktą enterinę tirpia membrana vaisto formą, turinčią, pvz., metoprololį, kurios veiklioji medžiaga lėtai išsiskiria netoli gaubtinės žarnos. Toks preparatas nepasižymi pastoviu ir lėtu nuo pH-nepriklausomu metoprololio išsiskyrimu, kuo pasižymi preparatas, pateiktas šiame išradime.

Iš EP13263 žinomos preparatų sandaupos /depo/, susidedančios iš didelio mažesnių vienetų skaičiaus. Šis patentas aprašo farmaciniu požiūriu indiferentiškas šerdis, padengtas veikliąja medžiaga. Šerdys pagamintos iš tirpios medžiagos, pvz. laktozės.

Preparato sandaupa /depo/, susidedanti iš didelio mažų vienetų skaičiaus, kurių kiekvienas išskiria veikliąją medžiagą tam tikru pastoviu greičiu, pranašesnė už preparato sandaupą, susidedančią iš vieno vieneto, pvz., matricos tabletę arba tabletę, apvilktą apvalkalu, kontroliuojančiu išsiskyrimą. Pavyzdžiui, įmanoma pasiekti veikliosios medžiagos resorbciją iš skrandžio, kuomet panaudotos dalelės yra mažesnės nei 1-2 mm. Cf. Bogentoft C ir kt.: Maisto įtaka acetilsalicilo rūgšties absorbcijai iš enteriniu apvalkalu dengtų vaistų formų. Europ.J.Clin. Pharmacol. 1978, 14, 351-355. Dispersija didesniame virškinimo trakto plote pagerina resorbciją per visą slinkties laiką. Cf. Edgar B, Bogentoft C ir Lagerstrom P O: Dviejų enteriniu apvalkalu padengtų acetilsalicilo rūgšties preparatų palyginimas pagal salicilo rūgšties ir jos metabolitų pastovaus kiekio kraujo plazmoje ir šlapime rodiklius. Biopharmaceutics & Drug Disposition 1984, 5, 251-260. Be to, preparatas, sudarytas iš daugelio vienetų, pranašesnis už preparatą, sudarytą iš vieno vieneto, tuo, kad šiuo atveju dozė išsklaidoma po žarnyną. Taip pat yra ir žymiai mažesnė vietinio sudirginimo ir kelių dozių susikaupimo virškinamo trakto susiaurėjimo vietoje rizika.

Kitas preparato, sudaryto iš daugelio vienetų, privalumas yra tai, kad jį galima padalinti į mažesnes porcijas, išlaikant tas pačias absorbcijos savybes. Tokiu būdu galima lanksčiau dozuoti preparatą.

Šis išradimas liečia preparatą, turintį metoprololį kaip veikliąją medžiagą ir pasižymintį mažiausiai 15 val. trunkančiu prailgintu vaisto veikimu. Pagaminus preparatą, susidedantį iš didelio skaičiaus mažų kompaktiškų dalelių, sudarytų iš metoprololio druskos kaip pagrindinio tirpaus komponento ir padengtų polimerine membrana, turinčia celiuliozės darinius be protolizinių grupių, galima buvo paruošti tinkamą dozuotą vaisto formą, pasižyminčią prailgintu metoprololio veikimu, faktiškai nepriklausančiu nuo pH 16-24 val. laikotarpiu.

Mažos dalelės, rutuliukai, turintys metoprololį, yra 0,25-2 mm dydžio, tinkamiausi yra 0,35-1,00 mm.

Rutuliukai gali būti sudaryti vien tik iš metoprololio arba iš netirpių šerdžių, padengtų metoprololiu. Rutuliukai turi aukštą metoprololio koncentraciją, apie 95-100 masės % rutuliuko tirpiosios dalies. Netirpios šerdinės dalys yra 0,1-1,0 mm dydžio, geriausiai, kai jos būna 0,15-0,3 mm. Pagal išradimą netirpių šerdžių pavyzdžiais gali būti salicilio dioksidas arba stiklo mažos dalelės.

Rutuliukai pagal išradimą yra kompaktiški, o tai reiškia, kad jų poringumas yra mažesnis negu 15%.

Kaip matyti iš fig 1. naujas preparatas pasižymi tuo, kad mažiausiai 75% metoprololio išsiskiria per 20 val. ir mažiausiai 50% metoprololio dozės išsiskiria 3-7 masės % per valandą greičiu.

Metoprololis, naudojamas preparato gamybai, gali būti racemato forma arba kaip vienas iš enantiomerų, pavyzdžiui, S-izomeras. Geriau, kai palyginus su R-forma, S-izomeras sudaro ne mažiau 95%.

Tinkamos tirpios metoprololio druskos pasižymi tirpumu mažesniu negu 600 mg/ml vandens 25°C temperatūroje, geriausiai 30 - 600 mg/ml vandens 25°C temperatūroje. Tinkamų tirpių druskų pavyzdžiais gali būti druskos, kurias sudaro organinės karboksi-rūgštys, geriausiai mažos molekulinės masės. Ypač tinkami racematinio metoprololio sukcinatai, fumaratai arba benzoatai, o taip pat metoprololio S-enantiomero benzoatas arba sorbatas.

Labai tirpios druskos, tokios kaip tartratas, hidrochloridas, mažiau tinkamos gaminant preparatą pagal šį išradimą.

Tinkamų polimerinių junginių pavyzdžiu gali būti etilceliuliozė arba etilceliuliozės ir hidroksipropilmetilceliuliozės mišinys, hidroksipropilceliuliozė, Eudragit RL arba Eudragit RS.

Galima naudoti įvairius etilceliuliozės variantus, turinčius skirtingus klampumo laipsnius. Pagal išradimą tinkamos naudojimui etilceliuliozės klampumas tarp 10-15 cps, bet taip pat galima panaudoti ir kitokio tipo etilceliuliozę.

Eudragit ® - prekės vardas daugelio plėvele dengiančių medžiagų, pagamintų akrilinės dervos pagrindu, gaminamų Röhm Pharma firmoje. Eudragit RL ir RS yra kopolimerai, susintetinti iš akrilinės ir metakrilinės rūgšties esterių, turinčių mažai ketvirtinių amonio grupių. Šių amonio grupių moliarinis santykis su likusiais neutraliais metakrilo rūgšties esteriais yra 1:20 Eudragitui RL ir 1:40 Eudragitui RS, ir tai sąlygoja skirtingas pralaidumo charakteristikas.

Suteikiančios formą medžiagos (plastifikatoriai) ir /arba pigmentai gali būti pridėti į polimerinį sluoksnį tam, kad pagerėtų sluoksnio techninės savybės arba pasikeistų apvalkalo pralaidumas. Tinkamų suteikiančią formą medžiagų pavyzdžiais gali būti citrinos rūgšties esteriai, acetilinti monogliceridai ir glicerintriacetatas, o tinkamiausias yra acetiltributylcitratas.

Polimerinė membrana, padaryta iš vieno arba daugiau polimerų, pasižymi faktiškai nuo pH-nepriklausomu pralaidumu, pH ribose nuo 1,0 iki 8,0.

Kiekvienas padengtas metoprololio rutuliukas pagal šį išradimą sudaro individualų kontroliuojamo išskyrimo vienetą, išskiriantį vaistą tam tikru nustatytu greičiu. Todėl padengti rutuliukai pagal šį išradimą suteikia galimybę paruošti skirtingas preparato dozuotas vaisto formas. Jie gali būti įterpti į kietos želatinos kapsules arba maišelius, arba suspaudžiami į tabletes tam, kad suteiktų norimą koncentraciją plazmoje ir poveikio trukmę.

Kuomet mažos padengtos metoprololio dalelės tabletuojamos, jos sumaišomos su priedais, pavyzdžiui, mikrokristaline celiulioze, tokia kaip Avicel ®, pagerinančia tabletavimo savybes ir palengvinančia tabletės dezintegraciją, kurios metu išsilaisvina atskiri rutuliukai.

Išradimas įgalina pagaminti tokias dozuotas vaisto formas, kurias galima vartoti kartą per dieną, išlaikant beveik pastovią vaisto koncentraciją kraujyje viso dozinio intervalo metu, kol sekanti dozė bus pavartota.

Gamyba

Prolonguoto veikimo preparato gamybos procesas sudaro sekantį išradimo aspektą.

Po to, kai paruošiami rutuliukai, turintys metoprololį, jie yra padengiami polimeriniu sluoksniu, aprašytu pavyzdžiuose. Polimerinis mišinys ištirpinamas organiniuose tirpikliuose, kai antai: etanolyje, izopropilo alkoholyje ir/arba metileno chloride. Purkšti galima dengimo inde, tačiau geriau tai atlikti judančiame sluoksnyje. Etilceliuliozę galima panaudoti vandeninės dispersijos (latekso) pavidalu.

Preparatas pagal išradimą yra ypač efektyvus gydant širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimus.

Išradimas aprašomas detaliai sekančiuose pavyzdžiuose:

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

Metoprololio fumaratas	1140 g
Metileno chloridas	9618 g
Etanolis 95%	3888 g
SiO ₂ (0,15-0,25 mm)	375 g

Polimerinis sluoksnis

Etilceliuliozė 10 cps	256,6 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	58,4 g
Acetiltributilcitratas	36,0 g
Metileno chloridas	6141 g
Izopropilo alkoholis	1544 g

Judančio sluoksnio granuliatoriuje metoprololio fumaratas purškiamas ant šerdžių, pagamintų iš silicio dioksido ir esančių 95% etanolio tirpale. Tokiu būdu paruoštų rutuliukų (granulių) 400 g (0,4 - 0,63 mm frakcija) padengiami polimeriniu sluoksniu, turinčiu 10cps etilceliuliozę, hidroksipropilmetilceliuliozę ir acetiltributilcitrata, išpurškiant šias medžiagas metilenchlorido ir izopropilo alkoholio tirpale. Padengti rutuliukai įterpiami į kietos želatinos kapsules.

2 pavyzdys

Metoprololio sukcinatas	1440 g
Metileno chloridas	9618 g

Etanolis 95%	3888 g
SiO ₂ (0,15-0,25 mm)	375 g

Polimerinis sluoksnis

Etilceliuliozė 50 cps	168,1 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	36,9 g
Acetiltributylcitratas	22,8 g
Metileno chloridas	4167 g
Izopropilo alkoholis	815 g

Tablečių priedai

Mikrokristalinė celiuliozė	470,3 g
Kukurūzų krakmolas	117,6 g
Bulvių krakmolas	10,6 g
Išvalytas vanduo	342,2 g
Magnio stearatas	1,2 g

Metoprololio sukcinatas purškiamas ant silicio dioksido šerdžių taip, kaip tai aprašyta 1 pavyzdyje. Taip paruoštų 400 g granulių dengiamos polimerine plėvele, turinčia etilceliuliozė 50 cps, hidroksipropilmetilceliuliozė ir acetiltributylcitrata. Tablečių priedų masė ruošama šlapiai granuluojant mišinį iš mikrokristalinės celiuliozės ir kukurūzų krakmolo su bulvių krakmolo vandeniniu tirpalu erdviniam mikseryje. Veiklios medžiagos ir tablečių priedų granulės sumaišomos lygiomis dalimis (600 g), po to sumaišomos su 0,1 % Mg-stearatu ir suspaudžiamos į tabletes.

3 pavyzdys

100 % metoprololio sukcinatas kompaktinių sferinių granulių pavidalu, vidutinis dalelių dydis 0,42 mm.

400 g metoprololio sukcinato granulių, aukščiau nurodytų, kartu su dalelėmis, mažesnėmis už 0,63 mm dengiamos:

Etilceliulioze 10 cps	177,1 g
Hidroksipropilmetilceliulioze	38,9 g
Acetiltributylcitratu	24,0 g
Metileno chloridu	4094 g
Izopropilo alkoholiu	1029 g

Gauti rutuliukai ruošiami toliau iki vaistinio preparato kaip aprašyta aukščiau.

4 pavyzdys

Metoprololio sukcinatas	1440 g
Metileno chloridas	9618 g
Etanolis 95%	3888 g
SiO ₂ (0,15-0,25 mm)	375 g

Polimerinis sluoksnis

Etilceliuliozė N-10	166,2 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	39,0 g
Acetiltributylcitratas	22,8 g
Metileno chloridas	3889 g
Izopropilo alkoholis	978 g

Tablečių priedai

Mikrokristalinė celiuliozė	429,3 g
Kukurūzų krakmolas	67,1 g
Laktozės milteliai	40,3 g
Polividonas	55,5 g
Išvalytas vanduo	314,7 g
Magnio stearatas	1,2 g

Tablečių apvalkalas (12500 tablečių)

Hidroksipropilmetilceliuliozė	159,6 g
Polietilenglikolis	39,9 g
Titano dioksidas spalvinis	39,9 g
Išvalytas vanduo	1356 g
Specialus parafinas	1,6 g

Metoprololio sukcinatas purškiamas ant silicio dioksido šerdžių taip, kaip tai aprašyta aukščiau 1 ir 2 pavyzdžiuose. 400 g tokiu būdu paruoštų rutuliukų (0,4 - 0,63 mm frakcija) dengiami polimeriniu mišiniu kaip tai nurodyta aukščiau. Padengti metoprololio sukcinato rutuliukai sumaišomi su tablečių priedais lygiomis dalimis, po to pridedama 0,1 % Mg - stearato ir sausas mišinys spaudžiamas į tabletes. Galiausiai tabletės dengiamos dengimo inde apvalkalu kaip tai aprašyta aukščiau.

5 pavyzdys

S-enantiomerinis metoprololio sorbatas kompaktinių sferinių granulių pavidalu, 0,4 - 0,63 mm frakcija.

40 g metoprololio sorbato granulių kartu su dalelėmis, mažesnėmis už 0,63 mm, kartu su 360 g granulių su dalelėmis tarp 0,75 - 1,0 mm dydžio dengiamos:

Etilceliulioze 10 cps	51,7 g
Hidroksipropilmetilceliulioze	11,3 g
Acetiltributylcitratu	7,0 g
Metileno chloridu	1194 g
Izopropilo alkoholiu	300 g

Gauti rutuliukai ruošiami toliau iki vaistinio preparato kai aprašyta aukščiau.

Biofarmaciniai tyrimai

Metoprololio koncentracija plazmoje vienkartiniai panaudojus prailginto veikimo preparatą, turintį 190 mg metoprololio sukcinato pagal 4 pavyzdį, ir koncentracija plazmoje vienkartiniai panaudojus Durules[®], turintį 200 mg metoprololio tartrato, parodytos fig.2. 190 mg sukcinato druskos ekvivalentiška 200 mg metoprololio tartrato. Palyginimas atliktas ištyrus 10 asmenų. Kiekvienas taškas - tai vidurkis, gautas ištyrus 10 asmenų. Kaip matyti, preparatas pagal išradimą 20 val. bėgyje duoda beveik pastovią metoprololio koncentraciją, o tuo tarpu netirpus matricos preparatas duoda nepageidaujamą aukštą koncentraciją pirmomis valandomis po panaudojimo.

Širdies susitraukimų suretėjimas

12 asmenų gavo 100 mg metoprololio turinčią įprastą tabletę vieną kartą per dieną ir po 5 dienų išmatuotas širdies susitraukimų sumažėjimas ir palygintas su kitų asmenų, gavusių prailginto veikimo vaistinį preparatą, susitraukimų sumažėjimu. Pastarasis preparatas paruoštas pagal 4 pavyzdį ir turėjo 95 mg metoprololio sukcinato (ekvivalentiško 100 mg metoprololio tartrato). Širdies susitraukimų skaičius parodytas fig. 3. Iš jo matyti, kad preparatas pagal išradimą pasižymi farmakodinaminiu veikimu net 24 val.

Geriausias paruošimo būdas pagal išradimą pateiktas 4 pavyzdyje.

1 lentelė iliustruoja in vitro metoprololio išsiskyrimą iš preparatų, paruoštų pagal 1-4 pavyzdžius. Kaip matyti iš lentelės, mažiausiai 50% metoprololio dozės išsiskiria nuo 3 iki 7 masės % per valandą greičiu.

1 lentelė.Metoprololio komuliatyvus in vitro tirpimas fosfatiniame buferyje pH 6.8.

Metodas: Aparatas USP Nr.11, 100 apsisukimų/min

Pvz.	Preparatas	Išsiskyres kiekis/ % / laiko bėgyje/ val /												
Nr.		1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20	
1	kapsulė	1	2	5	11	25	39	52	62	69	74	78	81	
2	tabletė	7	11	16	19	29	40	50	59	68	76	82	86	
3	kapsulė	3	7	12	17	27	37	44	52	60	67	74	80	
4	tabletė	7	13	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86	
5	kapsulė	4	-	-	21	-	47	-	67	-	80	-	88	

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Prolonguoto veikimo preparatas, susidedantis iš metoprololio druskos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad preparatas sudarytas iš daugelio rutuliukų, pagamintų iš metoprololio druskos kaip pagrindinio tirpaus komponento, ir kad šie minėti rutuliukai padengti polimerine membrana, sudaryta iš celiuliozės, neturinčios protolizinių grupių, darinių, ir todėl mažiausiai 75% visos metoprololio dozės išsiskiria 20 valandų bėgyje, faktiškai nepriklausomai nuo pH 1-8 intervale.
2. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rutuliukai yra 0,25 - 2 mm dydžio.
3. Preparatas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rutuliukai yra 0,35 - 1,0 mm dydžio.
4. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai 50 % metoprololio dozės išsiskiria 3 - 7 masės % per valandą greičiu.
5. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame esančios metoprololio druskos tirpumas yra mažesnis negu 600 mg/ml 25°C temperatūros vandenyje, tinkamiausias tirpumas - 30 - 600 mg/ml.
6. Preparatas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad druska sudaryta iš organinės karboksirūgšties.
7. Preparatas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad metoprololio druska yra raceminio metoprololio sukcinatas arba fumaratas.
8. Preparatas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad metoprololio druska yra S-enantiomerinio metoprololio benzoatas arba sorbatas.
9. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mažiausiai 95% nepadengtų rutuliukų masės sudaro metoprololis.
10. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nepadengti rutuliukai susideda iš metoprololio druskos, dengiančios netirpias šerdis.
11. Preparatas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad netirpios šerdys yra 0,1 - 1,0 mm dydžio, tinkamiausios - 0,15 - 0,3 mm.
12. Preparatas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad netirpios šerdys yra 0,15 - 0,3 mm dydžio ir yra padengtos metoprololio druska

tuo būdu gaunant 0,35 - 1,0 mm dydžio rutuliukus, kurie apvilkti polimerine membrana.

13. Preparatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nepadengti rutuliukai yra 0,35 - 1,0 mm dydžio ir susideda iš metoprololio druskos ir yra padengti polimerine membrana.
14. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polimerinė membrana savo sudėtyje turi etilceliulozės.
15. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polimerinė membrana savo sudėtyje turi etilceliuliozės kartu su hidroksipropilmetilceliulioze.
16. Vaistinis preparatas, turintis prolanguoto veikimo preparatą pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padengti rutuliukai įterpti į kietos želatinos kapsules.
17. Vaistinis preparatas, turintis prolanguoto veikimo preparatą pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padengti rutuliukai kartu su farmaciniais priedais suspausti į tabletes, kurios dezintegruotos į pirminius dengtus rutuliukus, kada tabletės atsiduria sąlytyje su virškinimo trakto skysčiais.
18. Preparato pagal 1 punktą gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rutuliukus, susidedančius iš metoprololio druskos kaip pagrindinio tirpaus komponento padengia purškiant membraną sudarančiu celiuliozės darinų tirpalu.
19. Preparatas, gautas pagal 18 punktą, skirtas panaudoti širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimų gydymui terapiškai efektyviu kiekiu.

FIG. 1 METOPROLOLIO IN VITRO IŠSISKYRIMO GREITIS.
PROCENTAI PER VALANDĄ.

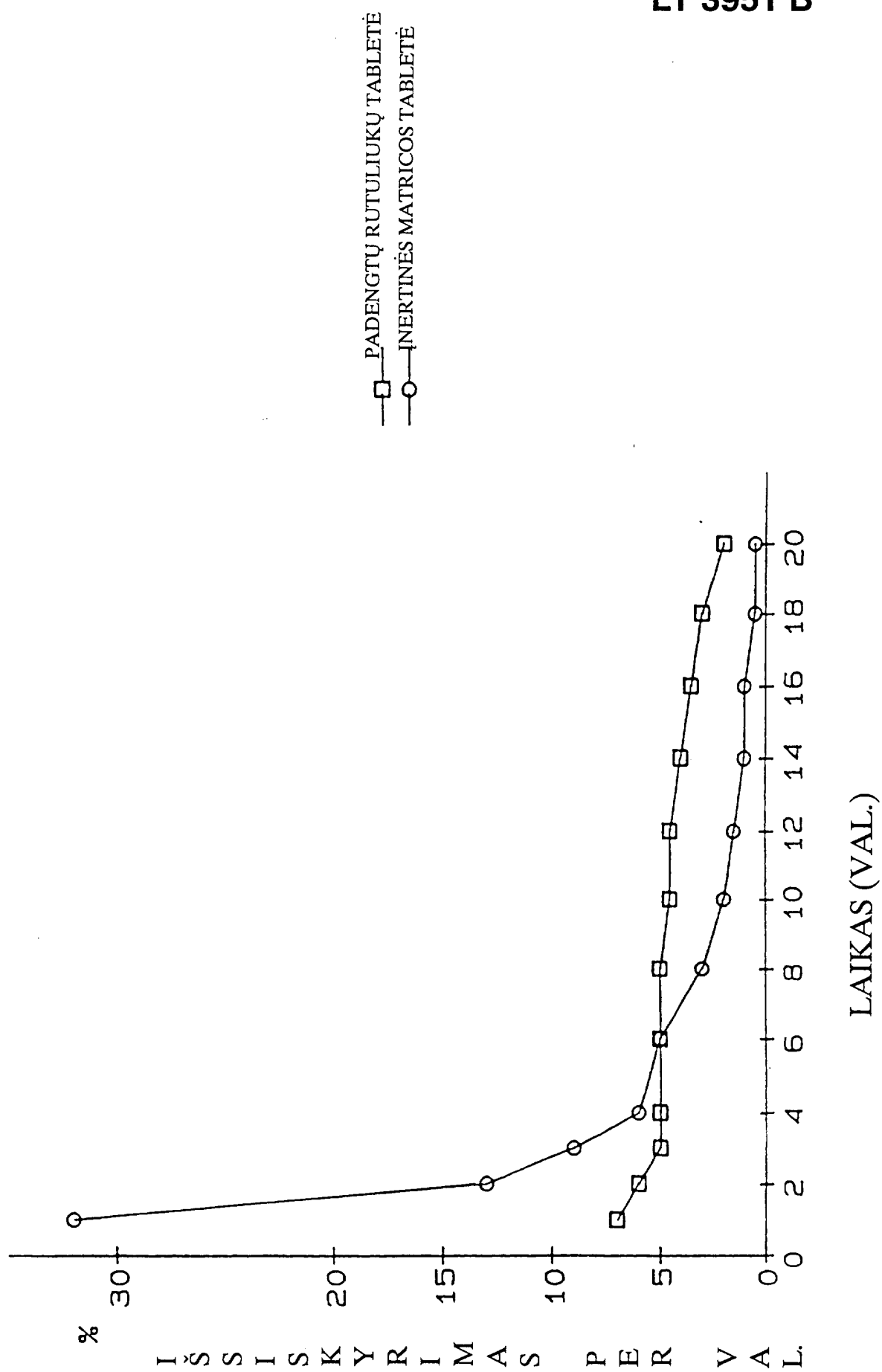


FIG. 2 METOPROLOLIO KONCENTRACIJŲ PLAZMOJE VIDURKIAI
(n=10) PO VIENKARTINĖS DOZĖS PANAUDOJIMO.
METOPROLOLIO DOZĖ, ATITINKANTI 200 MG TARTRATO DRUSKOS.

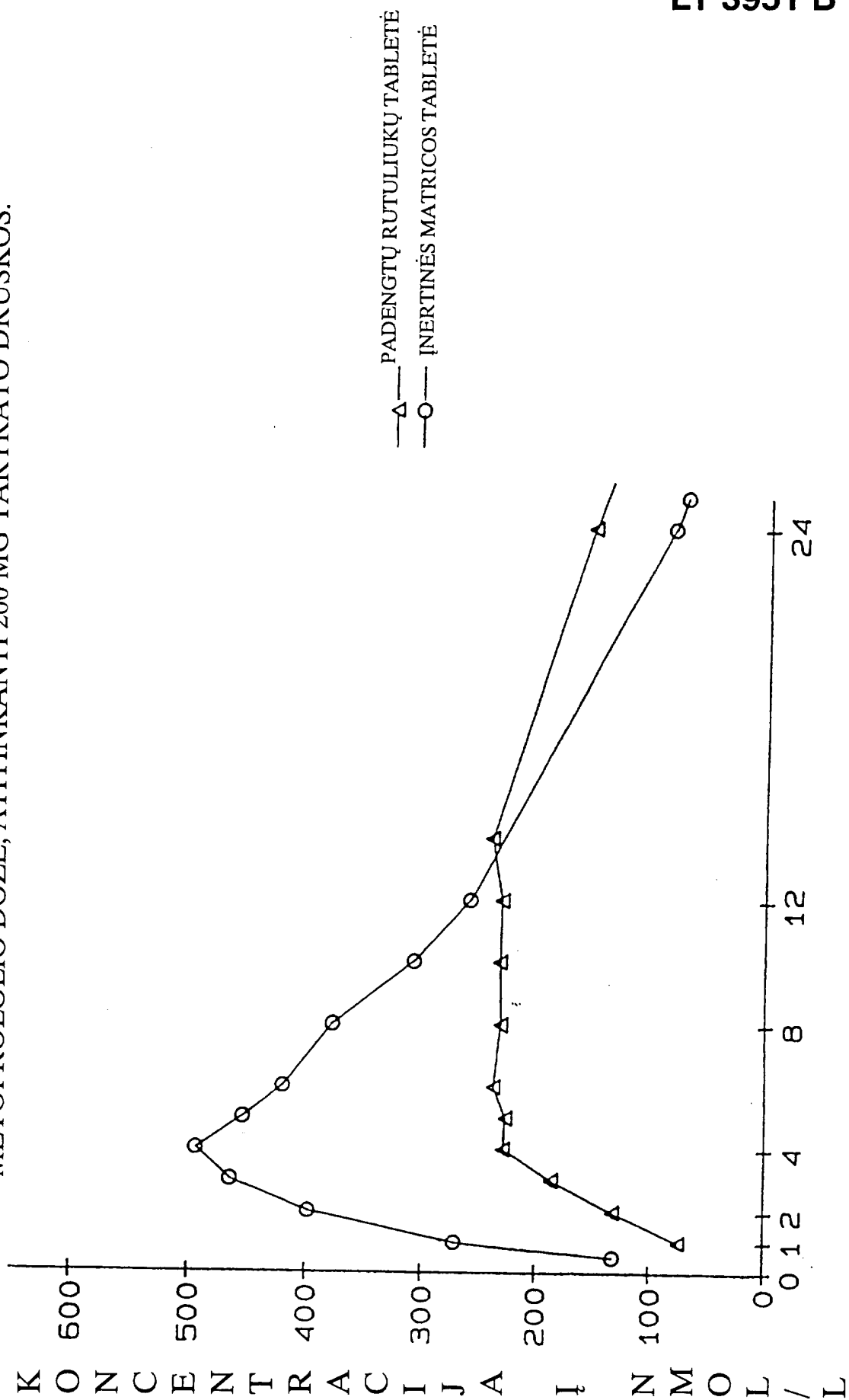


FIG. 3 ŠIRDIES SUSITRAUKIMŲ SKAIČIAUS VIDUTINIS SUMAŽĖJIMAS PO 5 DIENŲ, VARTOJANT 100 MG. METOPROLOLIO TARTRATO 1 KARTĄ Į DIENĄ.

