

(19)



(10) **LT 4099 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

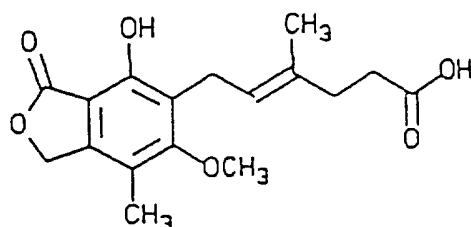
-
- (11) Patento numeris: **4099**
- (21) Paraiškos numeris: **96-039**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1996 04 01**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 10 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1997 01 27**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US94/10926**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 09 27**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 04 01**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **130343, 1993 10 01, US**
- (51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/365**
A61K 31/535
A61K 9/00
- (72) Išradėjas:
Deborah M. Lidgate, US
Li-hua Wang-Kessler, US
Bindu Joshi, US
Sayee G. Hegde, US
Leo Gu, US
- (73) Patento savininkas:
SYNTEX (U.S.A.) INC., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Farmaciniai peroraliniai mišiniai, jų gamybos būdai ir panaudojimas
- (57) Referatas:

Mofetilo mikofenoliato arba mikofenolio rūgšties aukštos dozės farmaciniai mišiniai peroraliniam vartojimui sausų granulių arba vandeninių suspensijų pavidale, savo sudėtyje turintys: aktyvų junginį (7,5-30%), suspenduotoją/klampumą didinantį agentą, saldinančią medžiagą, aromatinę medžiagą, buferį (iki pH 5-7) ir, fakultatyviai, aromato sustiprintoją, drėkinantį agentą, antimikrobonį agentą bei dažą.

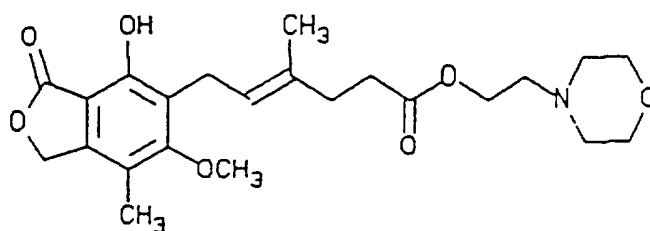
Šis išradimas liečia mofetilo mikofenoliatą ir mikofenolio rūgštį, ypač jų patobulintus mišinius, konkrečiai, peroralinius aukštų dozių suspensijų mišinius. Išradimas taip pat apima šių mišinių gamybos būdus.

Pirmą kartą mikofenolio rūgštis ("MPA") buvo aprašyta kaip silpnai aktyvus antibiotikas, randamas *Penicillium brevicompactum* fermentacijos buljone, ir turintis sekančią struktūrą:



Mikofenolio rūgštis

MPA ir kai kurie jai giminingi junginiai, kaip mofetilo mikofenoliatas (MPA etilmorfolinesteris), turintys struktūrą:



Mofetilo mikofenoliatas

visai neseniai buvo aprašyti, kaip junginiai su ypatingai naudingomis terapinėmis savybėmis, pvz., kaip imunosupresiniai vaistai (JAV patentai No. 3,880,995; 4,727,069; 4,753,935; bei 4,786,637).

Priklausomai nuo paciento ir susirgimo laipsnio, MPA ir mofetilo mikofenoliato būtinos dienos dozės, nepaisant pagerinto pastarojo biotinkamumo peroraliniam

naudojimui, yra nuo 2,0 iki 3,5 ar 4,0 g/dienai (pvz., kaip aprašyta JAV patente No.3,880,995, MPA atveju net 5,0 g/dienai). Naudojant standartinės dozės mišinį, turintį vienoje kapsulėje (0,48 cm³) 250 mg, pacientui, gaunančiam 3 g dienos dozę, kiekvieną dieną būtina priimti dvylika kapsulių ir tai sudaro tam tikrų nepatogumų.

Paprastos dispersijos, tokios kaip peroralinės suspensijos, turi susmulkintą netirpią medžiagą, suspenduotą skystoje terpėje. Jos aprašytos, pvz., Remington's Pharmaceutical Sciences (15-tas leidimas, 22 ir 83 skyriai, 1975), o specifiniai produktai - Physicians'Desk Reference (46-tas leidimas, Medical Economics Date, 1992). Peroralinės suspensijos yra žinomos dėl jų vartojimo paprastumo, pvz., skiriant vaikams arba pagyvenusiems žmonėms, ir paprastai nėra naudojamos su tikslu gauti aukštų dozių mišinius. Tam tikri "paruošti naudojimui" suspensijų tirpikliai, tokie kaip Ora-PlusTM, sumaišyti su Ora-SweetTM (abu gaunami iš Paddock Laboratories, Inc. of Minneapolis, MN), yra tinkami ekspromtiniais sumaišymams, bet jų tinkamumas kuriam nors konkrečiam aktyviam agentui turi būti nustatomas kiekvienu atveju. Be to, tokie tirpikliai yra kontraindikuotini ilgalaikio stabilumo atžvilgiu ir todėl yra skirti tiksliai trumpalaikiam naudojimui.

Mofetilo mikofenoliato peroralinės suspensijos buvo aprašytos, pvz., JAV patente No. 4,753,935 (žiūr. 7 pavyzdį), bet esant santykinai mažai dozei, t.y., 1 g aktyvaus junginio 100 ml. Nors tokios suspensijos yra veiksmingos, pacientui jos sudaro tokių pat problemų, kaip ir anksčiau paminėti žemų dozių kapsuliniai mišiniai.

Todėl yra aktualu sukurti MPA ir mofetilo mikofenoliato aukštų dozių peroralinius mišinius, ypač kai skiriamos santykinai aukštos dienos dozės.

5 Šis išradimas liečia mofetilo mikofenoliato bei mikofenolio rūgšties aukštų dozių peroralines suspensijas ir jų gamybos būdus.

Vienas šio išradimo aspektų apima aukštų dozių peroralines suspensijas, susidedančias iš šių

10 komponentų:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas arba	
	mikofenolio rūgštis	7,5-30,0
	suspenduotojas/klampumo agentas	0,1-3,0
15	drėkinantis agentas	iki 0,5
	saldinančios medžiagos	30,0-70,0
	aromatinė medžiaga	0,1-2,0
	aromato sustiprintojas/kartumo	
	maskuotojas	iki 1,0
20	buferis iki pH 5,0-7,0	0,5-1,5
	antimikrobinis agentas	iki 10,0
	dažas	iki 0,01
	valytas vanduo	iki 100

Konkretesniu aspektu išradimas apima aukštos mofetilo mikofenoliato dozės peroralinę suspensiją, susidedančią iš šių komponentų:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
30	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	30-50
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10-30

	sacharozė	iki 10
	fruktozė	iki 10
	aspartamas	iki 0,5
	lecitinas	iki 0,1
5	citrinos rūgštis	0,02-0,25
	dinatrio fosfatas	0,19-0,67
	metil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,18
	propil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,02
	aromatinė medžiaga [atrinkta iš	
10	vynuogių (gali būti su anyžiais),	
	vyšnių, žemuogių arėtų skonio]	0,3-1,0
	Magnasweet®	iki 1
	dažas(ai) (atrinktas(i) iš raudonojo 28,	
	raudonojo 40, mėlynojo 1, mėlynojo 2	
15	bei žaliojo 3)	0,005
	valytas vanduo	iki 100

Kitas konkretesnis išradimo aspektas apima aukštos mofetilo mikofenoliato dozės peroralinę suspensiją, susidedančią iš šių komponentų:

20	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	30-50
25	Lycasin® (maltozės sirupas)	10-30
	sacharozė	iki 10
	fruktozė	iki 10
	aspartamas	iki 0,5
	lecitinas	iki 0,5
30	citrinos rūgštis	0,02-0,25
	dinatrio fosfatas	0,19-0,8
	metil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,18
	propil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,02
	aromatinė medžiaga [atrinkta iš vynu-	

- gių (gali būti su anyžiais),
 vyšnių, žemuogių, mėtų, apelsinų,
 uogų ar vaisių mišinio skonio] 0,1-3,0
 Magnasweet® iki 1
- 5 dažas(ai) (atrinktas(i) iš raudonojo 28,
 raudonojo 40, raudonojo 3, gel-
 tonujo 6, mėlynojo 1, mėlynojo 2 bei
 žaliojo 3) 0,005
 valytas vanduo iki 100
- 10 Išradimas taip pat apima sausą granuliuotą mofetilo
 mikofenoliato mišinį, skirtą atstatymui vandeniui,
 gaunant aukštos dozės peroralinę suspensiją,
 susidedančią iš šių komponentų:
- | | <u>Ingredientas</u> | <u>mg/ml*</u> |
|----|---|---------------|
| 15 | mofetilo mikofenoliatas arba | |
| | mikofenolio rūgštis | 75-300 |
| | suspenduotojas/klampumo agentas | 1-30 |
| | drėkinantis agentas | iki 10 |
| | saldinančios medžiagos | 1-1200 |
| 20 | aromatinė medžiaga | 0,1-100 |
| | aromato sustiprintojas/kartumo | |
| | maskuotojas | iki 50 |
| | antimikrobinis agentas | iki 10 |
| | dažas | iki 2 |
| 25 | (* koncentracija po praskiedimo vandeniui) | |
| | Konkretesniu aspektu, išradimas apima sausą granuliuotą | |
| | mofetilo mikofenoliato mišinį, skirtą atstatymui | |
| | vandeniui, tuo pačiu gaunant aukštos dozės peroralinę | |
| | suspensiją, susidedančią iš šių komponentų: | |
| 30 | <u>Ingredientas</u> | <u>mg/ml*</u> |
| | mofetilo mikofenoliatas | 200 |
| | ksantano derva | 1-1,5 |
| | koloidinis silicio dioksidas | 5-10 |

	sorbitas	iki 550
	aspartamas	iki 3
	sojos lecitinas	1-2
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	iki 10
5	aromatinė medžiaga [atrinkta iš vynuogių (gali būti su anyžiais), vyšnių, žemuogių, mėtų, apelsinų, uogų bei vaisių mišinio skonio]	0,1-3,0
10	dažas (raudonasis, mėlynasis ir/arba geltonasis, kad atitiktų aromatą)	0,01-0,1
	(* koncentracija po praskiedimo vandeniu)	

15 Sekantys apibrėžimai skirti iliustruoti ir apibūdinti įvairių terminų, panaudotų išradimo aprašyme, reikšmę ir apimtį.

Nuoroda į šio išradimo mišiniuose naudojamą aktyvų agentą "mofetilo mikofenoliatas" apima ir farmacijoje priimtinas jo druskas.

20 Terminas "efektyvus kiekis" reiškia dozę, kuri įgalina įveikti susirgimą. Šis kiekis keisis priklausomai nuo paciento, susirgimo tipo bei naudojamo gydymo būdo.

25 Terminas "m/t%" arba "masės/tūrio procentai" reiškia užpildo ir/arba vaistinės medžiagos kiekį, išreikštą mase (gramais), kuris yra suspensijos galutiniame tūryje (mililitruose). Užpildo ir/arba vaistinės medžiagos kiekis išreiškiamas procentine dalimi nuo bendro skysto produkto galutinio tūrio.

30 Terminas "p.k." reiškia, jog pridedamas pakankamas kiekis, kad pasiekti tam tikrą būvį, pvz., pripildyti tirpalą iki pageidaujamo tūrio (t.y., 100%).

Jeigu nenurodyta kitaip, čia aprašytos procedūros vykdomos atmosferos slėgyje 5-100°C temperatūroje (geriau 10-50°C; geriausia "kambario" arba "aplinkos" temperatūroje, pvz., 20°C).

Jeigu nepažymėta kitaip, mišinio procentinė sudėtis, periodai ir sąlygos yra suprantami kaip nurodyti apytikriai, pvz., pridėti apie 10 m/t% apytiksliai atmosferos slėgyje, 5-100°C temperatūroje (geriau 10-50°C; geriausia 20°C), 1-10 val. laikotarpyje (geriau 5 val.). Bet parametrai, pateikti pavyzdžiuose, yra konkretūs.

Medžiagos

Mofetilo mikofenoliatas gali būti gaunamas pagal anksčiau šiame aprašyme minėtą JAV patentą No. 4,753,935. Šiuo metu mofetilo mikofenoliatą geriausia ruošti pagal JAV patentą No. 5,247,083, taip pat paminėtą aprašyme. Mikofenolio rūgštis yra gaunama, pvz., iš Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. Įvairių užpildų šaltiniai yra pateikiami žemiau, pvz., kai medžiaga nėra paprastai gaunama (nuperkama) arba kada geriau vartoti tam tikros firmos produktą.

Suspenduojantys ir/arba klampumą didinantys agentai, kurie naudojami išradimo mišiniuose, apima, pvz., hidroksipropilmetilceliuliozę [pageidautina atitinkančią JAV Farmakopėją (USP) hidroksipropilmetilceliuliozę 2910]; ksantano dervą [pageidautina ksantano derva, atitinkanti Nacionalinį receptūrų registrą National Formulary (NF), geriausia Keltrol®CR, gaunama iš Kelco, San Diego, CA]; mikrokristalinę celiuliozę (kuri yra suspenduojantis koloidinis agentas, pageidautina atitinkanti NF mikrokristalinę celiuliozę, geriausia Avicel® RC-591, gaunama iš FMC Corporation, Philadelphia, PA); natrio karboksimetilceliuliozę [pageidautina natrio karboksimetilceliuliozė, atitinkanti JAV Farmakopėją (USP), arba natrio karmelozė, arba natrio karboksimetilceliuliozė, atitinkančios Britanijos Farmakopėją (BP)]; bei koloidinį silicio dioksidą

- (pageidautinas koloidinis silicio dioksidas, atitinkantis NF, geriau Cab-o-sil® M-5, gaunamas iš Cabot Corporation, Tuscola, IL).
- Drėkinantys agentai, naudojami išradimo mišiniuose, apima, pvz., lecitiną (sutampantį arba nesutampantį su sojos lecitinu) ir poloksamerą (gaunamą pluronic F68 prekiniu pavadinimu iš BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, NJ).
- 5 Saldinančios medžiagos, naudojamos išradimo mišiniuose, apima, pvz., 70% sorbito tirpalą (pageidautinas sorbito tirpalas, atitinkantis USP); maltozės sirupą (pageidautinas atitinkantis USP arba NF, geriausia Lycasin®, gaunamas iš Roquette Corporation, Gurnee, IL); sacharozę [pageidautina atitinkanti NF arba
- 10 Britanijos Farmakopėją/Europos Farmakopėją (BP/EP)]; fruktozę (pageidautina atitinkanti USP); aspartamą (pageidautina atitinkantis NF); ksilitą (pageidautina standartinio laipsnio); manitą (pageidautina atitinkantis USP arba BP); sorbitą miltelių pavidale
- 20 (pageidautina atitinkantis NF arba BP); kristalinę maltozę (pageidautina Maltisorb®, atitinkanti SF, gaunama iš Roquette Corporation, Gurnee, IL). Atvejais, kada galima pasirinkti fizinį stovį, skystos saldinančios medžiagos yra tinkamesnės suspensijoms, o
- 25 sausos saldinančios medžiagos labiau tinkamos sausam granuliavimui. Saldinančios medžiagos (išskyrus aspartamą) taipogi gali pasireikšti kaip klampumą didinantys ir/arba antimikrobiniai agentai.
- Aromatinės medžiagos, naudojamos išradimo mišiniuose, apima, pvz., turinčias mėtų, žemuogių, vyšnių, apelsinų, uogų, vaisių mišinio bei vynuogių (gali būti sumaišytos su anyžiais) skonį. Jos gaunamos iš
- 30 Tastemaker, Cincinnati, OH; Crompton & Knowles

Corporation, Mahwah, NJ; bei International Flavors & Fragrances Inc., Camden, NJ.

Išradimo mišiniuose naudojami buferiai savo sudėtyje turi, pvz., citrinos rūgštį (pageidautina atitinkanti USP) ir dinatrio fosfatą (pageidautina atitinkantis USP).

Išradimo mišiniuose naudojami antimikrobiniai agentai apima, pvz.: natrio benzoatą; natrio metil-p-hidroksibenzoatą (pageidautina atitinkantis NF natrio metil-p-hidroksibenzoatas); metil-p-hidroksibenzoatą (pageidautina atitinkantis NF metil-p-hidroksibenzoatas, arba BP metilhidroksibenzoatas, arba EP metil-p-hidroksibenzoatas); propil-p-hidroksibenzoatą (pageidautina NF atitinkantis propil-p-hidroksibenzoatas, arba BP/EP propilhidroksibenzoatas); bei kalio sorbatą (pageidautina atitinkantis NF arba BP).

Dažai (arba pigmentai), naudojami išradimo mišiniuose, apima, pvz.: raudonąjį 28 (FD & C), raudonąjį 40 (FD & C), raudonąjį 3 (FD & C), mėlynąjį 1 (FD & C), mėlynąjį 2 (FD & C), geltonąjį 6 (FD & C) bei žaliąjį 3 (FD & C).

25 PERORALINĖ AUKŠTOS DOZĖS SUSPENSIIJA

Sudėtis

Šio išradimo peroralinės aukštų dozių suspensijos turi tokią bendrą sudėtį:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
30	mofetilo mikofenoliatas arba	
	mikofenolio rūgštis	7,5-30,0
	suspenduotojas/klampumo agentas	0,1-3,0
	drėkinantis agentas	iki 0,5
	saldinančios medžiagos	30,0-70,0

	aromatinė medžiaga	0,1-2,0
	aromato sustprintojas/kartumo	
	maskuotojas	iki 1,0
	buferis	0,5-1,5
5	antimikrobinis agentas	iki 10,0
	dažas	iki 0,01
	valytas vanduo	iki 100

Kada aktyvus agentas yra MPA, norint išvengti jo skilimo, suspensijos pH turi būti palaikomas žemiau 7,0.

Išradimo optimali peroralinė suspensija turi šiuos komponentus:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
15	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	30-50
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10-30
20	sacharozė	iki 10
	fruktozė	iki 10
	aspartamas	iki 0,5
	lecitinas	iki 0,1
	citrinos rūgštis	0,02-0,25
25	dinatrio fosfatas	0,19-0,67
	metil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,18
	propil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,02
	aromatinė medžiaga	0,3-1,0
	Magnasweet®	iki 1
30	dažas	0,005
	valytas vanduo	iki 100

Optimalesnė peroralinė išradimo suspensija turi šiuos komponentus:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
	ksantano derva	0,1
5	sorbitas, 70% tirpalas	30-50
	Lycasin® (salyklo sirupas)	10-30
	sacharozė	iki 10
	fruktozė	iki 10
	aspartamas	iki 0,5
10	lecitinas	iki 0,5
	citrinos rūgštis	0,02-0,25
	dinatrio fosfatas	0,19-0,8
	metil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,18
	propil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,02
15	aromatinė medžiaga	0,1-1,0
	Magnasweet®	iki 1
	dažas	0,005
	valytas vanduo	iki 100
20	Gamybos būdas	
	1. Į karštą vandenį (apie 70°C) sudedamas antimikrobinis agentas ir disperguojamas, po to sudedami suspenduojantis ir/arba klampumo agentai (pageidautina mikrokristalinė celiuliozė, po to	
25	ksantano derva).	
	2. Maišant ištirpinamas buferis(ai) (pageidautina citrinos rūgštis, po to dinatrio fosfatas), po to saldinanti medžiaga(os), drėkinantis agentas(ai), dažas(ai), aromato sustiprintojas(ai) bei aromatinė	
30	medžiaga(os).	
	3. Į mišinį, gautą 2 stadijoje, supilamas aktyvus junginys (mofetilo mikofenoliatas arba mikofenolio rūgštis); skystis gerai sumaišomas, kad susidarytų suspensija.	

SAUSAS GRANULIUOTAS MIŠINYS

Sudėtis

Šio išradimo sausi granuliuoti mišiniai turi sekančią

5 bendrą sudėtį:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
	mofetilo mikofenoliatas arba	
	mikofenolio rūgštis	75-300
	suspenduotojas/klampumo agentas	10-30
10	drėkinantis agentas	3-10
	saldinančios medžiagos	200-1200
	aromatinė medžiaga	3-100
	aromato sustiprintojas/kartumo	
	maskuotojas	iki 50
15	antimikrobinis agentas	iki 10
	dažas	iki 2

(* koncentracija po praskiedimo vandeniu)

Tinkamas granuliuotas mišinys susideda iš šių komponentų:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
20	mofetilo mikofenoliatas	200
	natrio karboksimetilceliuliozė	20
	sacharozė	iki 700
	fruktozė	iki 700
25	ksilitas	iki 700
	manitas	iki 1200
	sorbitas	iki 1080
	maltozė	iki 740
	pluronic F68	4-8
30	aromatinė medžiaga	10
	kalio sorbatas	iki 1
	dažas	iki 1

(* koncentracija po praskiedimo vandeniu)

Tinkamiausias granuliuotas mišinys susideda iš šių komponentų:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
5	mofetilo mikofenoliatas	200
	ksantano derva	1-1,5
	koloidinis silicio dioksidas	5-10
	sacharozė	iki 700
	fruktozė	iki 700
10	ksilitas	iki 700
	manitas	iki 1200
	sorbitas	iki 1080
	maltozė	iki 740
	sojos lecitinas	1-2
15	aromatinė medžiaga	1-10
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	iki 10
	dažas	iki 1

(* koncentracija po praskiedimo vandeniu)

20 Gamybos būdas

1. Mofetilo mikofenoliatas, saldinanti medžiaga(os), drėkinantis agentas(ai) ir suspenduojantis ir/arba klampumą didinantis agentas(ai) atsveriami ir sumaišomi maišiklyje.
- 25 2. Vandenyje ištirpinami dažas(ai) ir buferis(iai).
3. 2 stadijoje gautas tirpalas supilamas į talpą su 1 stadijos mišiniu ir maišoma tol, kol gaunamos reikiamo dydžio granulės.
4. Granuliuotas mišinys išdžiovinamas, po to
- 30 smulkinamas, kad sumažinti dalelių dydį.
5. Maišant pridedami suspenduojantis ir/arba klampumą didinantis agentas(ai), aromatinė medžiaga(os) ir antimikrobinis agentas(ai).

Skiriant mofetilo mikofenoliato ar mikofenolio rūgšties farmacinį mišinį, sausas granuliuotas mišinys supilamas į atitinkamą talpą su vandeniu. Tada talpa uždaroma ir suplakama, tuo būdu gaunant suspensiją, kuri vartojama
5 peroraliniu būdu.

Alternatyviai, granuliuotė yra ruošiama tokioje talpoje, kad vaisto suspensijos, gautos atstačius mišinį atitinkamu vandens tūriu, užtektų ilgesniam laikotarpiui (pvz., 90 g mofetilo mikofenoliato
10 patiekama buteliuke, kuriame atžymėtas galutinis 450 ml tūris po praskiedimo valytu vandeniu ir kuris yra skirtas 30 dienų atsargoms).

Optimalūs mišiniai

15 Išradimas apima šiuos optimalius mišinius:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
20	ksantano derva	0,1
	sorbito tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin®	10
	lecitinas	0,1
25	metil-p-hidroksibenzoatas	0,036
	propil-p-hidroksibenzoatas	0,004
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
30	citrinos rūgštis	0,0542
	dinatrio fosfatas	0,673
	valytas vanduo	iki 100

pH nustatomas lygus 7, kaip ir skystos suspensijos, skirtos peroraliniam vartojimui.

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
5	ksantano derva	0,1
	sorbito tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
	sojos lecitinas	0,1
10	metil-p-hidroksibenzoatas	0,04-1
	vaisių mišinio esencija	<0,3
	dažas (atitinkantis aromatą)	0,005
	citrinų rūgštis	0,06
	dinatrio fosfatas	0,7
15	valytas vanduo	iki 100
pH nustatomas lygus 7, kaip ir skystos suspensijos, skirtos peroraliniam vartojimui.		

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
20	natrio karboksimetilceliuliozė	9000
	manitas	180000
	aspartamas	1575
	pluronic F68	1800
	kalio sorbitas	225
25	vyšnių esencija	4500
	dažas (raudonasis 40:mėlynasis 1,90:10)	4,5
konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.		

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
30	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	450
	koloidinis silicio dioksidas	2250
	sojos lecitinas	450
	sorbitas	247500

	aspartamas	225
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	900
	uogų esencija	1350
	dažas (FD&C raudonasis 3	13,5
5	FD&C mėlynasis 1)	2,7
	konteineriaryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti	
	valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.	
	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
10	ksantano derva	450
	koloidinis silicio dioksidas	2250
	sojos lecitinas	450
	sorbitas	135000
	aspartamas	450
15	citrinos rūgštis	225
	natrio citratas	4500
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	900
	uogų esencija	1350
	dažas (FD&C raudonasis 3	13,5
20	FD&C mėlynasis 1)	2,7
	konteineriaryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti	
	valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.	
	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
25	ksantano derva	675
	koloidinis silicio dioksidas	4500
	sojos lecitinas	900
	aspartamas	900
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	1035
30	vaisių mišinio esencija	900
	dažas (FD&C raudonasis 3	3,6
	FD&C geltonasis 6)	0,9
	konteineriaryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti	
	valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.	

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	450
	koloidinis silicio dioksidas	2250
5	sojos lecitinas	450
	sorbitas	247500
	aspartamas	225
	citrinos rūgštis	225
	natrio citratas	4500
10	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	1035
	vaisių mišinio esencija	900
	dažas (FD&C raudonasis 3	2,79
	FD&C geltonasis 6)	0,675
	konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti	
15	valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.	

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	675
20	koloidinis silicio dioksidas	4500
	sojos lecitinas	900
	aspartamas	900
	citrinos rūgštis	225
	natrio citratas	4500
25	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	450
	apelsinų esencija	450
	dažas (FD&C geltonasis 6)	45
	konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti	
	valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.	

30

Testavimas ir vartojimas

Testavimas

Norint įvertinti mišinių derinių, sudarytų pagal šią išradimą, tinkamumą, atliekami sekantys testai.

Testavimo procedūros yra žinomos specialistams. Yra įvertinami:

1. Sudarymo laikas (sausų granulių mišinių).
- 5 2. Kietos medžiagos(ų) resuspendavimo lengvumas.
3. Išvaizda.
4. Vandeninėje fazėje ištirpusios vaistinės substancijos kiekis.
5. Cheminis stabilumas (vaistinės substancijos
- 10 atsparumo rodiklis, procentais).
6. Susidaręs skilimo produktas(ai), procentais (pvz., mikofenolio rūgštis iš mofetilo mikofenoliato suspensijos).
7. Klampumas.
- 15 8. Lyginamasis svoris.
9. Užšaldymas/atitirpinimas (agregatų susidarymas).
10. Sedimentacijos greitis.
11. Sedimentacijos tūris.
12. Vaistinės substancijos homogeniškumas.
- 20 13. Dalelių dydis.
14. Antimikrobinis aktyvumas (USP/BP testas).
15. Gravitacinis ir vibracinis įtempimai (imituojant pervežimą).

- 25 Norint įvertinti mišinių, sudarytų pagal šį išradimą, tinkamumą, atliekami šie testai. Testavimo procedūros yra žinomos specialistams. Yra įvertinami:

1. Nuosėdų resuspendavimo lengvumas.
- 30 2. Išvaizda.
3. Cheminis stabilumas (vaistinės substancijos atsparumo rodiklis, procentais).
4. Skilimo produktas(ai), procentais, susidaręs per atitinkamą laiką.

5. Klampumas.
6. Lyginamasis svoris.
7. Vaistinės substancijos homogeniškumas.
8. Dalelių dydis.
- 5 9. Antimikrobinis efektyvumas (USP/BP testas).

Tinkamumo kriterijai:

Resuspendavimo lengvumas — Suspensijos nuosėdos turi nusėsti taip laisvai, kad minimaliai supurčius, jos vėl
10 disperguotųsi ir susidarytų pradinė suspensija. Praktiniu požiūriu - bet kurios nuosėdos turi vėl disperguotis, minimaliai rankose supurčius 10 sek.

Išvaizda — Naujai paruoštoje suspensijoje visos kietos dalelės turi būti lygiai ir homogeniškai disperguotos
15 skystoje fazėje. Praėjus tam tikram laikui, gali įvykti sedimentacija; idealu, kai nuosėdų tūris prilygsta suspensijos tūriui. Jeigu nuosėdų tūris yra mažesnis negu suspensijos tūris, susidaręs supernatantas turi būti skaidrus (rodantis flokuliacinę sistemą).

20 Cheminis stabilumas — Vaistinės substancijos kiekis turi išlikti 90-110% markiravimu numatytos koncentracijos ribose.

Per atitinkamą laiką susidaręs skilimo produktas(ai) — Laikoma priimtiniu, kad dviejų metų laikotarpyje
25 susidaro ne daugiau kaip 5% skilimo produktų.

Klampumas — Klampumas turi būti pakankamai didelis, kad trukdytų įvykti staigiai sedimentacijai. Tačiau per didelis klampumas nėra priimtinas vartotojui. Tinkamas klampumas yra 200-1000 mPa·s, optimalu 250-500 mPa·s.

30 Lyginamasis svoris — Idealu, kai tirpiklio lyginamasis svoris yra lygus disperguojamo kieto junginio (vaistinės substancijos) lyginamajam svoriui; suderinti tirpiklio ir vaistinės substancijos lyginamieji svoriai

stabdys sedimentaciją. Šio išradimo mišiniams tinka šie lyginamieji svoriai: 1,10-1,25 g/ml.

Homogeniškumas — Minimaliai rankose supurčius pakuotę su suspensija, vaistinės substancijos kiekis, esantis
5 pakuotės viršuje, viduryje ir apačioje, turi būti pasiskirstęs tolygiai, skirtumas ne daugiau 10%.

Dalelių dydis — Praėjus tam tikram laikui, suspensijos dalelių dydžio vidurkis turi išlikti 20% paklaidos ribose, lyginant su naujai paruoštos suspensijos
10 dalelių dydžio vidurkiu.

Antimikrobinis efektyvumas — Suspensijos antimikrobinis efektyvumas testuojamas metodais, numatytais USP bei BP. Kad suspensija būtų tinkama, ji turi būti išbandoma testais, sutinkamai su
15 atitinkamomis specifikacijomis.

Išradimo mišiniai yra priimtini, praėjus testus. Kaip specialistams bus aišku iš šios specifikacijos, atskirų ingredientų ir santykinų koncentracijų parinkimas atsilieps gautų mišinių palyginamosioms savybėms. Pvz.,
20 200 mg/ml mofetilo mikofenoliato gali būti suspenduoti Ora-PlusTM, sumaišytame su Ora-SweetTM, bet gautas mišinys pasižymės nepriimtiniu klampumu ir greičiausiai turės per daug ištirpusios vaistinės substancijos vandeninėje fazėje, kas iššauks padidintą skilimą ir
25 cheminio stabilumo praradimą (toks tirpiklių pH, t.y., žemiau 5,0, yra žemiausias priimtinas mofetilo mikofenoliatui pH šiuose mišiniuose).

Vartojimas

Šio išradimo mišiniai skiriami peroraliniam vartojimui
30 bet kokiame peroralinio gydymo mofetilo mikofenoliatu ar mikofenolio rūgštimi režime. Kai jau buvo nustatyti žmogaus dozių lygiai, pasirodė, jog, aplamai, mofetilo mikofenoliato ir mikofenolio rūgšties dienos dozė yra nuo 2,0 iki 5,0 g, optimalu 2,0-3,5 g. Skiriamo

aktyvaus junginio kiekis, žinoma, priklausys nuo objekto, susirgimo stadijos, skausmo aštrumo, gydymo būdo, režimo bei skiriančiojo gydytojo nuomonės. Pvz., gydymo režimas, skiriant 3,0 g/dienai mofetilo mikofenoliato, kuris ankščiau reikalavo 12 kapsulių (250 mg) priėmimo (pvz., po 6 kapsules 2 kartus per dieną), naudojant šio išradimo mišinį, bus viena 7,5 ml dozė (pvz., pilnas šaukštas) du kartus per dieną. Be to šio išradimo mišinius ypač tinka skirti, plaunant skrandį.

Naudingumas

Šio išradimo mišiniai yra naudingi, skiriant mofetilo mikofenoliatą bei mikofenolio rūgštį ("junginius") kaip imunosupresinius agentus, prieš uždegiminius agentus, priešauglinius agentus, priešproliferacinius agentus, priešvirusinius bei priešpsoriazinius agentus (tai detaliau apsvaistyta žemiau) žinduoliams: naminiams gyvuliams (galvijams, kiaulėms, avims, ožkoms, arkliams), naminiams gyvulėliams (katėms, šunims) ir ypač žmonėms. Junginiai yra inozinmonofosfato dehidrogenazės (IMPDH) inhibitoriai ir todėl inhibuoja *de novo* purinų sintezę; jie turi priešproliferacinį veikimą (pvz., prieš lygiųjų raumenų ląsteles bei B ir T limfocitus) ir inhibuoja antikūnų susidarymą bei limfocitų ir endotelinių ląstelių adhezijos molekulių glikozilinimą.

Kaip imunosupresiniai agentai, junginiai yra efektyvūs, gydant autoimuninius sutrikimus, pvz., I laipsnio cukrinį diabetą; žarnyno uždegimą [pvz., Krono ligą (granuliozmatozinė liga) ir žaizdotą kolitą]; sisteminę raudonąją vilklį; chronišką aktyvųjį hepatitą; išsėtinę sklerozę; Greivso ligą (Bazedovo liga); Hašimoto tiroiditą (skydliaukės uždegimas); Behceto sindromą (trigubas simptomokompleksas); miasteniją

Gravis; Šegreno sindromą (kserodermatozė); piktybinę anemiją; idiopatinį antinksčių nepakankamumą; I ir II laipsnio polililiaukinius autoimuninius sindromus.

Junginiai, kaip terapiniai imunosupresiniai agentai, 5 taip pat naudojami gydant astmą, imunohemolitinę anemiją, glomerulonefritą bei hepatitą. Profilaktinis junginių, kaip imunosupresinių agentų, naudojimas apima transplantacinio atmetimo gydymą, pvz., širdies, plaučių, kasos, inkstų, kepenų, odos bei ragenos 10 transplantacijų atveju bei homologinės ligos (reakcija "transplantantas prieš šeimininką") prevenciją.

Junginiai yra naudojami inhibuoti proliferacinius atsakus į kraujagyslių sužalojimus, pvz., stenozės, lydimos insulto į kraujo indų sienelės po 15 angioplastinės restenozės bei atlikus kardialinę chirurginę restenozę.

Junginiai yra naudojami kaip prieš uždegiminiai agentai, pvz., gydant reumatoidinį artritą, Stillo ligą bei uveitą (akies obuolio kraujagyslių apvalkalo 20 uždegimas).

Junginiai, kaip priešaugliniai agentai, yra naudojami, gydant vientisus auglius bei limforetikulinės kilmės piktybinius darinius. Pvz., junginių naudingumas, gydant vientisus auglius, apima: galvos ir kaklo vėžį, 25 įskaitant žvynelinių ląstelių karcinomą; plaučių vėžį, įskaitant smulkialąstelinę ir nesmulkialąstelinę plaučių karcinomą; tarpuplaučio auglius; stemplės vėžį, įskaitant žvynelinių ląstelių karcinomą bei adenokarcinomą (liaukinis vėžys); kasos vėžį; kepenų- 30 tulžies sistemos vėžį, įskaitant hepatoceliuliarinę karcinomą; cholangiokarcinomą, tulžies pūslės karcinomą bei tulžies lataų karcinomą; plonųjų žarnų karcinomą; metastazinę karcinomą, įskaitant adenokarcinomą, sarkomą, limfomą bei karcinoidinius auglius;

kolorektalinį vėžį, įskaitant storųjų žarnų bei tiesiosios žarnos karcinomą; metastazinę karcinomą; genitalinės-šlapimo sistemos vėžį, įskaitant kiaušidžių vėžį, gimdos sarkomą bei inkstų ląstelių, šlapimtakio, 5 šlapimo pūslės, prostatinės liaukos, šlapimo kanalo, penio, sėklidžių, moters išorinių lytinių organų, makšties, kaklelio, gimdos gleivinės ir kiaušintakių karcinomą; pieno liaukų vėžį; endokrininės sistemos vėžį; minkštųjų audinių sarkomas; piktybines 10 mezoteliomas; odos vėžį, įskaitant žvynelinių ląstelių karcinomą; bazalinę-ląstelinę karcinomą ir melanomą; centrinės nervų sistemos vėžį; piktybinius kaulų auglius; bei plazmos ląstelių auglius.

Tokie junginiai, kaip priešaugliniai agentai, yra 15 naudojami gydyti limforetikuliarinės kilmės piktybinius darinius, pvz., limfomas ir leukemijas, įskaitant B, T ir promonocitinių ląstelių linijos piktybinius darinius, grybelinę mikozę, Non-Hodgkins limfomą, afrikietišką limfomą ir kitas EBV - transformuotų B 20 limfocitų limfomas, kurias gavo transplantuoti recipientai Epstein-Barr virusinių infekcijų pasėkoje, chronišką limfocitinę leukemiją, aštrią limfocitinę leukemiją ir plaukų ląstelių leukemiją.

Junginiai, kaip priešvirusiniai agentai, yra naudojami 25 gydant, pvz., retrovirusus, įskaitant žmogaus T leukemijos virusus, I ir II tipo (HTLV-1 ir HTLV-2); žmogaus imunodeficito virusus, I ir II tipo (HIV-1 ir HIV-2) ir žmogaus nosies-ryklės karcinomos virusą (NPCV) bei gydant Herpes virusus, įskaitant EBV 30 infekuotus B limfocitus, CMV (citomegalovirusinė) infekciją, Herpes virusus 6 tipo, Herpes Simplex, 1 ir 2 tipo (HSV-1, HSV-2) ir Herpes Zoster (apjuosianti dedervinė).

Junginiai, kaip priešpsoriaziniai agentai, yra naudojami gydant, pvz., psoriazę ir psoriazinį artritą.

PAVYZDŽIAI

5

Sekantys preparatai ir pavyzdžiai pateikiami tam, kad specialistai turėtų galimybę aiškiau suprasti ir pritaikyti šį išradimą. Jie negali būti traktuojami kaip ribojantys išradimą, o tiktai kaip jį
10 iliustruojantys ir jam atstovaujantys.

1-24 pavyzdžiai

Šie pavyzdžiai iliustruoja aukštų peroralinių dozių suspensijos mišinių paruošimą. Kiekviename pavyzdyje
15 mišinys yra ruošiamas vienu iš alternatyvių būdų:

A. 1. Į karštą vandenį sudedama hidroksipropilmetilceliuliozė ir disperguojama.

2. Į 1 stadijoje gautą dispersiją sudedama mikrokristalinė celiuliozė ir disperguojama.

20 3. Į 2 stadijoje gautą dispersiją sudedama ksantano derva ir disperguojama.

4. Į 3 stadijoje gautą mišinį maišant sudedamos saldinančios, aromatinės medžiagos, dažai ir lecitinas.

25 5. Atskirai nedideliame vandens kiekyje ištirpinama citrinos rūgštis ir dinatrio fosfatas, tada tirpalas supilamas į 4 stadijoje gautą mišinį, nustatant reikalingą pH.

30 6. Atskirai nedideliame vandens (pašildyto iki 80°C) kiekyje ištirpinami metil-p-hidroksibenzoatas ir propil-p-hidroksibenzoatas, tirpalas supilamas į 5 stadijoje gautą mišinį.

7. Į 6 stadijoje gautą mišinį sudedamas mofetilo mikofenoliatas ir gerai sumaišoma, kad susidarytų suspensija, tinkama peroraliniam vartojimui.

- 5 B. 1. Karštame vandenyje (70-75°C) maišant ištirpinamas metil-p-hidroksibenzoatas.
2. Į 1 stadijoje gautą dispersiją sudedama mikrokristalinė celiuliozė ir disperguojama.
3. Į 2 stadijoje gautą dispersiją maišant
10 supilamas sorbito tirpalas. Į mišinį sudedama ksantano derva ir disperguojama. Po to maišant supilamas maltozės tirpalas.
4. Į atskirą indą su valytu vandeniu sudedama citrinos rūgštis ir ištirpinama, po to sudedamas ir
15 ištirpinamas bevandenis dinatrio fosfatas. Tada ištirpinama sacharozė ir disperguojamas sojos lecitinas. Sudedamas mofetilo mikofenoliatas ir disperguojamas.
5. 3 ir 4 stadijose gautos dispersijos supilamos
20 ir išmaišomos.
6. Paruošiamas pagrindinis dažo tirpalas. Į 5 stadijoje gautą dispersiją maišant pridedama dažo ir aromatinės medžiagos.
7. 6 stadijoje gauta dispersija praskiedžiama
25 valytu vandeniu iki reikalingo tūrio.

1 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
30	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	50

	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
	lecitinas	0,1
	metil-p-hidroksibenzoatas	0,036
5	propil-p-hidroksibenzoatas	0,004
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių aromatas	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
10	citrinos rūgštis	0,241
	dinatrio fosfatas	0,547
		pH 6
	valytas vanduo	iki 100

15 2 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
20	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin®(maltozės sirupas)	10
25	lecitinas	0,1
	metil-p-hidroksibenzoatas	0,036
	propil-p-hidroksibenzoatas	0,004
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
30	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0542
	dinatrio fosfatas	0,673
		pH 7

valytas vanduo

iki 100

3 pavyzdys

5	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
10	sorbitas, 70% tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
15	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0542
	dinatrio fosfatas	0,673
		pH 7
20	valytas vanduo	iki 100

4 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
25	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,2
	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
	ksantano derva	0,075
	sorbitas, 70% tirpalas	50
30	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
	lecitinas	0,1
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01

	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0962
	dinatrio fosfatas	0,219
5		pH 6
	valytas vanduo	iki 100

5 pavyzdys

10	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
15	sorbitas, 70% tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
	lecitinas	0,1
	vynuogių esencija	1,0
20	anyžių esencija	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0217
	dinatrio fosfatas	0,269
25		pH 7
	valytas vanduo	iki 100

6 pavyzdys

30	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,35
	mikrokristalinė celiuliozė	0,3
	ksantano derva	0,125

	sorbitas, 70% tirpalas	30
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	30
	vynuogių esencija	0,75
5	anyžių esencija	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0217
	dinatrio fosfatas	0,269
10		pH 7
	valytas vanduo	iki 100

7 pavyzdys

15	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
20	sorbitas, 70% tirpalas	30
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	30
	lecitinas	0,1
	vynuogių esencija	1,0
25	anyžių esencija	0,01
	Magnasweet®	0,2
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	buferis	
	citrinos rūgštis	0,142
30	dinatrio fosfatas	0,438
		pH 6
	valytas vanduo	iki 100

8 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
5	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	30
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
10	aspartamas	0,5
	lecitinas	0,1
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
15	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0217
	dinatrio fosfatas	0,269
		pH 7
	valytas vanduo	iki 100
20		

9 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
25	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	30
	sacharozė	10
30	Lycasin® (maltozės sirupas)	30
	lecitinas	0,1
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005

	buferis	
	citrinos rūgštis	0,136
	dinatrio fosfatas	0,192
		pH 5
5	valytas vanduo	iki 100
10 pavyzdys		
	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
10	hidroksipropilmetilceliuliozė	1
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	sorbitas, 70% tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10
15	lecitinas	0,1
	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
	Magnasweet®	1
	dažas (raudonasis28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
20	buferis	
	citrinos rūgštis	0,0217
	dinatrio fosfatas	0,192
		pH 7
	valytas vanduo	iki 100
25		

11 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
30	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	50
	sacharozė	10
	Lycasin® (maltozės sirupas)	10

	sojos lecitinas	0,1
	citrinos rūgštis	0,06
	dinatrio fosfatas (pH 7)	0,7
	metil-p-hidroksibenzoatas	0,04-0,1
5	aromatinė medžiaga	<0,3
	dažas (atitinkantis aromatą)	0,005
	valytas vanduo	iki 100

12 pavyzdys

10

Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sauso granuliuoto mišinio paruošimą.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	3000
15	natrio karboksimetilceliuliozė	300
	sorbitas, milteliai	3000
	ksilitas	2000
	maltozė	2000
	pluronic F68	60
20	mėtų esencija	150
	FD&C žaliasis 3	0,1

Aukščiau išvardyti ingredientai sudedami ir sumaišomi iki homogeninio mišinio, pripilant atitinkamą kiekį valyto vandens, kad gauti norimo dydžio granules. Mišinys yra granuliuojamas, po to džiovinamas, kad gauti sausas granules, kurias, pridėjus 15 ml valyto vandens, tinka vartoti kaip farmacinį mišinį (sukračius, gaunama suspensija, turinti 3,0 g mofetilo mikofenoliato/15 ml).

30

13 pavyzdys

Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sausą granuliuotą mišinį.

5	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	2000
	natrio karboksimetilceliuliozė	200
	manitas	4000
	aspartamas	35
10	pluronic F68	40
	vyšnių esencija	100
	FD&C raudonasis 40	0,1
	FD&C mėlynasis 1	0,01

15 14 pavyzdys

Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sausą granuliuotą mišinį.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
20	mofetilo mikofenoliatas	2000
	natrio karboksimetilceliuliozė	200
	sorbitas, milteliai	10000
	pluronic F68	40
	vyšnių esencija	100
25	FD&C raudonasis 40	0,1
	FD&C mėlynasis 1	0,01

15 pavyzdys

30 Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sausą granuliuotą mišinį.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	2000
	natrio karboksimetilceliuliozė	200

	manitas	4000
	aspartamas	35
	kalio sorbatas	5
	pluronic F68	40
5	vyšnių esencija	100
	FD&C raudonasis 40	0,1
	FD&C mėlynasis 1	0,01

16 pavyzdys

10

Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sausą granuliuotą mišinį.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	3000
15	ksantano derva	15
	koloidinis silicio dioksidas	75
	sojos lecitinas	15
	sorbitas	8250
	aspartamas	7,5
20	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	30
	uogų esencija	45
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,45
	FD&C mėlynasis 1)	0,09

inde, kuris bus pripildytas valytu vandeniu iki
25 atžymėto galutinio tūrio 15 ml.

17 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
30	mofetilo mikofenoliatas	3000
	ksantano derva	15
	koloidinis silicio dioksidas	75
	sojos lecitinas	15
	sorbitas	4500

	aspartamas	15
	citrinos rūgštis	67,5
	natrio citratas	150
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	30
5	uogų esencija	45
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,45
	FD&C mėlynasis 1)	0,09
	inde, kuris bus pripildytas valytu vandeniu iki atžymėto galutinio tūrio 15 ml.	

10

18 pavyzdys

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	3000
15	ksantano derva	15
	koloidinis silicio dioksidas	75
	sojos lecitinas	15
	sorbitas	8250
	aspartamas	7,5
20	citrinos rūgštis	7,5
	natrio citratas	150
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	34,5
	vaisių mišinio esencija	30
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,093
25	FD&C mėlynasis 1)	0,0225
	inde, kuris bus pripildytas valytu vandeniu iki atžymėto galutinio tūrio 15 ml.	

19 pavyzdys

30

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	2000
	natrio karboksimetilceliuliozė	200
	manitas	4000

	aspartamas	35
	kalio sorbatas	5
	pluronic F68	40
	vyšnių esencija	100
5	FD&C raudonasis 40	0,1
	FD&C mėlynasis 1	0,01

20 pavyzdys

- 10 Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sausą granuliuotą mišinį, numatant, jog indas bus pripildytas valytu vandeniu iki atžymėto galutinio 450 ml tūrio.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
15	natrio karboksimetilceliuliozė	9000
	manitas	180000
	aspartamas	1575
	pluronic F68	1800
	kalio sorbatas	225
20	vyšnių esencija	4500
	dažas (raudonasis 40:mėlynasis 1,90:10)	4,5

21 pavyzdys

- 25 Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sauso granuliuoto mišinio paruošimą.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
	mofetilo mikofenoliatas	200,0
	ksantano derva	1,0
30	koloidinis silicio dioksidas	5,0
	sojos lecitinas	1,0
	sorbitas	300,0
	aspartamas	1,0
	citrinos rūgštis	0,5

	natrio citratas	10,0
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	2,0
	uogų esencija	3,0
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,034
5	FD&C mėlynasis 1)	0,006

(*koncentracija po praskiedimo vandeniui)

Ruošiant sausą granuliuotą mišinį, mofetilo mikofenoliatas, sorbitas, aspartamas, sojos lecitinas ir ksantano derva 5 min. maišomi maišiklyje. Dažas su

10 natrio citratu bei citrinos rūgštimi ištirpinamas valytame vandenyje 45-55°C temperatūroje. Po to tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros. Šis dažo/buferio tirpalas maišant supilamas į mofetilo mikofenoliato mišinį, esantį šaldomame maišomame

15 rezervuare apytikriai 60 ml/min. greičiu. Kada granuliuojamo mišinio temperatūra viršija 30°C, maišymas nutraukiamas ir leidžiama atvėsti iki 20-24°C. Granuliuojamam mišiniui pasiekus 20-24°C temperatūrą, papildomai maišoma 2-8 minutes, po to džiovinama. Jeigu

20 būtina, granulės smulkinamos, kad sumažinti dalelių dydį. Naudojant maišiklį, sudedami koloidinis silicio dioksidas, aromatinė medžiaga bei natrio metil-p-hidroksibenzoatas.

25 22 pavyzdys

Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sauso granuliuoto mišinio paruošimą.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
30	mofetilo mikofenoliatas	200,0
	ksantano derva	1,5
	koloidinis silicio dioksidas	10,0
	sojos lecitinas	2,0
	aspartamas	2,0

	citrinos rūgštis	0,5
	natrio citratas	10,0
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	1,0
	apelsinų esencija	1,0
5	dažas (FD&C geltonasis 6)	0,1
	(*koncentracija po praskiedimo vandeniu)	

23 pavyzdys

- 10 Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sauso granulioto mišinio paruošimą.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
	mofetilo mikofenoliatas	200,0
	ksantano derva	1,0
15	koloidinis silicio dioksidas	5,0
	sojos lecitinas	1,0
	sorbitas	550,0
	aspartamas	0,5
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	2,0
20	uogų esencija	3,0
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,034
	FD&C mėlynasis 1)	0,006
	(*koncentracija po praskiedimo vandeniu)	

25 24 pavyzdys

- Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sauso granulioto mišinio paruošimą.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
30	mofetilo mikofenoliatas	200,0
	ksantano derva	1,5
	koloidinis silicio dioksidas	10,0
	sojos lecitinas	2,0
	aspartamas	2,0

	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	2,3
	vaisių mišinio esencija	2,0
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,008
	FD&C geltonasis 6)	0,002
5	(*koncentracija po praskiedimo vandeniui)	

25 pavyzdys

Šis pavyzdys iliustruoja išradimo sauso granuliuoto
10 mišinio paruošimą.

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml*</u>
	mofetilo mikofenoliatas	200,0
	ksantano derva	1,0
	koloidinis silicio dioksidas	5,0
15	sojos lecitinas	1,0
	sorbitas	550,0
	aspartamas	0,5
	citrinos rūgštis	0,5
	natrio citratas	10,0
20	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	2,3
	vaisių mišinio esencija	2,0
	dažas (FD&C raudonasis 3	0,0062
	FD&C geltonasis 6)	0,0015
	(*koncentracija po praskiedimo vandeniui)	

25

26-50 pavyzdžiai

Pagal 1-25 pavyzdžius, mofetilo mikofenoliatą pakeitus
mikofenolio rūgštimi, gaunamos atitinkančios sausų
30 granulių mišinių suspensijos.

Nors šis išradimas buvo aprašytas su nuoroda į jo
specifines išraiškas, specialistams aišku, jog galimi
įvairūs pakeitimai bei ekvivalentiniai mainai,

nenutolstant nuo tikrosios išradimo esmės ir apimties. Be to, gali būti padaryta daugelis modifikacijų tam, kad suderinti atskirą situaciją, medžiagą, kompoziciją, technologinį būdą, stadiją arba stadijų seką su šio

5 išradimo tikslu ir apimtimi. Laikoma, kad visos tokios modifikacijos neišeina už išradimo ribų, nustatytų pateiktoje išradimo apibrėžtyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinis mišinys, b e s i s k i r i a n t i s
 5 tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas arba	
	mikofenolio rūgštis	7,5-30,0
	suspenduotojas/klampumo agentas	0,1-3,0
10	drėkinantis agentas	iki 0,5
	saldinančios medžiagos	30,0-70,0
	aromatinė medžiaga	0,1-2,0
	aromato sustiprintojas/kartumo	
	maskuotojas	iki 1,0
15	buferis iki pH 5,0-7,0	0,5-1,5
	antimikrobinis agentas	iki 1,0
	dažas	iki 0,01
	valytas vanduo	iki 100

skystos suspensijos, tinkamos peroraliniam vartojimui,
 20 pavidalu.

2. Farmacinis mišinys pagal 1 punktą, b e s i s k i -
 r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
25	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbitas, 70% tirpalas	30-50
	maltozės sirupas Lycasin	10-30
30	sacharozė	iki 10
	fruktozė	iki 10
	aspartamas	iki 0,5
	lecitinas	iki 0,1
	citrinos rūgštis	0,02-0,25

	dinatrio fosfatas	0,19-0,67
	metil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,18
	propil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,02
	aromatinė medžiaga	0,3-1,0
5	aromato sustiprintojas Magnasweet	iki 1
	dažas	0,005
	valytas vanduo	iki 100

skystos suspensijos, tinkamos peroraliniam vartojimui, pavidalu.

10

3. Farmacinis mišinys pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi 20 m/t% mofetilo mikofenoliato.

4. Farmacinis mišinys pagal 1 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
	mofetilo mikofenoliatas	20
	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
	ksantano derva	0,1
20	sorbitas, 70% tirpalas	30-50
	maltozės sirupas Lycasin	10-30
	sacharozė	iki 10
	fruktozė	iki 10
	aspartamas	iki 0,5
25	lecitinas	iki 0,5
	citrinos rūgštis	0,02-0,25
	dinatrio fosfatas	0,19-0,8
	metil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,18
	propil-p-hidroksibenzoatas	iki 0,02
30	aromatinė medžiaga	0,1-1,0
	aromato sustiprintojas Magnasweet	iki 1
	dažas	0,005
	valytas vanduo	iki 100

skystos suspensijos, tinkamos peroraliniam vartojimui, pavidalu.

5. Farmacinis mišinys pagal 4 punktą, b e s i s k i -
 5 r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	m/t%
	mofetilo mikofenoliatas	20
	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
	ksantano derva	0,1
10	sorbitas, 70% tirpalas	50
	maltozės sirupas Lycasin	10
	sacharozė	10
	sojos lecitinas	0,1
	citrinos rūgštis	0,06
	dinatrio fosfatas	0,7
15	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	0,04
	aromatinė medžiaga	<0,3
	dažas	0,005
	valytas vanduo	iki 100

- 20 skystos suspensijos, tinkamos peroraliniam vartojimui, pavidalu.

6. Farmacinis mišinys, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	mg/ml
25	mofetilo mikofenoliatas arba	
	mikofenolio rūgštis	75-300
	suspenduotojas/klampumo agentas	1-30
	drėkinantis agentas	iki 10
	saldinančios medžiagos	1-1200
30	aromatinė medžiaga	0,1-100
	aromato sustiprintojas/kartumo	
	maskuotojas	iki 50
	antimikrobinis agentas	iki 10
	dažas	iki 2

ir yra sausų granulių pavidalu, kurios po sąveikos su vandeniu sudaro tinkamą vartoti peroralinę suspensiją, kurios ingredientų koncentracija tirpale nurodyta mg/ml.

5 7. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi 200 mg/ml mofetilo mikofenoliato.

8. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

10	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml</u>
	mofetilo mikofenoliatas	200
	natrio karboksimetilceliuliozė	20
	manitas	400
	aspartamas	3,5
15	drėkinantis agentas pluronic F68	4
	kalio sorbatas	0,5
	vyšnių esencija	10
	dažas (raudonasis 40:mėlynasis 1,90:10)	0,01

20 ir yra sausų granulių pavidalu, kurios po sąveikos su vandeniu sudaro tinkamą vartoti peroralinę suspensiją, kurios ingredientų koncentracija tirpale nurodyta mg/ml.

9. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

25	<u>Ingredientas</u>	<u>mg/ml</u>
	mofetilo mikofenoliatas	200
	ksantano derva	1-1,5
	koloidinis silicio dioksidas	5-10
	sorbitas	iki 550
30	aspartamas	iki 3,0
	sojos lecitinas	1-2
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	0,5-2,5
	aromatinė medžiaga	1-3
	dažas (atitinkantis aromatą)	1-3

ir yra sausų granulių pavidalu, kurios po sąveikos su vandeniu sudaro tinkamą vartoti peroralinę suspensiją, kurios ingredientų koncentracija tirpale nurodyta mg/ml.

- 5 10. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
	natrio karboksimetilceliuliozė	9000
10	manitas	180000
	aspartamas	1575
	drėkinantis agentas pluronic F68	1800
	kalio sorbatas	225
	vyšnių esencija	4500

- 15 dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10) 4,5

konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.

11. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
20	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	450
	koloidinis silicio dioksidas	2250
	sojos lecitinas	450
25	sorbitas	247500
	aspartamas	225
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	900
	uogų esencija	1350
	dažas (FD&C raudonasis 3	13,5

- 30 FD&C mėlynasis 1) 2,7

konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.

12. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi šiuos
ingredientus:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
5	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	450
	koloidinis silicio dioksidas	2250
	sojos lecitinas	450
	sorbitas	135000
10	aspartamas	450
	citrinos rūgštis	225
	natrio citratas	4500
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	900
	uogų esencija	1350
15	dažas (raudonasis 3	13,5
	mėlynasis 1)	2,7

konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti
valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.

13. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -
20 r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	675
	koloidinis silicio dioksidas	4500
25	sojos lecitinas	900
	aspartamas	900
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	1035
	vaisių mišinio esencija	900
	dažas (raudonasis 3	3,6
30	geltonasis 6)	0,9

konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti
valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.

14. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
	ksantano derva	450
	koloidinis silicio dioksidas	2250
5	sojos lecitinas	450
	sorbitas	247500
	aspartamas	225
	citrinos rūgštis	225
	natrio citratas	4500
10	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	1035
	vaisių mišinio esencija	900
	dažas (raudonasis 3	2,79
	geltonasis 6)	0,675
	konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti	
15	valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.	
	15. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -	
	r i a n t i s tuo, kad savo sudėtyje turi:	

	<u>Ingredientas</u>	<u>mg</u>
	mofetilo mikofenoliatas	90000
20	ksantano derva	675
	koloidinis silicio dioksidas	4500
	sojos lecitinas	900
	aspartamas	900
	citrinos rūgštis	225
25	natrio citratas	4500
	natrio metil-p-hidroksibenzoatas	450
	apelsinų esencija	450
	dažas (geltonasis 6)	45

- konteineryje, kurio markiruotė nurodo jį pripildyti
- 30 valytu vandeniu iki galutinio tūrio 450 ml.
16. Farmacinis mišinys pagal 6 punktą, b e s i s k i -
- r i a n t i s tuo, kad jis patalpintas konteineryje,
- kurio markiruotė nurodo jį užpildyti valytu vandeniu
- iki iš anksto numatyto tūrio.

17. Farmacinis mišinys, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis pagrindinai susideda iš:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
5	mofetilo mikofenoliatas	20
	hidroksipropilmetilceliuliozė	0,25
	mikrokristalinė celiuliozė	0,25
	ksantano derva	0,1
	sorbito tirpalas	50
10	sacharozė	10
	maltozės sirupas Lycasin	10
	lecitinas	0,1
	metil-p-hidroksibenzoatas	0,036
	propil-p-hidroksibenzoatas	0,004
15	vynuogių esencija	1,0
	anyžių esencija	0,01
	dažas (raudonasis 28:mėlynasis 1,90:10)	0,005
	citrinos rūgštis	0,0542
	dinatrio fosfatas	0,673
20	valytas vanduo	iki 100

kurio pH yra 7 ir jis yra skysta suspensija, tinkama
peroraliniam vartojimui.

18. Farmacinis mišinys, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jis pagrindinai susideda iš:

	<u>Ingredientas</u>	<u>m/t%</u>
25	mofetilo mikofenoliatas	20
	mikrokristalinė celiuliozė	0,2
	ksantano derva	0,1
	sorbito tirpalas	50
30	maltozės sirupas Lycasin	10
	sacharozė	10
	lecitinas	0,1
	citrinos rūgštis	0,06
	dinatrio fosfatas	0,7

natrio metil-p-hidroksibenzoatas	0,04
aromatinė medžiaga	<0,3
dažas (atitinkantis aromatą)	0,005
valytas vanduo	iki 100

5 kurio pH yra 7 ir jis yra skysta suspensija, tinkama peroraliniam vartojimui.

19. Farmacinio mišinio pagal 1 punktą paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš šių operacijų:

10 a) antimikrobinį agentą sudeda į karštą 70°C vandenį ir jį disperguoja, po to prideda suspenduotojo ir/arba klampumo agento, pageidautina mikrokristalinės celiuliozės, po to ksantano dervos;

b) maišant ištirpina buferius (pageidautina 15 citrinos rūgštį, po to dinatrio fosfatą), po to prideda saldinančias medžiagas, drėkinančius agentus, dažus, aromato sustiprintojus ir aromatines medžiagas; ir

c) į mišinį, paruoštą (b) stadijoje, prideda 20 aktyvaus junginio - mofetilo mikofenoliato arba mikofenolio rūgšties ir skystį gerai maišo, kol susidaro suspensija.

20. Sausų granulių mišinio pagal 6 punktą paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš šių operacijų:

25 a) sumaišo mofetilo mikofenoliatą, saldinančias medžiagas, drėkinančius agentus ir suspenduotoją ir/arba klampumą didinantį agentą;

b) ištirpina vandenyje dažus ir buferius;

c) (b) stadijos tirpalą supila į rezervuarą, 30 turintį (a) stadijos mišinį, ir maišo tol, kol gauna reikiamo dydžio granules;

d) granules išdžiovina ir po to sumala, kad sumažinti dalelių dydį.

e. į (d) stadijos granulių mišinį maišant prideda suspenduotojo ir/arba klampumą didinančio agento, aromatinių medžiagų ir antimikrobinių agentų.

21. Farmacinių mišinių pagal 1,6,17 arba 18 punktus
5 panaudojimas preparatų, skirtų imunosupresinių, uždegiminių, proliferacinių, virusinių ir psoriazinių susirgimų, o taip pat auglių gydymui, paruošimui.

22. Sausai granuliuotų farmacinių mišinių pagal 6
10 punktą panaudojimas preparatų, skirtų imunosupresinių, uždegiminių, proliferacinių, virusinių ir psoriazinių susirgimų, o taip pat auglių gydymui, paruošimui.