



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82824 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 47/30

A61K 47/02

A61K 9/20

A61K 9/48

A61K 45/00

A61P 31/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ПОЛІПШЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВСМОКТУВАННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) 2003010493

(22) 18.06.2001

(24) 26.05.2008

(86) PCT/US01/19625, 18.06.2001

(31) 09/598,089

(32) 21.06.2000

(33) US

(31) 09/829,405

(32) 09.04.2001

(33) US

(31) 60/283,976

(32) 16.04.2001

(33) US

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

(72) ЧОЙ СЕУНГ-ХО, ЛІ ДЗЕОУНГ-СОО, КЕЙТ ДЕННІС

(73) К'ЮБІСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., ІНТЕР-НЕТНЛ ХЕЛТ МЕНЕДЖМЕНТ АССОШЕЙТС, ІНК., ЮНІВЕРСІТІ ОФ ЮТА РІСЕРЧ ФАУНДЕЙШН

(56) EP A 0526862 10.02.1993

EP A 0580428 26.01.1994

US A 4,188,373 12.02.1980

(57) 1. Фармацевтична композиція для пероральної доставки протимікробного засобу, що включає:

a) біополімер;

b) протимікробний засіб, що міститься всередині або приєднаний іонним зв'язком до біополімеру, і

c) катіон металу, що міститься всередині або приєднаний іонним зв'язком до біополімеру або протимікробного засобу; і

d) кампул як підсилювач всмоктування.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний біополімер вибирають з групи, яка складається з карагенану, ксилану, хітину, хітозану, хондроїтинсульфату, альгінату натрію, карбоксиметилцелюлози, пектину, полісахаридів, поліпропіленгліколів, поліетиленгліколів, поліацетатів, ліпосом, комплексів жирних кислот, циклодекстринів, циклоамілоз, клатратів, циклоалкіламілоз, поліксилози, полімолочних кислот і їх поєднань.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний протимікробний засіб вибирають з групи, яка складається з цефалоспоринов, глікопептидів, пеніцилінів, монобактамів, оксазолідинонів, ліпопептидів, карбапенемів, аміноглікозидів, інгібіторів β-лактамази і їх поєднань.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний цефалоспорин вибирають з групи, яка складається з цефтіофуру, цефпіміу, цефіксиму, цефоперазону, цефотаксиму, цефподоксиму, цефтазидиму, цефтизоксиму, цефтриаксону, цефпірому, цефклідину, цефменоксиму, цефозопрану і їх поєднань.

5. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний аміноглікозид вибирають з групи, яка складається з амікацину, гентаміцину, тобраміцину, поліміксину-В, стрептоміцину, канаміцину і їх поєднань.

6. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний глікопептид вибирають з групи, яка складається з ванкомицину, далбаванцину, оритаванцину і їх поєднань.

7. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний карбапенем вибирають з групи, яка складається з меропенему, іміпенему, МК0826, R-115685, J-114870 і CP5068.

8. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний монобактам являє собою азтреонам або карумонам.

9. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний пеніцилін являє собою піперацилін або амоксицилін.

10. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний глікопептид являє собою ванкомицин.

11. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що вказаний цефалоспорин являє собою цефтриаксон.

12. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вказаний ліпопептид являє собою даптоміцин.

(13) C2

(11) 82824

(19) UA

13. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний катіон металу вибирають з групи, яка складається з кальцію, магнію, літію, заліза, міді, цинку, алюмінію, марганцю, хрому, кобальту, нікелю, їх поєднань.

14. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний катіон металу являє собою кальцій.

15. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний катіон металу являє собою цинк.

16. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний катіон металу сполучається іонним зв'язком з біополімером з утворенням комплексу катіон металу - біополімер, так що вказаний протимікробний засіб міститься всередині вказаного комплексу катіон металу - біополімер.

17. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний катіон металу сполучається іонним зв'язком з протимікробним засобом з утворенням комплексу катіон металу - протимікробний засіб, так що вказаний протимікробний засіб міститься всередині вказаного біополімеру.

18. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний катіон металу утворює комплекс з протимікробним засобом і вказаний катіон металу додатково сполучається іонним зв'язком з біополімером з утворенням зв'язку протимікробний засіб - катіон металу - біополімер.

19. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний біополімер являє собою карагенан або пектин.

20. Фармацевтична композиція за п. 19, яка **відрізняється** тим, що вказаний карагенан характеризується вмістом кальцію менше ніж приблизно 0,4 мас. %.

21. Тверда лікарська форма, яка містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-20, що являє собою таблетку або капсулу з ентросолію-більним покриттям.

22. Лікарська форма за п. 21, яка являє собою таблетку.

23. Лікарська форма за п. 21, яка являє собою капсулу.

24. Суспензія, яка містить частинки з ентросолію-більним покриттям, яка **відрізняється** тим, що вказані частинки включають фармацевтичну композицію за п.1.

25. Спосіб лікування або запобігання інфекцій у тварини, який включає введення тварині, що потребує лікування, фармацевтичної композиції, яка містить біополімер, протимікробний засіб, що міститься всередині або приєднаний іонним зв'язком до біополімеру, і катіон металу, який міститься всередині або приєднаний іонним зв'язком до біополімеру або протимікробного засобу, і кампул як підсилювач всмоктування.

Даний винахід відноситься до композицій і способів поліпшення всмоктування з кишечника протимікробних засобів і їх фармацевтично прийнятних солей складних ефірів, простих ефірів або гідратів за допомогою об'єднання вибраного протимікробного засобу з катіонним зв'язуючим і біополімером і, необов'язково, з підсилювачем всмоктування. Особливо, даний винахід відноситься до композицій і способів поліпшення всмоктування з кишечника протимікробних засобів з групи цефалоспоринів третього покоління, карбапенему і ліпопептидних антибактерійних засобів.

Шлунково-кишковий тракт ("ШКТ"), особливо тонкий кишечник, є основним місцем всмоктування поживних речовин і більшості біологічно активних сполук. Для пристосування до того рівня всмоктування, яке повинно мати місце в тонкому кишечнику, площа його поверхні збільшена за рахунок присутності ворсинок і мікроворсинок. Однак, перед тим як біологічно активна сполука буде перенесена з просвіту кишки в кров, сполука повинна вистояти проти розкладання або дезактивації її під дією різних компонентів вмісту тонкої кишки. Крім того, може виникнути потреба, щоб сполука пройшла через декілька бар'єрів на шляху всмоктування, таких як шар слизової і оболонка щіткової облямівки кишечника. Багато які сполуки легко проходять через вказані бар'єри, але існує множина поживних речовин і біологічно активних сполук, для яких такі бар'єри представляють серйозну перешкоду.

Існує маса факторів, які надають вплив на пероральну біодоступність лікарських засобів в шлунково-кишковому тракті. Вони включають, наприклад, характеристики самого ШКТ-тракту, такі як товщина епітелію, площа поверхні і потік крові, а також локальне фізичне і хімічне оточення. Крім того, на всмоктування можуть впливати характеристики самого лікарського засобу, такі як його розчинність у воді, його хімічна стабільність і молекулярна маса.

Цефалоспорин являє собою загальний термін, що охоплює групу похідних антибіотика цефалоспоринон С, який одержують з гриба *Serphalosporium ascremonium*. Перше покоління цефалоспоринон і велика частина цефалоспоринон другого покоління є функціональними в пероральних дозованих формах, хоч вони можуть бути неефективними відносно багатьох форм бактерій, таких, які виявляються серед типових внутрішньолікарняних інфекцій. Багато які цефалоспоринони третього покоління, такі як цефтіофур, цефіксим, цефепім, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтизоксим і цефтриаксон, завдяки широкому спектру їх активності, є ефективними проти деяких бактерійних штамів, які стійкі до багатьох цефалоспоринон першого і другого покоління. Однак, оскільки вони в основному не володіють біодоступністю при пероральному прийомі, їх потрібно вводити за допомогою ін'єкції. Існує ряд факторів, що впливають на низький рівень всмоктування в кишечнику цефалоспоринон третього покоління після їх перорального введення. По-перше, вказані антибактерій-

ні засоби, як правило, сильно іонізуються і, в зв'язку з цим, вони характеризуються високою полярністю і гідрофільністю. Вказані властивості не дозволяють їм легко проникати через гідрофобну слизову оболонку кишечника. По-друге, в зв'язку з їх реакційноздатними властивостями, такі антибактерійні засоби в основному нестабільні у водному оточенні, такому як шлункові соки і рідини тонкого кишечника.

У зв'язку, з вищесказаним, вказані цефалоспорины характеризуються меншою ефективністю при лікуванні системних бактерійних інфекцій у разі їх введення способами, відмінними від парентерального. Часто, вказані засоби для досягнення потрібного рівня ефективності повинні вводитися більш, ніж один раз на день. Необхідність проведення лікування з використанням внутрішньовенної (в/в) або внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції незручна, оскільки такий вид лікування звичайно вимагає допомоги лікарів, медсестер або інших навчених фахівців. Крім того, ін'єкції можуть бути хворобливими, і викликати небажаний фізіологічний і психологічний стрес, особливо у пацієнтів в педіатричній практиці.

Хоч в ряді випадків було показано, що поперечно активні речовини іонної природи, такі як лаурилсульфат натрію, або хелатуючі засоби, такі як ЕДТА, підвищують всмоктування великих молекул з кишечника, відомо, що вказані речовини шкідливі для слизової оболонки.

Деякі інші методики представляються досить перспективними для створення композицій і способів доставки цефалоспоринов третього покоління при їх пероральному введенні за рахунок підвищення всмоктування з кишечника. Так, в патенті США №4525339 було показано, що β -лактамі антибактерійні засоби проходять через слизову оболонку кишечника при спільному введенні їх з моно-, ди- або тригліцеридами C_2 - C_{12} жирних кислот (наприклад, таких як капмулі (Capmul)), що використовуються як підсилювачі всмоктування. У патенті США №5190748 було описане посилення всмоктування протибактеріальних засобів (таких як цефтриаксон) при пероральному і ректальному способах введення у разі використання двокомпонентної системи посилення всмоктування, що включає простий ефір C_6 - C_{18} спирту і поліоксетиленгліколю спільно з другим компонентом, вибраним з групи, що складається з складних ефірів C_6 - C_{18} гліцеридів поліоксетиленгліколю, C_6 - C_{18} карбонових кислот або їх солей, а також складних ефірів двох- або більше C_6 - C_{18} карбонових кислот, гліцерину і поліоксетиленгліколю. Крім того, в патенті США №5318781 розкривається, що всмоктування антибактерійних засобів (таких як цефтриаксон) при введенні їх пероральним або ректальним способом посилюється у разі використання двокомпонентної системи посилення всмоктування, яка включає Лаурет-12 і другий компонент у вигляді солі капринової і каприлової кислот, а також носій. Для досягнення оптимального всмоктування протимікробний засіб, що розкривається у вказаному патенті, який містить двокомпонентну посилюючу систему, може включати Мігліол-812, який являє собою каприловий/каприновий

тригліцерид. У патенті США №4722941 вказується, що крізьслизове всмоктування різних лікарських засобів, включаючи антибактерійні засоби, підвищується за рахунок використання жирних кислот і гліцеридів насичених і ненасичених жирних кислот.

Інші відкриття, що відносяться до поліпшення доставки через кишечник антибіотиків, включають, наприклад, пероральні препарати в поєднанні з полімером, який розчиняється тільки при рН 5,5 або вище, і нерозчинним полімером, призначеним для цільового вивільнення в товстому кишечнику [Європейський патент 49590]; і тверду пероральну дозовану форму, покриту відповідною кількістю аніонного полімеру [WO 83/00435].

Хоч кожна з вказаних систем певною мірою ефективна в плані доставки антибактерійних засобів через слизову оболонку у випадку перорального введення, проте кожна з них має недоліки, перешкоджаючи їх широкому використанню. Деякі з композицій і/або способів не забезпечують досить значної доставки лікарської речовини, так щоб вони могли бути функціонально використані на практиці. Крім того, інші композиції і/або способи доставки через слизову оболонку є такими, що досить дорого коштують. Оскільки переваги цефалоспоринов третього покоління і інших антибактерійних засобів стали очевидними, бажано створити композиції і розробити способи введення вказаних антибактерійних засобів перорально, і таким чином дозволити використати спосіб введення, який є більш зручним і більш економічним для пацієнта, і збільшити функціональну концентрацію протимікробного засобу, який може бути поглинений.

Низьке всмоктування протимікробних засобів, що вводяться перорально несприятливе з множини безлічі причин. Ефективність лікарського засобу може бути знижена або повністю втрачена через малі кількості лікарського засобу, що попадає через ШК-тракт в систему кровообігу. При цьому безпека і переносність можуть бути ослаблені, оскільки велика кількість лікарського засобу, що вводиться може осідати в ободовій кишці, викликаючи діарею, коліт і інші проблеми шлунково-кишкового тракту. У результаті може відмічатися підвищена частота випадків лікарської резистентності організмів, "відібраних" в ободовій кишці, за рахунок присутності великих кількостей лікарського засобу.

Даний винахід відповідає на потреби в пероральних біодоступних протимікробних засобах шляхом забезпечення композиції і розробки способів поліпшення всмоктування протимікробних засобів, що дозволяють подолати труднощі, пов'язані з тими, що є на даному рівні розвитку техніки способами і композиціями.

У даному винаході розкриваються композиції і способи, застосовні для множини терапевтичних класів лікарських засобів, у випадку яких слабкий транспорт через слизову кишечнику обмежує системне надходження активних лікарських інгредієнтів, або у випадку яких бажаний підвищений рівень системного надходження. Такі терапевтичні класи лікарських речовин включають, наприклад, всі протимікробні засоби, в тому числі антибактерійні

засоби. Даний винахід вирішує вказані проблеми за рахунок підвищення загального рівня надходження активних лікарських засобів в плазму, що дозволяє розробити нові класи раніше недоступних в пероральному режимі протимікробних засобів, відкриваючи можливість провести "покрокову терапію" (тобто переведення пацієнта, який одержує парентеральну терапію, на пероральну терапію) всередині одного і того ж класу протимікробних засобів, для яких даної можливості в цей час не існує, і досягнення за рахунок цього задоволення медичних потреб в протимікробних засобах, які в цей час характеризуються низьким рівнем профілів безпеки або переносності через слабе всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Крім того, даний винахід може привести до поліпшення стабільності звичайно нестабільних сполук за допомогою захисту активного інгредієнта в кишці і може забезпечити досягнення підвищених фармакокінетичних і фармакодинамічних профілів і/або поліпшених ефектів після застосування антибіотиків.

В одному аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій для пероральної доставки протимікробних засобів, які включають (а) біополімер, який переважно набухає і/або стає адгезивним до слизової при гідратації; (b) протимікробний засіб, що міститься всередині або іонно пов'язаний з біополімером; і (c) катіонне зв'язуюче, іонно пов'язане, щонайменше, з одним представником, вибраним з групи, що складається з біополімеру і протимікробного засобу.

В інших варіантах здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій для пероральної доставки протимікробних засобів, які включають (а) біополімер, який переважно набухає і/або стає адгезивним до слизової при гідратації; (b) протимікробний засіб, що міститься всередині або іонно пов'язаний з біополімером; (c) катіонне зв'язуюче, іонно пов'язане, щонайменше, з одним представником, вибраним з групи, що складається з біополімеру і протимікробного засобу; і (d) підсилювач всмоктування.

У деяких аспектах даного винаходу протимікробний засіб вибирають з групи, що складається з цефалоспоринов, глікопептидів, пеніцилінів, монобактамів, гліцициклінів, макролідів, оксазолідинонів, ліпопептидів, карбапенемів, аміноглікозидів, протигрибкових засобів, інгібіторів β -лактамази і їх комбінацій.

Фахівцям в даній області добре відомі біополімери, вибір яких може варіюватися в залежності від бажаних властивостей. У різних варіантах здійснення даного винаходу біополімери, що використовуються в його рамках, можуть включати карагенан, ксилан, хітин, хітозан, хондроїтинсульфат, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, пектин, полісахариди, поліпропіленгліколи, поліетиленгліколи, поліацетати, ліпосоми, комплекси жирних кислот, циклодекстрини, циклоамілози, клатрати, циклоалкіламілози, полікислоту, геланові камеді і полімолочні кислоти. Переважними біополімерами є карагенан і пектин.

У додаткових варіантах здійснення даний винахід включає катіонне зв'язуюче, таке як, напри-

клад, позитивно заряджений іон металу, або катіонні молекули, включаючи солі кальцію, магнію, літію, заліза, міді, цинку, алюмінію, марганцю, хрому, кобальту, нікелю, солі амонію, солі четвертинного амонію і основні амінокислоти. У переважних варіантах здійснення даного винаходу катіонне зв'язуюче являє собою кальцій або цинк. Переважні амінокислоти включають основні амінокислоти, вибрані з групи, що складається з аргініну, лізину, гістидину і їх поєднань. Переважні солі четвертинного амонію вибирають з групи, що складається з похідних бензалконію, похідних цетилпіридинію, похідних солі додецилтриметиламонію, похідних солі тетрадецилтриметиламонію і похідним цетилтриметиламонію. Може використовуватися будь-яке поєднання вказаних вище сполук.

В інших варіантах здійснення даний винахід може включати підсилювач всмоктування, такий як деяка форма ліпофільного підсилювача всмоктування, що включає, наприклад, ліпіди, гелуцир, капринові і/або каприлові кислоти, олеїнові кислоти, пальмітинові кислоти, стеаринові кислоти, Капмули (Capmuls), наприклад CAPMUL MCM 90 (суміш моно- і дигліцеридів насичених C_8 - C_{10} жирних кислот з моногліцеридом; Abites Corp.) або CAPMUL 8210 (аналогічний MCM, але містить приблизно 70% моногліцеридів), тверді гліцериди, лаурилсульфат натрію, жирні кислота, що включають моно-, ди- або тригліцериди, Твін 80 (складні ефіри поліоксіетиленсорбітану і жирних кислот), неіонні поверхнево-активні речовини, солі жовчних кислот і поєднання вказаних речовин, а також будь-які інші поверхнево-активні речовини, відомі фахівцям а даної області. Переважними є Капмул і гелуцир.

В інших варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб являє собою цефалоспорин, який вибирають з групи, що складається з цефтіофуру, цефіпіму, цефіксиму, цефоперазону, цефотаксиму, цефподоксиму, цефтазидиму, цефтизоксиму, цефтриаксону, цефпірому, цефклідину, цефменоксиму, цефозопрану і їх поєднань.

У деяких переважних варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб являє собою ліпопептид, такий як даптоміцин. Крім того, переважними є аналоги ліпопептидів, такі як описані в заявках на [патенти США 09/738742, 09/737908 і 09/739535], які включені в даний опис повністю як посилання. Інші переважні протимікробні засоби являють собою інгібітори β -лактамази.

В інших варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб являє собою аміноглікозид, який вибирають з групи, що складається з амікацину, гентаміцину, тобраміцину, поліміксину-В, стрептоміцину, канаміцину і їх поєднань.

У ще інших варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб являє собою глікопептид, який вибирають з групи, що складається з ванкомицину, далбаванцину, оритаванцину і їх поєднань, або карбапенем, який вибирають з групи, що складається з меропенему, іміпенему, MK0826, R-115685, J-114870 і CP5068.

У тих варіантах здійснення винаходу, в яких протимікробний засіб являє собою монобактам,

вказаний засіб може бути азтреонамом або карумонамом.

В інших варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб являє собою пеніцилін, такий як піперацилін або амоксицилін, або глікопептид, такий як ванкоміцин або даптоміцин. Додатково, в інших варіантах здійснення винаходу переважним цефалоспорином є цефтриаксон.

У ще інших варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб являє собою протигрибковий засіб, наприклад, засіб, який вибирають з групи, що складається з амфотерицину В, ехінокандинів і канцидів.

У різних варіантах здійснення винаходу катіонне зв'язуюче може бути іонно приєднане до біополімеру з утворенням комплексу катіонне зв'язуюче - біополімер, при цьому протимікробний засіб може міститися всередині вказаного комплексу катіонне зв'язуюче - біополімер. В інших варіантах здійснення винаходу катіонне зв'язуюче може бути іонно приєднане до протимікробному засобу з утворенням комплексу катіонне зв'язуюче - протимікробний засіб, при цьому вказаний комплекс катіонне зв'язуюче - протимікробний засіб міститься всередині біополімеру. Крім того, в деяких випадках катіонне зв'язуюче може утворювати комплекси з протимікробним засобом, і при цьому катіонне зв'язуюче може бути додатково іонно приєднане до біополімеру з утворенням зв'язки: протимікробний засіб - катіонне зв'язуюче - біополімер. У переважних варіантах фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом включають карагенан, цефтриаксон і аргінін.

В інших варіантах здійснення заявлений винахід включає пероральні композиції для доставки фармацевтичної композиції, що містить біополімер, протимікробний засіб, що міститься всередині або приєднаний іонним зв'язком до біополімеру, і катіонне зв'язуюче, що міститься всередині або іонно приєднане до біополімеру або до протимікробного засобу. Пероральні композиції 'можуть мати форму таблеток, капсул, рідин, суспензій і інш. і можуть переважно являти собою покриті ентросолюбильною оболонкою капсули, таблетки або частинки.

Фіг.1 являє собою графічне зображення результатів введення ОСТХ1 і капмула мавпам.

Фіг.2 являє собою графічне зображення результатів введення комплексу даптоміцину згідно з даним винаходом.

Фіг.3 являє собою графічне порівняння композицій, що містять цефтриаксон + капмул, ОСТХ2 + підсилювач всмоктування і ОСТХ2 без капмула.

Фіг.4 являє собою графічне зображення результатів введення ОСТХ1 і капмула щурам.

У контексті даного опису вказані нижче терміни мають наступні значення:

Термін "підсилювач всмоктування" означає будь-яку речовину, яка володіє ефективністю в плані збільшення всмоктування протимікробного засобу через слизову в порівнянні з процесом його всмоктування при відсутності вказаного агента.

Термін "біосумісна" означає будь-яку речовину, яка є нетоксичною для тварини, яка підлягає лікуванню.

Термін "біополімер" означає біологічно сумісний полімер, який може являти собою природну або синтетичну речовину. Приклади включають карагенан, ксилан, хітин, хітозан, карбоксиметилцелюлозу, пектин, полісахариди, поліпропіленгліколи, поліетиленгліколи, поліацетати, полімолочні кислоти, ліпосоми, геланові камеді, комплекси жирних кислот, циклодекстрини, циклоамілози, клатрати, циклоалкіламілози і поліксілозу.

"Капмул" використовується в контексті даного опису для позначення моно-, ди- або тригліцериду C₈-C₁₈ жирної кислоти або суміші таких гліцеридів.

Термін "протимікробний засіб, що слабо всмоктується" означає будь-який протимікробний засіб, який характеризується низькою біодоступністю в пероральній або іншій непарентеральній формі, що дозується, що звичайно визначається високою гідрофільністю і/або іонізуючими властивостями вказаного протимікробного засобу. Такий протимікробний засіб може бути позитивно зарядженим, негативно зарядженим, являти собою цвіттеріон або амфіфільну сполуку.

Термін "пероральне всмоктування" використовується для опису способу, за допомогою якого композиції згідно з даним винаходом доставляються суб'єкту і активні інгредієнти всмоктуються в кров. У типовому випадку композиція вводиться перорально і протимікробний засіб з даної композиції потім проходить через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, переважно в кишечнику. Однак, можуть використовуватися інші способи здійснення контакту композиції згідно з даним винаходом зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту.

Термін "іон металу" або "катіон металу" означає будь-який позитивно заряджений іон металу, який є функціональним для його використання в рамках даного винаходу. По суті, катіон металу зв'язується з протимікробним засобом і/або біополімером згідно з даним винаходом. Катіон металу може утворювати комплекси, хелатні форми або може зв'язуватися іонним зв'язком з протимікробним засобом. Приклади катіонів металу включають, не обмежуючись приведеним списком, катіони кальцію, калію, магнію, заліза, міді, цинку, алюмінію, марганцю, хрому, кобальту, нікелю, натрію і їх поєднання.

Термін "катіонна молекула" означає будь-яку молекулу, що містить одну або декілька позитивно заряджених частинок, які взаємодіють з утворенням іонного зв'язку з протимікробним засобом і/або біополімером. Можуть також бути присутніми негативно заряджені частинки, хоч це не потрібно. Приклади катіонних молекул включають катіонні полімери, основні амінокислоти, солі четвертинного амонію, солі амонію і їх поєднання.

Термін "катіонне зв'язуюче" включає і катіони металів, і катіонні молекули.

Термін "що набухає" означає, що біополімери і/або композиції згідно з даним винаходом володіють здатністю набухати або розширятися в процесі їх гідратації.

Термін "адгезивний до слизової" означає будь-який біополімер, який здатний прилипати до слизової оболонки, особливо при гідратації.

Термін "ОСТХ" використовується в контексті даного опису для вказівки комплексу, що включає цефтриаксон, біополімер і катіонне зв'язуюче.

Заявлений винахід забезпечує способи і композиції для лікування інфекцій у людей і інших тварин (що загалом позначаються в даному описі терміном "тварини") за допомогою забезпечення підвищеного всмоктування перорально протимікробних засобів, що вводяться. Загалом, композиції згідно з даним винаходом включають фармацевтичну композицію для перорального введення людині або іншій тварині, що містить протимікробний засіб, біополімер і катіонне зв'язуюче, яке утворює іонний зв'язок, щонайменше, з одним представником пари біополімер і протимікробний засіб. Всмоктування протимікробних засобів значно підвищується внаслідок використання композицій і способів згідно з даним винаходом. Не обмежуючись яким-небудь конкретним механізмом дії, можна сказати, що заявлений винахід дозволяє підвищувати стабільність протимікробного засобу і частково нейтралізувати іонний заряд (що особливо істотно для цефалоспоринов третього покоління, що легко іонізуються), тим самим полегшуючи всмоктування цього засобу через слизову оболонку в кишковій стінці. Всмоктування вказаних протимікробних засобів в кишечнику може бути посилене для випадку будь-яких пероральних композицій, що включають, наприклад, тверді, рідкі, емульсійні і суспензійні дозовані форми.

У деяких варіантах здійснення заявлений винахід забезпечує фармацевтичну композицію для пероральної доставки протимікробного засобу, яка включає (а) біополімер, (b) протимікробний засіб, що міститься всередині або пов'язаний Донним зв'язком з біополімером, і (c) катіонне зв'язуюче, пов'язане іонним зв'язком, щонайменше, з одним з представників пари біополімер і протимікробний засіб. Такі композиції можуть бути приготовані для перорального дозування у вигляді, наприклад, твердих, рідких, емульсійних або суспензійних форм. Крім того, даний винахід забезпечує способи доставки протимікробних засобів терапевтичної або профілактичної дії в кровоток тварини, які включають стадії (а) перорального введення тварині фармацевтичної композиції, що включає біополімер, ефективну кількість протимікробного засобу, що міститься всередині або приєднаного іонним зв'язком до біополімеру, і катіонне зв'язуюче, пов'язане іонним зв'язком, щонайменше, з одним представником пари біополімер і протимікробний засіб; (b) створення умов для набухання біополімеру і його прилипання до слизової мембрани, що вистилає стінку кишечника тварини, так що протимікробний засіб, і, в деяких варіантах здійснення катіонне зв'язуюче, в композиції буде доставлятися до вистилаючої слизової оболонки, проникати крізь стінку кишечника і поступати в кровоток. У переважних способах доставки фармацевтична композиція, що вводиться містить також підсилювач всмоктування.

У ще інших варіантах здійснення заявлений винахід охоплює способи лікування тварини за допомогою введення вказаній тварині, при необхідності, (1) фармацевтичної композиції, що міс-

ить протимікробний засіб, катіонне зв'язуюче і біополімер, і (2) підсилювача всмоктування.

Протимікробні засоби:

Фахівці в даній області можуть легко визначити бажаний для використання в заявлених композиціях і способах протимікробний засіб, а також його дозування при введенні. Вказане визначення може бути здійснене з урахуванням множини факторів, які включають, не обмежуючись приведеним списком, природу інфекції, яку належить лікувати, фармакокінетичні і фармакодинамічні параметри протимікробного засобу, природу і чутливість інфікуючого мікробу, важкість інфекції і вік і історію хвороби тварини, що підлягає лікуванню.

У переважних варіантах здійснення винаходу протимікробний засіб згідно з даним винаходом вибирають з групи, що складається з цефалоспоринов, аміноглікозидів, карбапенемів, інгібіторів β-лактамази, протигрибкових засобів, пеніцилінів, ліпопептидів, глікопептидів, монобактамів і оксазолідінонів.

Переважні протимікробні засоби згідно з даним винаходом включають, не обмежуючись приведеним списком, цефалоспоринов, такі як, наприклад, цефтіофур, цефепім, цефіксим, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефменоксим, цефозопран, цефпіром і цефклідин. Додатково до цього, для використання в рамках даного винаходу прийнятні MRSA-активні цефалоспоринов, які знаходяться на стадії розробки, такі як RO 65-5788 [патент США №6232306], включений в даний опис повністю як посилання), RWJ-54428 [патент США №6025352], включений в даний опис повністю як посилання), RWJ-333441 [Curr. Opin. Invest. Drugs (2001); 2(2) 209-211, включений в даний опис як посилання]. Крім того, можуть застосовуватися цефалоспоринов, такі як описані в патенті США №6093813 (який включений в даний опис як посилання). Найбільш переважним цефалоспорином є цефтриаксон, такий як описаний в патентній заявці США 09/598089 [опублікована як патент США №6248360] і в заявці США 09/829405.

В інших варіантах здійснення винаходу протимікробні засоби згідно з даним винаходом можуть бути вибрані з аміноглікозидів, таких як, наприклад, амікацин, гентаміцин, тобраміцин, поліміксин-В, стрептоміцин і канаміцин. Вказаний засіб в деяких варіантах здійснення може являти собою гліциклін.

В інших переважних варіантах здійснення протимікробні засоби, що застосовуються в заявленому винаході, являють собою карбапенемів, такі як, наприклад, один або декілька карбапенемів, які вибирають з групи, що складається з меропенему, іміпенему, MK0826 [Invanz, WO 99/45010, включений в даний опис як посилання], R-115685 [Sankyo, WO 01/02401, включений в даний опис як посилання], J-114870 [Banyu, WO 99/31106, включений в даний опис як посилання] і CP-5068 [Meiji, див. R&D Focus, Feb. 12, 2001; IMS World Publications].

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть являти собою інгібітор β-лактамази, такий як тазобактам, оксапенем, клавуланова кислота, сублактам або, наприклад, Zosyn®, який являє

собою поєднання тазобактаму і піперациліну, що поставляється на фармацевтичний ринок компанією Wyeth-Ayerst.

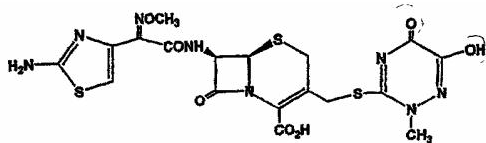
Ліпопептиди, такі як даптоміцин, і їх аналоги розкриті в [патентних заявках США 09/738742, 09/737908 і 09/739535], включених повністю в даний опис як посилання.

Додаткові протимікробні засоби, які також є переважними, включають глікопептиди, такі як ванкомицин, далбаванцин і оритаванцин, монобактами, такі як азтреонам або карумонам.

У деяких варіантах здійснення протимікробні агенти згідно з даним винаходом включають протигрибковий засіб, такий як, наприклад, амфотерицин В, ехінокандини і канциди.

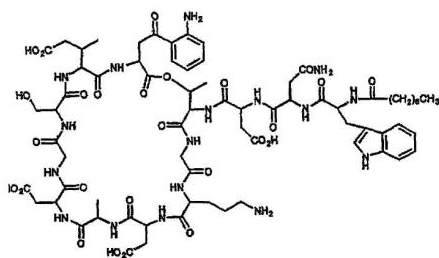
В інших варіантах здійснення винаходу переважними є пеніциліни, такі як, наприклад, піперацилін і амоксицилін.

Найбільш переважними є цефтриаксон (формула 1) і даптоміцин (формула 2). Цефтриаксон являє собою антибіотик, що слабо всмоктується, і в зв'язку з цим, до даного винаходу він не був придатний для перорального введення. Молекула цефтриаксону має ряд властивих їй характеристик, які і можуть зумовлювати її слабу пероральну доступність, включаючи, наприклад, її полярність і гідрофобність, і той факт, що вона є нестабільною в присутності кислоти і пептидаз за рахунок наявності в ній пептидних зв'язків. Сіль цефтриаксону формули 1 є найбільш переважною.



Формула 1

Даптоміцин (показаний у вигляді формули 2) являє собою ліпопептид, детально описаний в патенті США №5912226 (і позначений як LY 146032), повністю включеному в даний опис як посилання. Крім того, переважними є ліпопептидні аналоги, такі як описані в заявках США 09/738742, 09/737908 і 09/739535, що розглядаються, які повністю включені в даний опис як посилання.



Формула 2

Біополімери:

Заявлений винахід може включати будь-який біополімер, який нетоксичний для тварини, що підлягає лікуванню, і який забезпечує бажані характеристики фармацевтичної композиції. Однак, найбільш переважними є біополімери, здатні до адгезії до слизової оболонки і/або здатні до набухання. Приклади біополімерів включають, не обмежуючись приведеним списком, карагенани, пектини, хондроїтинсульфат, альгінат натрію і/або

поліметакрилову кислоту, ксилан, гіалуронову кислоту, хітозан, хондроїтинсульфат, альгінат натрію, карбоксиметилцеллозу, пектин, полісахариди, поліпропіленгліколи, поліетиленгліколи, поліацетати, ліпосоми, комплекси жирних кислот, циклодекстрини, циклоамілози, клатрати, циклоамілози, поліксілозу і полімолочні кислоти. Найбільш переважними є карагенан і пектин.

Карагенан є загальним терміном, що використовується для опису гідрофільних полісахаридів, що екстрагуються з множини близькородинних видів червоних морських водоростей, які являють собою лінійні молекули з галактозним кістяком з високим рівнем сульфатації. Є три різних типи карагенану: каппа, лямбда і йота, диференціацію яких проводять на основі кількості 3,6-ангідрогалактозних залишків і кількості і розташування сульфатних груп. Наприклад, наступні карагенани можуть бути одержані від компанії FMC Biopolymer: Gelcarin® GP 379 (йота) і Gelcarin® GP 911 (каппа). Карагенан може містити кальцій в кількості приблизно 3,6мас. %.

Переважний карагенан для використання в деяких композиціях згідно з даним винаходом являє собою карагенан з низьким вмістом кальцію, тобто вміст кальцію складає від приблизно 0 до приблизно 3мас. %, більш переважно приблизно 0-2мас. %, і найбільш переважно 0,1-1мас. % кальцію. Найбільш переважний карагенан характеризується вмістом натрію приблизно 0,4% або менше, такий, наприклад, як Viscarin® XP (FMC Biopolymer). У деяких композиціях, що створюються з використанням інших карагенанів, відбувається небажане осадження активного протимікробного засобу. Найбільш переважні композиції включають цефтриаксон як протимікробний засіб, карагенан з низьким вмістом кальцію, кальцій і капмол. OSTX2, як видно з прикладу 2, найбільш переважний.

Катіонні зв'язуючі:

У заявленому винаході може використовуватися будь-яке катіонне зв'язуюче, і переважні катіонні зв'язуючі включають, наприклад, будь-які позитивно заряджені іони металу або будь-які заряджені катіонні молекули, такі, наприклад, як кальцій, калій, магній, літій, залізо, мідь, цинк, натрій, алюміній, марганець, хром, кобальт, нікель, солі амонію, солі четвертинного амонію, такі як похідні бензалконію, похідні цетилпіридинію, похідні солі додецилтриметиламонію, похідні солі тетрадецилтриметиламонію і похідні солі цетилтриметиламонію. Крім того, переважними катіонними зв'язуючими є основні амінокислоти, такі як аргінін, лізін і гістидин.

Переважні катіони металів включають, наприклад, катіони кальцію, калію, магнію, заліза, міді, цинку, алюмінію, марганцю, хрому, кобальту, нікелю і/або натрію. Вказані катіони є переважними, оскільки кожний з вказаних катіонів металу характеризується біологічною сумісністю. Однак, найбільш переважними є такі катіони, як цинк і, особливо, кальцій.

Катіон металу може орієнтуватися відносно біополімеру і протимікробного засобу, що погано всмоктується відповідно до одного з трьох пере-

важних способів. По-перше, катіон металу може зв'язуватися з біополімером з утворенням комбінації катіон-біополімер таким чином, що вказаний протимікробний засіб міститься всередині вказаної іонної комбінації катіон-біополімер. По-друге, катіон металу може утворювати комплекс з протимікробним засобом і вказаний комплекс катіон-протимікробний засіб може потім увійти всередину біополімеру. По-третє, катіон металу може утворити комплекс з протимікробним засобом і потім приєднатися до біополімеру з утворенням зв'язки протимікробний засіб-катіон-біополімер. У разі використання катіона металу як зв'язуючого, композиції згідно з даним винаходом можуть бути приготовані як у вигляді твердої форми (наприклад, у вигляді таблеток, капсул і інш.), так і у вигляді рідин, емульсій і суспензій. В інших варіантах здійснення композиції можуть містити гранули, які пресуються в форму таблеток або вводяться до складу капсул.

У разі використання катіонної молекули як зв'язуючого (що переважніше, ніж катіон металу) можуть розглядатися три переважних типи молекул, придатних для використання. По-перше, до них відносяться катіонні полімери, що включають, не обмежуючись приведеним списком, полі(аліламін), полі(1-лізин), полі(аргінін) і бромід додецилтриметиламоцію. Також можуть використовуватися поліетиленіміни (первинні, вторинні і третинні). Крім того, катіонні молекули можуть являти собою солі четвертинного амонію, що включають, не обмежуючись приведеним списком, похідні бензалконію, похідні цетилпіридинію, такі як хлориди або броміди, похідні солі додецилтриметиламонію, похідні солі тетрадецилтриметиламонію і/або похідні солі цетилтриметиламонію.

Ліпіди

Переважні композиції включають підсилювач всмоктування, такий як ліпід, або, альтернативно, включають полімер або протимікробний засіб, які володіють ліпідоподібними властивостями. Так, наприклад, композиції, описані в прикладі 7, містять цетилпіридиній, який, додатково до забезпечення позитивного заряду, може сприяти приданню композиції ліпідоподібних властивостей, і, в зв'язку з цим, бажаний ефект може полягати вже в тому, що відпадає необхідність додання ліпиду в композиції.

Підсилювачі всмоктування, що звичайно використовуються включають, наприклад, ліпіди, гелуцир, капринову і каприлову кислоти, олеїнові кислоти, пальмітинові кислоти, стеаринові кислоти, капмули, наприклад, CAPMUL MCM 90 (суміш моно- і дигліцеридів насичених C₈-C₁₀ жирних кислот з моногліцеридом; Abitec, Corp.) або CAPMUL 8210 (аналогічний MCM, але утримуючий приблизно 70% моногліцеридів). Капмул є переважним і може входити до складу композиції в будь-яких бажаних співвідношеннях, переважно, в співвідношенні від 12:1 до 1:1 по масі для суміші капмул:ОСТХ. Альтернативно, можуть використовуватися будь-які відомі підсилювачі всмоктування, включаючи будь-які вказані вище суміші. Переважними є капмул і гелуцир.

У рамках вказаних композицій і способів, протимікробний засіб і зв'язуюче можуть бути присутніми в певних переважних молярних співвідношеннях, хоч вказані співвідношення не охоплюють всі ефективні композиції. Наприклад, якщо використати як зв'язуючий катіон метал, то молярне співвідношення протимікробного засобу і катіона металу по масі може складати приблизно від 30:1 до 1:5, переважно, приблизно від 20:1 до 5:1, і, найбільш переважно, приблизно 20:1. Додатково, молярне співвідношення протимікробного засобу і біополімеру може складати приблизно від 5:1 до 1:5, переважно, приблизно 2:1. Альтернативно, якщо як зв'язуюче використовують катіонну молекулу, то молярне співвідношення протимікробного засобу і катіонної молекули може складати приблизно від 1:4 до 1:1, переважно, приблизно від 1:2 до 1:1, становлячи, наприклад, 1:2 для варіантів композиції протимікробний засіб:амінокислота і 1:1 для варіантів композиції протимікробний засіб:цетилпіридиній. Крім того, у вказаному варіанті здійснення молярне співвідношення протимікробного засобу і біополімеру може складати приблизно від 5:1 до 1:5, переважно, приблизно 2:1.

Композиції

Композиції згідно з даним винаходом виготовляються для перорального введення тварині і переважно вони можуть являти собою тверді композиції, такі як таблетки і капсули. Препарати з пролонгованим вивільненням або препарати з ентеросолюбильною оболонкою також можуть бути одержані на основі даного винаходу. Для застосування в педіатричній і геріатричній практиці особливо застосовні емульсії, суспензії, сиропи і жувальні таблетки. Для перорального введення заявлені фармацевтичні композиції можуть бути, наприклад, в формі таблеток, капсул, суспензій або рідин. Композиції переважно мають вигляд стандартної дозованої форми, що містить терапевтично ефективну кількість протимікробного засобу. Таблетки і капсули згідно з даним винаходом можуть містити, в доповнення до активних інгредієнтів, традиційні носії, такі як зв'язуючі, наприклад, аравійська камедь, желатин, полівінілпіролідон, сорбіт або трагакант; наповнювачі, наприклад, фосфат кальцію, гліцин, лактозу, кукурудзяний крохмаль, сорбіт або сахарозу; замасувані, наприклад, стеарат магнію, поліетиленгліколь, силікагель або тальк; дезінтегратори, наприклад, картопляний крохмаль; смакові речовини або барвники або прийнятні змочувальні засоби. Пероральні рідкі композиції звичайно мають вигляд водних або масляних розчинів, суспензій, емульсій, сиропів або еліксирів і можуть містити традиційні добавки, такі як суспендуючі агенти, емульгатори, неводні агенти, консерванти, барвники і смакові речовини. В будь-якому випадку, композиція розробляється таким чином, щоб протимікробний засіб міг доставлятися через слизову оболонку в кровоток, переважно через стінки тонкого кишечника.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу заявлені композиції можуть включати більш ніж один протимікробний засіб. Такий варіант особливо прийнятний для лікування інфекцій, виникаючих

при інфікуванні більш ніж одним мікробним організмом.

При виборі відповідного протимікробного засобу для використання в рамках даного винаходу потрібно брати до уваги ряд факторів, які включають, наприклад, природу інфікуючого організму, чутливість (або потенційну чутливість) вказаного інфікуючого організму до протимікробного засобу і множину факторів, що відносяться до тварини, яка підлягає лікуванню, що включають, наприклад, історію хвороби пацієнта, його вік, локалізацію і важкість інфекції і інш. Додаткові фактори, які потрібно враховувати, включають фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості протимікробного засобу. Пероральні композиції можуть бути представлені у вигляді таких форм, як таблетки, капсули, пероральні суспензії і пероральні розчини. У пероральних композиціях можуть використовуватися носії, такі як традиційні засоби, що застосовуються для складання композицій, а також включати засоби, сприяючі пролонгованому вивільненню, а також засоби, що застосовуються для створення форм швидкої доставки.

Переважаючою формою є капсули. Будь-який матеріал для одержання капсул, відомий в техніці, може використовуватися, в залежності від бажаних характеристик розчинності фармацевтичних композицій. Так, наприклад, капсули можуть включати гідроксипропілметилцелюлозу, суміш поліетиленгліколю з гідроксипропілметилцелюлозою, желатин або агар.

Переважаючо, композиції згідно з даним винаходом виготовляються з використанням ентérosолюбильних покриттів для попередження розкладання протимікробного засобу під дією кислотності шлункового соку і для оптимізації доставки активного засобу в бажаний відділ кишечника. Капсули можуть бути покриті матеріалами, вибраними в залежності від бажаних характеристик капсули, що створюється, і можуть включати, наприклад, фталат ацетату целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат полівінілацетату, шелак, метакрилову кислоту і її складні ефіри, зеїк або інші відомі в техніці матеріали. Матеріали, ті, що використовуються для одержання ентérosолюбильних покриттів можуть наноситися з використанням або без використання пластифікаторів, таких як ацетиловані гліцериди, триетилцитрат, пропіленгліколь або диетилфталати. Переважні матеріали для покриттів включають ті матеріали, які розчиняються при pH 5 або вище. У зв'язку з цим, покриваючі оболонки тільки починають розчинятися, коли вони покидають область шлунка і поступають в тонкий кишечник. При нанесенні товстого шару покриття розчинення починається приблизно через п'ятнадцять хвилин, що дозволяє захищеній таким чином капсулі зазнавати розпаду лише при попаданні в дванадцятипалу кишку. Таке покриття може бути одержано з використанням різних полімерів, таких як тримеллітат ацетату целюлози (CAT), фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), фталат полівінілацетату (PVAP), фталат ацетату целюлози (CAP) і шелак, як було описано в статті Хілі [Healy, "Enteric Coatings and Delayed Release", Chapter 7 in Drug Delivery to the

Gastrointestinal Tract, editors Hardy et al., Ellis Horwood, Chichester, 1989]. Для покриттів на основі складних ефірів целюлози прийнятна товщина такого покриття становить 200-250мкм.

Особливо переважними матеріалами є метилметакрилати або співполімери метакрилової кислоти і метилметакрилату. Такі матеріали доступні під торговою маркою "полімери Еудрагіт" [EUDRAGIT™ (Rohm Pharma, Darmstadt, Germany)]. Еудрагіти являють собою співполімери метакрилової кислоти і метилметакрилату. Переважні композиції створюються на основі EUDRAGIT L30-D55, EUDRAGIT L1W-55, EUDRAGIT L100 і EUDRAGIT S100. EUDRAGIT L30-D55 і EUDRAGIT L1W-55 розчиняються при pH > 5,5. EUDRAGIT L100 розчиняється при pH 6 і вище і містить 48,3% одиниць метакрилової кислоти на 1г сухої речовини; EUDRAGIT S100 розчиняється при pH 7 і вище і містить 29,2% одиниць метакрилової кислоти на 1г сухої речовини. Переважні покриття для композицій засновані на комбінації EUDRAGIT L100 і EUDRAGIT S100 діапазоні співвідношень від 100 частин L100:0 частин S100 до 20 частин L100:80 частин S100. Найбільш переважний діапазон співвідношень складає від 70 частин L100:30 частин S100 до 80 частин L100:20 частин S100. По мірі підвищення значення pH, при якому покриваюча оболонка починає розчинятися, товщина її, необхідна для здійснення специфічної доставки в ободову кишку, меншає. Для композицій, в яких рівень співвідношення EUDRAGIT L100:S100 високий, переважною є товщина покриття приблизно 150-200 мкм. Вказана величина еквівалентна вазі покриття приблизно 70-110мг для капсули розміру 0. У випадку покриттів, в яких рівень співвідношення EUDRAGIT L100:S100 низький, переважна товщина покриття становить 80-120мкм, що еквівалентно вазі покриття від 30 до 60мг для капсули розміру 0.

Найбільш переважним для доставки в дванадцятипалу кишку є EUDRAGIT L30-D55 (тобто, розчинний при pH 5,5 і менше, ніж 6,8).

Доза, що вводиться значною мірою залежить від стану здоров'я і розмірів суб'єкта, що підлягає лікуванню, від способу і частоти введення, чутливості патогену до конкретної вибраної сполуки, вірулентності інфекції і інших факторів. Вказаний підхід, однак, являє собою рутинну процедуру для лікуючого лікаря, який керується загальними принципами лікування, відомими в практиці застосування протимікробних засобів. Іншим фактором, що впливає на визначення точного режиму дозування, крім природи інфекції і конкретних характеристик індивідуума, що підлягає лікуванню, є молекулярна маса сполуки. Переважне дозування, наприклад, у випадку введення композицій з цефтриаксоном, може складати від приблизно 0,25 до приблизно 8г на день, більш переважно, від приблизно 2 до приблизно 4 грам на день. Інтервали дозування можуть бути визначені фахівцями в даній області і можуть складати, наприклад, від 6 годин між введенням кожної дози до 24 годин між введенням кожної дози.

Переважає дозування у випадку введення композицій з даптоміцином згідно з даним винаходом знаходиться, наприклад, в діапазоні від приблизно 2 до приблизно 15мг/кг на день, більш переважно приблизно 8-10мг/кг на день.

Композиції згідно з даним винаходом корисні при використанні в методах лікування суб'єктів, що мають інфекцію. Термін "лікування" використовується для позначення як запобігання інфекції, так і боротьби з сталою інфекцією у випадку, коли тварина-хазяїн вже стала інфікованою. Способи згідно з даним „винаходом включають введення людині або іншій тварині терапевтично або профілактично ефективної кількості протимікробного засобу. Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість протимікробного засобу, достатня для попередження початку, полегшення симптомів або зупинки розвитку мікробної інфекції. Композиції згідно з даним винаходом можуть вводитися у вигляді однократної денної дози або у вигляді множинних доз на день. Режим лікування може зажадати введення препарату протягом тривалих періодів часу, наприклад, протягом декількох днів або протягом декількох тижнів. Кількість дози, що вводиться або загальна кількість, що вводиться залежить від таких факторів, як природа і важкість інфекції, вік і загальний стан здоров'я пацієнта, толерантність пацієнта до протимікробного засобу і мікроорганізму або мікроорганізмів, що беруть участь в інфекції. Так, наприклад, в деяких варіантах здійснення композиції згідно з даним винаходом можуть використовуватися для лікування інфекцій дихальних шляхів, шкіри і інфекцій м'яких тканин, інфекцій сечових шляхів, синуситу, захворювань, що передаються статевим шляхом, ендокардиту, бактеріємії, остеомієліту, септицемії і хвороби Дайма.

Заявлений винахід в деяких варіантах його здійснення відноситься до способу лікування тварини, який включає стадії (1) введення тварині фармацевтичної композиції, що містить біополімер, протимікробний засіб, катіонне зв'язуюче і (2) підсилювач всмоктування. В інших варіантах здійснення заявлений винахід відноситься до способів лікування тварини, що включає введення тварині фармацевтичної композиції, що включає біополімер, протимікробний засіб, катіонне зв'язуюче і підсилювач всмоктування.

Приведені нижче приклади не направлені на обмеження, а служать лише цілям подальшого пояснення різних варіантів здійснення заявленого винаходу.

Приклади:

1. Одержання ОСТХ

Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл одного розчину при температурі приблизно 55°C. Потім вказаний розчин перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі доти, поки карагенан по суті повністю набухне. Далі готують водний розчин, що містить іони Ca^{2+} , шляхом розчинення 44,5мг (0,33моль) хлориду кальцію в 10мл води. Водний розчин СТХ готують за допомогою розчинення 1,0г натрій-цефтриаксону в 10мл води. Всю кількість вказаних розчинів СТХ і CaCl_2 одночасно додають по краплях до розчину

CG (карагенану). Одержану дисперсію центрифугують і супернатант видаляють з подальшою ліофілізацією досуха. Одержана композиція містить: карагенан - 0,4г (27,7%), цефтриаксон - 1г (69,2%), хлорид кальцію - 0,0445г (3,1%) - і може бути перемолота з одержанням тонкоподрібненого порошку.

2. Одержання ОСТХ2

Готують водний розчин хлориду кальцію шляхом розчинення приблизно 0,0114г CaCl_2 в 80мл водного розчину. Приблизно 400мг карагенану з низьким вмістом кальцію ($<0,4\% \text{Ca}^{++}$) піддають гідратації в розчині CaCl_2 . Потім розчиняють 1,0г цефтриаксону в 20мл води і додають до вказаного розчину при кімнатній температурі. Одержана композиція містить 69,2% цефтриаксону, 28,4% карагенану з низьким вмістом кальцію і 0,7% CaCl_2 .

3. Одержання комплексу СТХ-ZN-CG

Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину, що містить 1,0г (1,67моль) цефтриаксону. Потім одержаний розчин перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне з утворенням цефтриаксон-карагенанового гідрогелю. Далі готують водний розчин, що містить іони цинку, за допомогою розчинення 45мг (0,33моль) хлориду цинку в 20мл води. Потім весь об'єм вказаного розчину додають по краплях в гідрогель або суспензію цефтриаксон-карагенану. Після цього одержаний комплекс перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 2 годин. Внаслідок цього утворюється гелеподібний комплекс цефтриаксон-цинк-карагенан. Потім цей цефтриаксон-цинк-карагенановий гель прямо в набряклому стані піддають ліофілізації. У результаті одержують приблизно 1,4 грами комплексу цефтриаксон-цинк-карагенан.

Приблизно 40мг СТХ екв./кг комплексу цефтриаксон-цинк-карагенан суспендують у воді і в/д вводять чотирьом щурам разом з 0,2мл каппула з розрахунку на кожного щура (вагою приблизно 300г). У певні моменти часу відбирають у кожного щура по 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл кров'яної плазми аналізують на наявність СТХ за допомогою ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 1:

Таблиця 1

Час після в/д введення дози (хвилини)	Середня концентрація СТХ в плазмі (мкг/мл)
30	17
60	16
90	17
120	13
180	14
240	8

4. Одержання комплексу СТХ-ARG-CG

Приблизно 582мг (3,34моль) аргініну розчиняють в 50мл дистильованої води. Додатково приблизно 1,0 грам (1,67моль) цефтриаксону розчиняють в окремо взятому об'ємі 50мл дистильованої води. Розчин, що містить аргінін, за допомогою 1н HCl доводять до значення рН 6,0. Після цього розчин цефтриаксону додають до роз-

чину аргініну і перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 1 години з утворенням розчину цефтриаксон-аргініну. До вказаного розчину цефтриаксон-аргініну додають приблизно 400мг карагенану і одержаний розчин перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 2 годин. При цьому утворюється комплекс цефтриаксон-аргінін-карагенан, який прямо в набряклому стані піддають ліофілізації, одержуючи в результаті приблизно 1,84г ліофільно висушеного комплексу.

Приблизно 40мг СТХ екв./кг описаного вище комплексу цефтриаксон-аргінін-карагенан суспендують у воді і в/д вводять разом з 0,2мл капмула чотирьом щурам. У певні моменти часу відбирають у кожного щура по 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл кров'яної плазми аналізують на наявність СТХ за допомогою ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 2:

Таблиця 2

Час після в/д введення дози (хвилини)	Середня концентрація СТХ в плазмі (мкг/мл)
30	57
60	39
90	26
120	20
180	13
240	9

5. Одержання комплексу СТХ-LYS-CG

Приблизно 610мг (3,34моль) лізину розчиняють в 50мл дистильованої води. Додатково приблизно 1,0 грам (1,67моль) цефтриаксону розчиняють в окремо взятому об'ємі 50мл дистильованої води. Розчин, що містить аргінін, за допомогою 1н НСІ доводять до значення рН 6,0. Після цього розчин цефтриаксону додають до розчину лізину і перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 1 години з утворенням розчину цефтриаксон-лізину. До вказаного розчину цефтриаксон-лізину додають приблизно 400мг карагенану і одержаний розчин перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 2 годин. При цьому утворюється гідрогель цефтриаксон-лізин-карагенану. Вказаний гідрогель потім прямо в набряклому стані піддають ліофілізації, одержуючи в результаті приблизно 1,92г ліофільно висушеного комплексу.

Приблизно 40мг СТХ екв./кг описаного вище комплексу цефтриаксон-лізин-карагенан суспендують у воді і в/д вводять разом з 0,2мл капмула чотирьом щурам. У певні моменти часу відбирають у кожного щура по 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл кров'яної плазми аналізують на наявність СТХ за допомогою ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 3:

Таблиця 3

Час після в/д введення дози (хвилини)	Середня концентрація СТХ в плазмі (мкг/мл)
30	14
60	6
90	5
120	4
180	3
240	2

6. Одержання комплексу СТХ-HIS-CG

Приблизно 518,4мг (3,34моль) гістидину розчиняють в 50мл дистильованої води. Додатково приблизно 1,0 грам (1,67моль) цефтриаксону розчиняють в окремо взятому об'ємі 50мл дистильованої води. Розчин, що містить гістидин, за допомогою 1н НСІ доводять до значення рН 5,5. Далі розчин цефтриаксону додають до розчину гістидину і перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 1 години з утворенням розчину комплексу цефтриаксон-гістидин. До вказаного розчину цефтриаксон-гістидину додають приблизно 400мг карагенану і перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення перемішування в гідрогелі утворюється біла суспензія. Вказаний гідрогель цефтриаксон-гістидин-карагенану прямо в набряклому стані піддають швидкій ліофілізації з використанням суміші сухий лід-ацетон. У результаті одержують приблизно 1,75г продукту.

7. Одержання комплексу СТХ-CP-CG

Приблизно 210мг (0,62моль) силучого хлориду цетилпіридинію розчиняють в 50мл дистильованої води. Додатково приблизно 378мг (0,62моль) цефтриаксону розчиняють в окремо взятому об'ємі 50мл дистильованої води. Далі розчин цефтриаксону додають до розчину хлориду цетилпіридинію і перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 1 години з утворенням розчину цефтриаксон-хлорид цетилпіридинію. До вказаного розчину цефтриаксон-хлориду цетилпіридинію додають приблизно 400мг карагенану і одержаний розчин перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 2 годин. При цьому утворюється гідрогелевий комплекс цефтриаксон-хлорид цетилпіридинію-карагенан. Вказаний комплекс потім піддають ліофілізації, одержуючи в результаті приблизно 0,86г ліофільно висушеного комплексу.

Приблизно 40мг СТХ екв./кг описаного вище комплексу цефтриаксон-хлорид цетилпіридинію-карагенан суспендують у воді і в/д вводять без капмула чотирьом щурам. У певні моменти часу відбирають у кожного щура по 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл кров'яної плазми аналізують на наявність СТХ за допомогою ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 4:

Таблиця 4

Час після в/д введення дози (хвилини)	Середня концентрація СТХ в плазмі (мкг/мл)
30	28
60	30
90	29
120	27
180	25
240	21

8. Одержання СТХ-Са-СГ

400мг карагенану (СГ) додають в 80мл дистильованої води при 50°C і перемішують до повної гідратації. В одержаний розчин СГ одночасно по краплях додають 10мл розчину цефтриаксону і 10мл розчину СаCl₂ в різних концентраціях і додатково перемішують 30 хвилин при температурі 50°C. Суміш, що утворилася СТХ-Са-СГ центрифугують при 5000об./хв. протягом 10 хвилин і супернатант ліофілізують. Кількість СТХ в композиції аналізують за допомогою спектроскопії в УФ і видимому світлі (λ_{макс} - 272нм).

9. Одержання СТХ-Са-РТ

400мг пектину (РТ) додають в 80мл дистильованої води при 50°C і перемішують до повної гідратації. В одержаний розчин РТ одночасно по краплях додають 10мл розчину цефтриаксону і 10мл розчину СаCl₂ в різних концентраціях і додатково перемішують 30 хвилин при температурі 50°C. СТХ-Са-РТ, що утворився ліофілізують. Кількість СТХ в композиції аналізують за допомогою спектроскопії в УФ і видимому світлі (λ_{макс} - 272нм).

Внутрішньовенне введення щурам

Самців щурів лінії Sprague Dawley вагою 250-300г, що мають вільний доступ до води, витримують без їжі протягом приблизно 18 годин до проведення експерименту. Потім вказаних щурів анестезують з використанням 5,0мг/100г пентобарбіталу за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції. Цефтриаксон розчиняють в дистильованій воді до досягнення кінцевої концентрації 20мг/кг і ін'єкують в яремну вену. Проби крові відбирають за допомогою катетера, вставленого в яремну вену, через певні інтервали часу.

Внутрішньодуоденальне введення щурам

Для визначення всмоктування через кишечник самців щурів лінії Sprague Dawley вагою 250-300г, що мають вільний доступ до води, витримують без їжі протягом приблизно 18 годин до проведення експерименту. Потім вказаних щурів анестезують і підтримують з використанням внутрішньочеревної ін'єкції суміші кетамін/ксилазин ((60мг/кг)/(80мг/кг)). Тонкий кишечник розкривають за допомогою середнього розрізу черевини. Невеликий розріз роблять на шлунку для введення поліетиленової трубки (внутрішній діаметр 0,76мм, зовнішній діаметр 1,22мм; Clay Adams) в напрямі дванадцятипалої кишки, яку закривають на відкритому кінці стопором для попередження дренажу розчину лікарського засобу з дванадцятипалої кишки. Цефтриаксон і пероральні композиції СТХ розчиняють в дистильованій воді до досягнення кінцевої концентрації 40мг СТХ екв./кг і ін'єкують в дванадцятипалу кишку за допомогою трубки. Потім в дванадцятипалу кишку спільно вводять за допомогою внутрішньодуоденальної трубки 0,2мл суміші моно- і дигліцеридів (капмул). Проби крові відбирають за допомогою шприца з гепарином через катетер, вставлений в яремну вену, через певні інтервали часу.

Аналіз цефтриаксону

Концентрацію цефтриаксону в плазмі визначають методом ВЕРХ. Проби крові центрифугують протягом 5 хвилин при 5000об./хв. і відбирають в

мікротрубку 0,2мл плазми. 0,2мл плазми розбавляють 0,2мл дистильованої води і потім додають 0,8мл ацетонітрилу для видалення білка. Одержані суспензії центрифугують протягом 10хвилин при 12000об./хв. і 50мкл прозорого супернатанту використовують для ВЕРХ аналізу. Дані, одержані при в/в і в/д введенні, аналізують з використанням програми Pharsight WinNonlin ver.3.0 з одержанням значень С_{макс}, Т_{макс}, АUC₀₋₄ години і АUC_{inf} на основі кривих залежності концентрації в плазмі від часу. Процент біодоступності обчислюють таким чином:

$$\%БД = (AUC \text{ в/д} / AUC \text{ в/в}) \times (Доза \text{ в/в} / Доза \text{ в/д}) \times 100$$

Таблиця 5

Фармакокінетичні дані для цефтриаксону (СТХ), одержані після в/д введення різних СТХ-Са-СГ щурам. Всі тварини, крім групи з в/в введенням, одержували 0,2 мл капмула перорально

Зразок	С _{макс} (мкг/мл)	Т _{макс} (година)	АUC _{0-4 год} (мкг*година/мл)	АUC _∞ (мкг*година/мл)	БС _{0-4 год} (%)	БС _∞ (%)
в/в СТХ	---	---	168,2±29,4	188,0±6,4	---	---
в/д СТХ	17,2	1,0	31,7±12,4	52,3±32,4	9,4	13,9
СТХ1-СГ4	15,32	0,67	33,7±19,5	47,4±25,8	10,0	12,68
СТХ1-Са0,1-СГ4	36,96	1,0	82,8±36,5	106,0±44,4	24,6	28,2
СТХ1-Са0,2-СГ4	69,1	0,5	124,3±0,5	136,0±0,1	24,6	28,2
СТХ1-Са0,5-СГ4	14,0	0,5	20,6±4,5	22,7±5,1	6,1	6,8
СТХ1-Са1-СГ4	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.

в/д СТХ: контроль; н.в. - немає всмоктування

в/в доза: 20 мг СТХ/кг, в/д доза: 40 мг СТХ екв./кг

співвідношення відносних кількостей наступні:

СТХ г - Са М - СГ мг

Таблиця 6

Фармакокінетичні дані для цефтриаксону, одержані після в/д введення різних комплексів СТХ-Са-пектину щурам. Всі тварини, крім групи з в/в введенням, одержували 0,2 мл капмула перорально

Зразок	С _{макс} (мкг/мл)	Т _{макс} (година)	АUC _{0-4 год} (мкг*година/мл)	АUC _∞ (мкг*година/мл)	БС _{0-4 год} (%)	БС _∞ (%)
в/в СТХ	---	---	168,2±29,4	188,0±6,4	---	---
в/д СТХ	17,2	1,0	31,7±12,4	52,3±32,4	9,4	13,9
СТХ1-	57,3	0,5	105,5±32,6	128,8±29,6	29,9	38,3
РТ4						
СТХ1-Са 0,2-РТ4	67,43	0,678	133,6±48,1	224,0±131,7	40,6	66,6
СТХ1-Са 0,2-РТ8	27,51	0,5	46,5±22,2	54,6±29,3	13,8	16,2
СТХ1-Са 0,4-РТ4	54,8	0,5	81,6±22,1	94,2±24,0	24,2	28,0

в/д СТХ: контроль; н.в. - немає всмоктування

в/в доза: 20 мг СТХ/кг, в/д доза: 40 мг СТХ екв./кг

співвідношення відносних кількостей наступні:

СТХ г - Са М - РТ мг

Приклад 10

Концентрація цефтриаксону в плазмі щурів, що визначається з плином часу після внутрішньодуоденального (в/д) введення комплексу цефтриаксон-кальцій-карагенан

Приблизно 40мг цефтриаксону (СТХ) екв./кг комплексу, описаного в прикладі 1, суспендують у воді і вводять в/д разом з 0,2мл капмула (підсилювача всмоктування) чотирьом щурам. Через певні інтервали часу у кожного щура відбирають 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл плазми аналізують на присутність СТХ з використанням методу ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 7:

Таблиця 7

Час після в/д введення дози (хвилини)	Середня концентрація СТХ в плазмі (мкг/мл)
30	53
60	40
90	33
120	25
180	14
240	9

Приклад 11

Концентрація цефтриаксону в плазмі щурів, що визначається з плином часу після внутрішньодуоденального (в/д) введення СТХ з капсулом як контроль

інтервали часу у кожного щура відбирають 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл плазми аналізують на наявність СТХ з використанням методу ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 8:

Таблиця 8

Час після в/д введення дози (хвилини)	Середня концентрація СТХ в плазмі (мкг/мл)
30	10
60	11
90	9
120	7
180	6
240	5

Приклад 12

Концентрація цефтриаксону в плазмі щурів, що визначається з плином часу після в/в введення.

З метою порівняння, приблизно 20мг/кг СТХ вводять (в/в) чотирьом щурам. Через певні інтервали часу у кожного щура відбирають 0,6мл крові і центрифугують. Потім приблизно 0,2мл плазми аналізують на наявність СТХ з використанням методу ВЕРХ. Одержані результати представлені нижче в таблиці 9:

Таблиця 9

Дослід №	Параметр, що досліджується	Капсул: ОСТХ	Капсул: СТХ	Концентрація капсула в емульсії	Загальна кількість введенного капсула (г)	С _{макс} (мкг/мл)	% біодоступності
103-2	ОСТХ1 (С)		10:1	N/A		36-57	48,5
103-6	1=ОСТХ1 (Е) 2=ОСТХ2 (С)	1=1:1 2=10:1	1=2,2:1 2=11:1	1=21,6 мкг/мл 2=N/A		1=5-7 2=44-55	3,3 44,6
103-7	1=ОСТХ2 (Е) 2=ОСТХ2 (Е)	1=5:1 2=10:1	1=9:1 2=18:1	1=97,8 мкг/мл 2=179,4		1=43-49 2=19-39	47,9 23,6
103-8	СТХ-капсул (Е)	5:1	6,25:1	62,5 мкг/мл		14 - 30	14,6
103-9	СТХ-СГ	0	0	0		0	0
Ю3-10	СТХ-капсул (Е)		9:1			2,5-31	

(С) - Капсул пероральна форма

(Е) - Емульсія капсула

Приклад 13

Одержання комплексу меропенем-кальцій-карагенан

Карагенан піддають гідратації у воді при температурі 50°C або вище. Далі готують водний розчин, що містить іони Ca^{2+} , шляхом розчинення хлориду кальцію у воді. Аналогічним чином готують розчин меропенему шляхом додання меропенему у воду. Потім розчин меропенему і розчин кальцію одночасно додають до розчину карагенану. Одержаний розчин комплексу меропенем-кальцій-карагенан ліофілізують.

Концентрація меропенему в плазмі у щурів, що визначається з плином часу після внутрішньодуоденального введення комплексу меропенем-кальцій-карагенан.

Меропенем вводять у вигляді розчину інфузією через внутрішньодуоденальний катетер з подальшими введенням 0,2мл капсула перорально і промивкою сольовим розчином. Композиція з носієм являє собою меропенем в кальцій-карагенані з кінцевою концентрацією приблизно 55мас. % меропенему. Двом щурам вводять вказану дозу через дуоденальний катетер і відбирають проби плазми через 4 години після введення дози. З метою порівняння використовують контрольну групу, яка одержує меропенем, розведений по інструкціях виробника, інфузією у вигляді розчину через внутрішньодуоденальний катетер з подальшим промиванням сольовим розчином. Двом щурам, що не одержували їжі, вводять вказані дози через дуоденальний катетер і через 4 години після введення дози відбирають проби плазми. Одержані результати показують, що меропенем не всмоктується і концентрація його в крові залишається нижче значень, що визначаються у разі приготування засобу відповідно до відомих в техніці способів. Третій щур помер ще до введення дози, можливо, під впливом анестезії, необхідної для проведення хірургічного втручання. Щур №1 помер через 4 години, можливо, через вплив тривалої анестезії і умов відбору проб.

Тварина	С _{макс} (мкг/мл)	AUC _{0-4 год} (мкг·година/мл)	T _{1/2} (хвилини)
Щур 1	5,98	5,54	35,2
Щур 2	2,83	1,44	19,7

Меропенем швидко всмоктується і концентрація його досягає піка вже в пробах, відібраних в першу часову точку (15 хвилин). В/в дозування (при вивченні в динаміці) дозволяє обчислити кількість поглиненої фракції (F%). Значення AUC, рівні 1,4 і 5,4 мкг·година/мл, дозволяють вважати значення F% при пероральному введенні < 5%, що вказує на те, що в/в введення дози в 10мг/кг буде генерувати значення AUC > 30мкг·година/мл.

Приведені дані показують, що меропенем швидко всмоктується і досягає пікових концентрацій вже в пробах, відібраних в першу часову точку (15 хвилин). При здійсненні в/в введення дози стає можливим підрахувати рівень поглиненої дози. Значення AUC в 1,4 і 5,4мкг·година/мл дозволяють вважати значення F% при пероральному введенні < 5%, що вказує на те, що в/в введення дози в 10 г/кг буде генерувати значення AUC > 30мкг·година/мл. Подальші випробування дозволять дослідити всмоктування одного меропенему і додаткових його композицій.

Приклад 14

Даптоміцин

Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину, що містить 1,0г (0,62ммоль) даптоміцину. Одержаний розчин потім перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне, з утворенням гідрогелю даптоміцин-карагенан. Далі готують водний розчин, що

містить іони кальцію, за допомогою розчинення 18,23мг (0,125ммоль) хлориду кальцію в 20мл води. Потім весь вказаний водний розчин додають по краплях до гідрогелю даптоміцин-карагенану або до суспензії. Потім перемішують вказаний комплекс за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі протягом 2 годин. Це приводить до утворення гелю комплексу даптоміцин-Са-карагенан. Вказаний гель даптоміцин-Са-карагенану потім ліофілізують прямо з набряклого стану. Див. Фіг.2.

Результати:

Часові точки	Шур 1	Шур 2	Шур 3	Шур 4
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	10,00	8,01	5,86	8,63
60	10,70	9,54	7,27	11,62
90	11,13	9,47	10,17	10,79
120	10,01	7,74	10,66	8,58
180	7,68	5,85	8,76	7,10
240	7,09	5,31	Немає проб	6,20

Приклад 15

Одержання азтреонам-Арг-СГ

Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину при температурі приблизно 50°C. Одержаний розчин потім перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне. Далі готують водний розчин, що містить аргінін, за допомогою розчинення 240мг (0,33ммоль) аргініну в 10мл води. Водний розчин азтреонаму готують за допомогою розчинення 120мг азтреонаму в 10мл води. Весь вказаний об'єм розчинів азтреонаму і СаCl₂ одночасно додають по краплях до розчину гідрогелю СГ. Одержану дисперсію центрифугують і видаляють супернатант подальшою ліофілізацією досуху. Одержана композиція містить 7,57мг азтреонаму/10мг композиції і може бути перемолота з одержанням тонкоподрібненого порошку.

Приклад 16

Одержання піперацилін-СГ-Са

Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину при температурі приблизно 50°C. Одержаний розчин потім перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне. Далі готують водний розчин, що містить іони Са²⁺, за допомогою розчинення 545мг (0,37ммоль) хлориду кальцію в 10мл води. Водний розчин піперациліну готують за допомогою розчинення 1мг (1,85ммоль) піперациліну в 10мл води. Весь вказаний об'єм розчинів піперациліну і СаCl₂ одночасно додають по краплях до розчину гідрогелю СГ. Одержану дисперсію центрифугують і видаляють супернатант подальшою ліофілізацією досуху. 10мг одержаної внаслідок композиції містять 6,88мг піперациліну.

Приклад 17

Одержання комплексу ванкоміцин-СГ-Са

Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину при температурі приблизно 50°C.

Одержаний розчин потім перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне. Далі готують водний розчин, що містить іони Са²⁺, за допомогою розчинення 20мг (0,14ммоль) хлориду кальцію в 10мл води. Водний розчин ванкоміцину готують за допомогою розчинення 1г (0,67ммоль) ванкоміцину в 10мл води. Весь вказаний об'єм розчинів ванкоміцину і СаCl₂ одночасно додають по краплях до розчину гідрогелю СГ. Одержану дисперсію центрифугують і видаляють супернатант подальшою ліофілізацією досуху. 10мг одержаної внаслідок композиції містять 3,62мг ванкоміцину.

Приклад 18

Одержання комплексу амікацин-СГ-Са

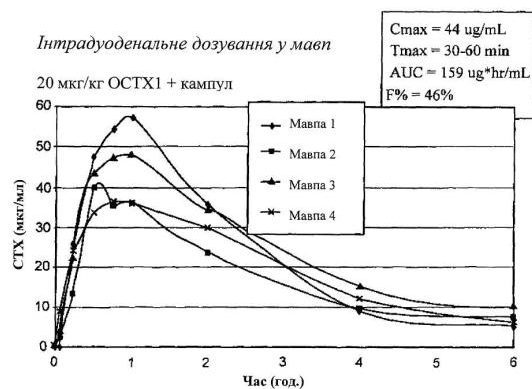
Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину при температурі приблизно 50°C. Одержаний розчин потім перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне. Далі готують водний розчин, що містить іони Са²⁺, за допомогою розчинення 50мг хлориду кальцію в 10мл води. Водний розчин амікацину готують за допомогою розчинення 1г амікацину в 10мл води. Весь вказаний об'єм розчинів амікацину і СаCl₂ одночасно додають по краплях до розчину гідрогелю СГ. Вказану дисперсію центрифугують і видаляють супернатант подальшою ліофілізацією досуху. Одержана композиція містить 6,9мг амікацину/10мг композиції.

Приклад 19

Одержання комплексу амоксацилін-СГ-Са

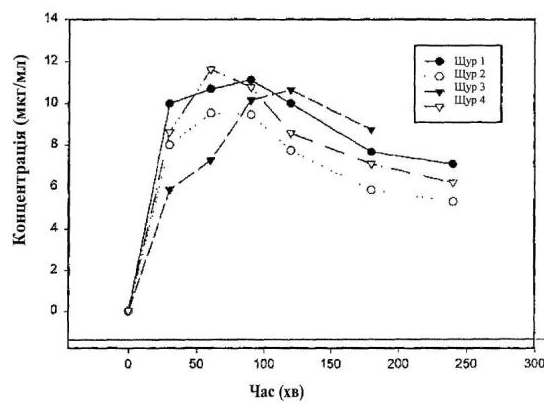
Приблизно 400мг карагенану додають до 80мл водного розчину при температурі приблизно 50°C. Одержаний розчин потім перемішують за допомогою магнітної мішалки при кімнатній температурі до того моменту, коли карагенан по суті повністю набухне. Далі готують водний розчин, що містить іони Са²⁺, за допомогою розчинення 69,98мг (0,48ммоль) хлориду кальцію в 10мл води. Водний розчин амоксациліну готують за допомогою розчинення 0,25мг (0,6ммоль) амоксациліну в 10мл води. Весь вказаний об'єм розчинів амоксациліну і СаCl₂ одночасно додають по краплях до розчину гідрогелю СГ. Одержану дисперсію центрифугують і видаляють супернатант подальшою ліофілізацією досуху. 10мг одержаної внаслідок композиції містять 3,47мг амоксациліну.

Незважаючи на те, що даний винахід був конкретно проілюстрований і описаний з посиланнями на деякі переважні варіанти його здійснення, фахівцям в даній області техніки повинне бути очевидне, що можливі різні за формою і в деталях способи його здійснення без відступу від духу і об'єму даного винаходу, які визначаються прикладеною формулою винаходу.



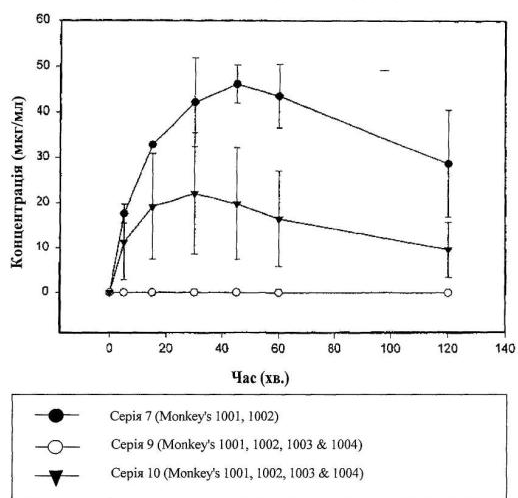
Фіг. 1

Дослідження рК даптоміцину,
введеного орально



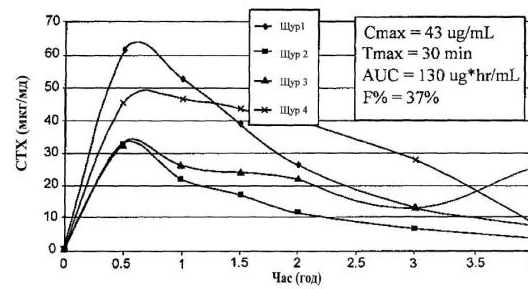
Фіг. 2

NEAD-103
Серія 7: ОСТХ-2 (СТХ:капсул, 1:9)
Серія 9: ОСТХ-2 (No капсул)
Серія 10: СТХ (СТХ:капсул, 1:9)



Фіг. 3

Інтрадуоденальне дозування у
щурів мкг/кг ОСТХ1 + капмуд



Фіг. 4