



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41995 (13) C2

(51) 7 A61K9/22, A61K31/7048,  
A61K47/30, A61P31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА АЗИТРОМИЦИНУ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЇЇ ВВЕДЕННЯ, СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ССА-ВІЦІВ З ЇЇ ВИКОРИСТАННЯМ (ВАРІАНТИ)

(21) 96114330

(22) 13 04 1995

(24) 15 10 2001

(31) 08/239,094

(32) 06 05 1994

(33) US

(86) PCT/IB95/00264, 13 04 1995

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Куратоло Уілльям Дж., US, Фрідман Хілар Л., US, Корсмейер Річард В., US, Ле Мотт Стівен Р., US

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) 1 SU 1272996 A3, 23 11 86

2 US 4863741 A, 05 09 89

3 US 4474788 A, 02 10 84

4 US 4925674 A, 15 05 90

5 EP 0109253 A1, 23 05 84

6 EP 0250373 A1, 23 12 87

7 EP 0357369 A2, 07 03 90

8 EP 0298650 A3, 11 01 89

9 WO 89/02271 A1, 23 03 89

10 WO 90/09168 A1, 23 08 90

(57) 1 Лекарственная форма с контролируемым высвобождением, содержащая азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что после проглатывания млекопитающим, нуждающимся в таком лечении, высвобождает азитромицин в желудочно-кишечный (ЖК) тракт указанного млекопитающего с такой скоростью, что общее количество высвобожденного азитромицина составляет не более 4 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 15 мин после проглатывания, не более 10 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первый час после проглатывания, не более 20 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 2 ч после проглатывания, не более 30 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 4 ч после проглатывания, и не более 40 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 6 ч после проглатывания

2 Лекарственная форма с контролируемым высвобождением, содержащая азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что после проглатывания млекопитающим, нуждающимся в таком лечении, выс-

вобождает азитромицин в ЖК тракт указанного млекопитающего с такой скоростью, что общее количество высвобожденного азитромицина составляет не более 200 мг азитромицина в первые 15 мин после проглатывания, не более 500 мг азитромицина в первый час после проглатывания, не более 1000 мг азитромицина в первые 2 ч после проглатывания, не более 1500 мг азитромицина в первые 4 ч после проглатывания и не более 2000 мг азитромицина в первые 6 ч после проглатывания

3 Лекарственная форма по п. 2, отличающаяся тем, что в качестве носителя содержит матрикс, высвобождающий указанный азитромицин путем диффузии

4 Лекарственная форма по п. 3, отличающаяся тем, что указанный матрикс остается практически целым в течение периода высвобождения лекарства

5 Лекарственная форма по п. 3, отличающаяся тем, что в качестве носителя содержит матрикс, высвобождающий указанный азитромицин путем эрозирования

6 Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что указанный матрикс включает гидрокси-пропилметилцеллюлозу

7 Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что указанный матрикс включает гидрокси-пропилцеллюлозу

8 Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что указанный матрикс включает полиэтиленоксид

9 Лекарственная форма по п. 5, отличающаяся тем, что указанный матрикс включает полиакриловую кислоту

10 Лекарственная форма по п. 2, отличающаяся тем, что она включает резервуар азитромицина, заключенный в мембрану, которая ограничивает скорость высвобождения азитромицина в указанный ЖК тракт путем диффузии

11 Лекарственная форма по п. 10, отличающаяся тем, что она находится в форме таблетки, покрытой мембраной

12 Лекарственная форма по п. 2, отличающаяся тем, что она является формой из множества частиц, которая включает частицы, каждая из которых покрыта мембраной, ограничивающей скорость

высвобождения указанного азитромицина путем диффузии

13 Лекарственная форма по п 3, **отличающаяся** тем, что часть внешней поверхности указанного матрикса покрыта непроницаемым покрытием, а остальная часть указанной внешней поверхности остается непокрытой

14 Лекарственная форма по п 13, главным образом в форме цилиндра, **отличающаяся** тем, что указанное непроницаемое покрытие покрывает одну или обе его противоположные плоские поверхности

15 Лекарственная форма по п 13, главным образом в форме цилиндра, **отличающаяся** тем, что указанное непроницаемое покрытие покрывает только его радиальную поверхность

16 Лекарственная форма по п 13 в форме таблетки, **отличающаяся** тем, что указанный непокрытый участок находится в форме отверстия, проходящего через указанное непроницаемое покрытие

17 Лекарственная форма по п 13 в форме таблетки, **отличающаяся** тем, что указанный непокрытый участок находится в форме канала, проходящего сквозь все устройство в целом

18 Лекарственная форма по п 13 в форме таблетки, **отличающаяся** тем, что указанный непокрытый участок находится в форме одной или более прорезей в указанном непроницаемом покрытии или в форме одной или более удаленных с него полосок

19 Лекарственная форма по п 13, главным образом в форме конуса, **отличающаяся** тем, что указанный непокрытый участок находится в форме отверстия для транспорта лекарства на верхушке конуса или поблизости от верхушки конуса

20 Лекарственная форма по п 13, главным образом в форме полусферы, **отличающаяся** тем, что указанный непокрытый участок находится в форме отверстия для транспорта лекарства в центре или поблизости от центра плоской поверхности полусферы

21 Лекарственная форма по п 13, главным образом в форме полуцилиндра, **отличающаяся** тем, что указанный непокрытый участок находится в форме одной или более прорезей на центральной линии или поблизости от центральной линии плоской поверхности указанного полуцилиндра

22 Способ введения азитромицина человеку, **отличающийся** тем, что азитромицин вводят перорально указанному человеку в виде лекарственной формы, влияющей на скорость высвобождения указанного азитромицина в ЖК тракт так, что общее количество высвобожденного азитромицина составляет не более 200 мг в первые 15 мин после проглатывания, не более 1000 мг в первые 2 ч после проглатывания, не более 1500 мг в первые 4 ч после проглатывания и не более 2000 мг в первые 6 ч после проглатывания

23 Способ изготовления лекарственной формы азитромицина путем гранулирования массы азитромицина с помощью связывающего вещества, **отличающийся** тем, что гранулирование ведут до получения гранулята со средним размером частиц от 50 до 300 мкм, практически немедленно после этого наносят на гранулированный азитромицин мембранообразующий материал с замедленным

высвобождением в количестве от 5 до 30 % от общего веса покрытого оболочкой продукта, после этого дополнительно покрывают полученный продукт добавочным полимером до тех пор, пока общее количество полимерного покрытия не составит 25-70 % от общего веса покрытого оболочкой продукта

24 Способ по п 23, **отличающийся** тем, что включает дополнительный этап нанесения на продукт pH-чувствительного полимера, растворимого при  $pH > 6$ , но не растворимого при  $pH < 4$

25 Способ по п 24, **отличающийся** тем, что полимер с замедленным высвобождением является этилцеллюлозой, а pH-чувствительный полимер является сополимером метакриловой кислоты и метилметакрилата или фталатом ацетата целлюлозы

26 Лекарственная форма для перорального введения, включающая азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, **отличающаяся** тем, что высвобождает не более 10 % инкорпорированного в ней азитромицина в желудок млекопитающего и высвобождает дополнительно не более 10 % в течение первых 15 мин после прохождения в двенадцатиперстную кишку указанного млекопитающего

27 Лекарственная форма по п 26, **отличающаяся** тем, что указанным млекопитающим является человек

28 Лекарственная форма по п 26, **отличающаяся** тем, что она находится в форме таблетки

29 Лекарственная форма по п 26, **отличающаяся** тем, что она включает множество частиц диаметром приблизительно от 0,5 до 3 мм

30 Лекарственная форма по п 26, **отличающаяся** тем, что она включает множество частиц диаметром приблизительно от 0,1 до 0,5 мм

31 Лекарственная форма по п 28, **отличающаяся** тем, что она покрыта мембраной, включающей полимер, который практически нерастворим и/или непроницаем для азитромицина при pH желудка и растворим и/или проницаем для азитромицина при pH тонкого кишечника и ободочной кишки

32 Лекарственная форма по п 31, **отличающаяся** тем, что указанный полимер выбирают из фталата ацетата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и сополимеров, включающий акриловую кислоту и по меньшей мере один сложный эфир акриловой кислоты

33 Лекарственная форма по п 29, **отличающаяся** тем, что указанная форма, содержащая множество частиц, покрыта мембраной, включающей полимер, который практически нерастворим и/или непроницаем для азитромицина при pH желудка и растворим и/или проницаем для азитромицина при pH тонкого кишечника и ободочной кишки

34 Лекарственная форма по п 33, **отличающаяся** тем, что указанный полимер выбирают из фталата ацетата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и сополимеров, включающий акриловую кислоту и по меньшей мере один сложный эфир акриловой кислоты

35 Лекарственная форма по п 30, **отличающаяся** тем, что указанные частицы покрыты мембраной, включающей полимер, который практически нерастворим и/или непроницаем для азитромицина при pH желудка и раствором и/или проницаем для азитромицина при pH тонкого кишечника и ободочной кишки

36 Лекарственная форма по п 35, **отличающаяся** тем, что указанный полимер выбирают из фталата ацетата целлюлозы, фталата поливинилацетата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы и сополимеров, включающий акриловую кислоту и по меньшей мере один сложный эфир акриловой кислоты

37 Лекарственная форма по п 28, **отличающаяся** тем, что указанная таблетка дополнительно, необязательно, содержит один или более осмотических агентов и окружена полупроницаемой мембраной, которая является проницаемой для воды и практически непроницаемой для указанного азитромицина и указанных осмотических агентов

38 Лекарственная форма по п 29, **отличающаяся** тем, что указанная форма, содержащая множество частиц, дополнительно содержит один или более осмотических агентов и окружена полупроницаемой мембраной, которая является проницаемой для воды и практически не проницаемой для указанного азитромицина и указанных осмотических агентов

39 Лекарственная форма по п 28, **отличающаяся** тем, что она дополнительно содержит по меньшей мере один набухающий материал и окружена полупроницаемой мембраной, которая является проницаемой для воды и практически не проницаемой для указанного азитромицина и указанного набухающего материала

40 Лекарственная форма по п 29, **отличающаяся** тем, что она дополнительно содержит по меньшей мере один набухающий материал и окружена полупроницаемой мембраной, которая является проницаемой для воды и практически не проницаемой для указанного азитромицина и указанного набухающего материала

41 Лекарственная форма по п 28, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один осмотический агент, оболочку, окружающую указанную таблетку, которая включает полупроницаемую мембрану, проницаемую для воды и практически не проницаемую для азитромицина и осмотического агента, pH-чувствительное триггерное устройство, связанное с указанной полупроницаемой мембраной, для вызывания разрушения таблетки, причем указанное триггерное устройство действует при значениях pH между 3 и 9

42 Лекарственная форма по п 29, **отличающаяся** тем, что указанная форма из множества частиц каждая дополнительно включает один или более осмотических агентов, каждая частица окружена оболочкой, которая включает полупроницаемую мембрану, проницаемую для воды и практически не проницаемую для азитромицина и осмотического агента, и pH-чувствительное триггерное устройство, связанное с указанной полупроницаемой мембраной, для вызывания разруше-

ния таблетки, причем указанное триггерное устройство действует при значениях pH между 3 и 9

43 Лекарственная форма азитромицина по п 41, **отличающаяся** тем, что указанное ядро дополнительно содержит по меньшей мере один набухающий материал

44 Лекарственная форма азитромицина по п 42, **отличающаяся** тем, что указанная форма из множества частиц каждая дополнительно включает по меньшей мере один набухающий материал

45 Лекарственная форма по п 28, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один осмотический агент, оболочку, окружающую указанное ядро таблетки, которая включает полупроницаемую мембрану, изготовленную из микропористого гидрофобного вспомогательного материала, гидрофобную жидкость, заключенную внутри указанной мембраны, причем указанная гидрофобная жидкость является практически не проницаемой для воды и азитромицина, но способна изменяться, становясь практически проницаемой для воды и азитромицина

46 Лекарственная форма по п 29, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один осмотический агент, оболочку, окружающую указанное ядро формы из множества частиц, представляющую собой полупроницаемую мембрану, изготовленную из микропористого гидрофобного вспомогательного материала, гидрофобную жидкость, заключенную внутри указанной мембраны, причем указанная гидрофобная жидкость является практически не проницаемой для воды и азитромицина, но способна изменяться, становясь практически проницаемой для воды и азитромицина

47 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 28, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один набухающий материал, оболочку, окружающую указанное ядро таблетки, представляющую собой полупроницаемую мембрану, изготовленную из микропористого гидрофобного вспомогательного материала, гидрофобную жидкость, заключенную внутри указанной мембраны, причем указанная гидрофобная жидкость является практически не проницаемой для воды и азитромицина, но способна изменяться, становясь практически проницаемой для воды и азитромицина

48 Лекарственная форма по п 29, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один набухающий материал, оболочку, окружающую указанное ядро формы из множества частиц, представляющую собой полупроницаемую мембрану, изготовленную из микропористого гидрофобного вспомогательного материала, гидрофобную жидкость, заключенную внутри указанной мембраны, причем указанная гидрофобная жидкость является практически не проницаемой для воды и азитромицина, но способна изменяться, становясь практически проницаемой для воды и азитромицина

49 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 28, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один набухающий материал и/или

по меньшей мере один осмотический агент, оболочку, окружающую указанное ядро таблетки, которая является практически не проницаемой для азитромицина и чувствительной к действию ферментов, вырабатываемых бактериями, обитающими в толстом кишечнике

50 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 29, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро, включающее азитромицин и по меньшей мере один набухающий материал и/или по меньшей мере один осмотический агент, оболочку, окружающую указанное ядро формы из множества частиц, которая является практически не проницаемой для азитромицина и чувствительной к действию ферментов, вырабатываемых бактериями, обитающими в толстом кишечнике

51 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 49, **отличающаяся** тем, что указанная оболочка содержит полимер, включающий по меньшей мере один ненасыщенный мономер, поперечно сшитый замещенным или незамещенным дивинилазобензолом

52 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 50, **отличающаяся** тем, что указанная оболочка содержит полимер, включающий по меньшей мере один ненасыщенный мономер, поперечно сшитый замещенным или незамещенным дивинилазобензолом

53 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 49, **отличающаяся** тем, что указанная оболочка содержит по меньшей мере один полисахарид

54 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 50, **отличающаяся** тем, что указанная оболочка содержит по меньшей мере один полисахарид

55 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 26, **отличающаяся** тем, что она находится в форме капсулы, включающей две взаимопроницающих части первую часть, входящую во вторую и включающую набухающий в воде материал, который набухает и способствует ее разъединению с второй частью, в которую входила первая, после введения лекарственной формы указанному млекопитающему

56 Способ лечения инфекционных заболеваний млекопитающего азитромицином со сниженной по сравнению с болюсной пероральной дозой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, который включает введение указанному млекопитающему лекарственной формы с контролируемым высвобождением, содержащей азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которая после проглатывания млекопитающим, нуждающимся в таком лечении, высвобождает азитромицин в желудочно-кишечный тракт указанного млекопитающего с такой скоростью, что общее количество высвобожденного азитромицина составляет не более 200 мг азитромицина в первые 15 мин после проглатывания, не более 500 мг азитромицина в первый час после проглатывания, не более 1000 мг азитромицина в первые 2 ч после проглатывания, не более 1500 мг азитромицина в первые 4 ч после проглатывания и не более 2000 мг азитромицина в первые 6 ч после проглатывания

57 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 1 или 2, **отличающаяся** тем, что

она представляет собой таблетку, включающую азитромицин и набухающий материал, которая окружена оболочкой, имеющей поры, через которые указанные азитромицин и набухающий материал могут выходить наружу, или содержащую порогены, которые вымываются из указанной оболочки при попадании в водную окружающую среду при употреблении, образуя поры, через которые указанные азитромицин и набухающий материал могут выходить наружу

58 Лекарственная форма, содержащая азитромицин, по п 1 или 2, **отличающаяся** тем, что она содержит ядро формы из множества частиц, включающее азитромицин и набухающий материал, оболочку вокруг каждого указанного ядра формы из множества частиц, имеющую поры, через которые указанные азитромицин и набухающий материал могут выходить наружу, или содержащую порогены, которые вымываются из указанной оболочки при попадании в водную окружающую среду при употреблении, образуя поры, через которые указанные азитромицин и набухающий материал могут выходить наружу

59 Лекарственная форма по п 2, **отличающаяся** тем, что она находится в форме покрытой оболочкой двухслойной таблетки, у которой один слой включает набухающую в воде композицию, а второй слой включает освобождаемую композицию азитромицина, указанная таблетка покрыта проницаемой для воды оболочкой, которая практически непроницаема для азитромицина и которая содержит один или более отверстий или каналов для того, чтобы окружающая среда могла контактировать с содержащей азитромицин композицией после употребления

60 Лекарственная форма по п 2, **отличающаяся** тем, что она находится в форме покрытой оболочкой таблетки, включающей водорастворимую соль азитромицина, указанная таблетка имеет проницаемую для воды оболочку, которая практически непроницаема для азитромицина и содержит одно или более отверстий или каналов для того, чтобы окружающая среда могла контактировать с содержимым таблетки после употребления

61 Лекарственная форма по п 2, **отличающаяся** тем, что она находится в форме покрытой оболочкой таблетки, содержащей азитромицин, указанная таблетка имеет пористую оболочку, которая допускает пропускание воды и азитромицина через указанную пористую оболочку

62 Лекарственная форма по п 2, **отличающаяся** тем, что она находится в форме, состоящей из множества частиц, покрытой оболочкой, каждая частица содержит азитромицин и имеет пористую оболочку, которая допускает пропускание воды и азитромицина через указанную пористую оболочку

63 Лекарственная форма по п 1, **отличающаяся** тем, что указанный азитромицин заключен в матрикс, который высвобождает указанный азитромицин путем диффузии

64 Лекарственная форма по п 1, **отличающаяся** тем, что она включает резервуар азитромицина, заключенный в мембрану, которая ограничивает скорость высвобождения азитромицина в указанный ЖК тракт путем диффузии

65 Лекарственная форма по п 1, **отличающаяся** тем, что она является формой из множества час-

тиц, которая включает частицы, каждая из которых покрыта мембраной, ограничивающей скорость высвобождения указанного азитромицина путем диффузии

66 Способ лечения инфекционных заболеваний млекопитающего азитромицином со сниженной по сравнению с болюсной пероральной дозой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, который включает введение указанному млекопитающему лекарственной формы с контролируемым высвобождением, содержащей азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которая после проглатывания млекопитающим, нуждающимся в таком лечении, высвобождает азитромицин в ЖК тракт указанного млекопитающего с такой скоростью, что общее количество высвобожденного азитромицина составляет не более 4 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 15 мин после проглатывания, не более 10 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первый час после проглатывания, не более 20 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 2 ч после проглатывания, не более 30 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 4 ч после проглатывания и не более 40 мг азитромицина на 1 кг веса млекопитающего в первые 6 ч после проглатывания

67 Способ лечения инфекционных заболеваний млекопитающего азитромицином со сниженной по сравнению с болюсной пероральной дозой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, который включает введение указанному млекопитающему лекарственной формы для перорального введения, включающей азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которая высвобождает не более 10 % инкорпорированного в ней азитромицина в желудок млекопитающего, и которая высвобождает дополнительно не более 10 %

в течение первых 15 мин после прохождения в двенадцатиперстную кишку указанного млекопитающего

68 Лекарственная форма по п 1, отличающаяся тем, что она находится в форме покрытой оболочкой двухслойной таблетки, у которой один слой включает набухающую в воде композицию, а второй слой включает освобождаемую композицию азитромицина, указанная таблетка покрыта проницаемой для воды оболочкой, которая практически непроницаема для азитромицина и которая содержит одно или более отверстий для того, чтобы окружающая среда могла контактировать с содержащей азитромицин композицией после употребления

69 Лекарственная форма по п 1, отличающаяся тем, что она находится в форме покрытой оболочкой таблетки, включающей водорастворимую соль азитромицина, указанная таблетка имеет проницаемую для воды оболочку, которая практически непроницаема для азитромицина практически не имеет пор и содержит одно или более отверстий или каналов для того, чтобы окружающая среда после употребления могла контактировать с содержащим таблеткой

70 Лекарственная форма по п 1, отличающаяся тем, что она находится в форме покрытой оболочкой таблетки, содержащей азитромицин, указанная таблетка имеет пористую оболочку, которая допускает пропускание воды и азитромицина через указанную пористую оболочку

71 Лекарственная форма по п 1, отличающаяся тем, что она находится в форме, состоящей из множества частиц, покрытой оболочкой, каждая частица содержит азитромицин и имеет пористую оболочку, которая допускает пропускание воды и азитромицина через указанную пористую оболочку

### Область техники

Настоящее изобретение относится к лекарственной форме азитромицина с контролируемым высвобождением, имеющей улучшенные характеристики побочных эффектов, к способу приготовления этой лекарственной формы и к способу лечения микробной инфекции, который включает введение азитромицина в такой лекарственной форме с контролируемым высвобождением млекопитающему, включая человека, который нуждается в таком лечении

### Предшествующий уровень техники

Азитромицин представляет собой USA N (родовое имя 9а-аза-9а-метил-9-дезоксо-9а-гомоэритромицина А, антимикробного соединения широкого спектра действия, полученного из эритромицина А. Азитромицин был независимо открыт Брайтом (Bright), патент США № 4474768 и Кобрехелом и др (Kobrehel et al), патент США № 4517359. В этих патентах показано, что азитромицин и некоторые его производные обладают антимикробными свойствами и, соответственно, пригодны для использования в качестве антибиотиков

Общеизвестно, что пероральный прием азитромицина может вызывать у некоторых пациентов неблагоприятные побочные желудочно-кишечные (ЖК) эффекты, такие как спазмы, диарея, тошнота и рвота. В комбинированных клинических испытаниях азитромицина, включавших 3995 пациентов (все дозы), 9,6% пациентов имели желудочно-кишечные побочные эффекты. Самым часто встречающимся из этих побочных эффектов была диарея (3,6%), тошнота (2,6%) и боли в животе (2,5%) (Hopkins, Am J Med 91 (приложение 3A) (1991) 40S-45S).

Частота желудочно-кишечных побочных эффектов при высоких дозах выше, чем при низких. Например, обычный 5-дневный курс терапии азитромицином состоит из 500 мг в первый день, а затем - из 250 мг во 2, 3, 4 и 5 дни. Для этого курса лечения частота различных желудочно-кишечных побочных эффектов составляла 5% диарея/частый жидкий стул, 3% боли в животе и 3% тошнота (Zithromax (товарный знак Pfizer Inc.) упаковка капсул с листком-вкладышем). После единичной 1 г пероральной дозы частота различных желудочно-кишечных побочных эффектов составляла 7%

диарея/частый жидкий стул, 5% тошнота и 2% рвота (Zithromax упаковка капсул с листком-вкладышем)

Также известно, что азитромицин может вызывать желудочно-кишечные побочные эффекты и у других млекопитающих, например, у собак

Усовершенствованная лекарственная форма азитромицина, которая допускала бы применение высоких доз азитромицина (например, 2 г) с относительно сниженными желудочно-кишечными побочными эффектами, будет способствовать более широкому применению терапии единственной дозой азитромицина и, соответственно, обеспечивать значительное улучшение переносимости и удобства применения этого лекарства. Подобно этому, усовершенствованная лекарственная форма, которая снижала бы частоту желудочно-кишечных побочных эффектов при более низких дозах, также имела бы значительную ценность

#### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение обеспечивает лекарственную форму азитромицина с контролируемым высвобождением, которая снижает, по сравнению с имеющимися в настоящее время в продаже капсулами азитромицина с замедленным высвобождением, доставляющими эквивалентные дозы, частоту и/или тяжесть желудочно-кишечных побочных эффектов. Эта лекарственная форма действует, оказывая влияние на высвобождение азитромицина до скорости, достаточно низкой, чтобы уменьшить побочные эффекты. Эта лекарственная форма может также действовать путем высвобождения порции азитромицина, содержащегося в ней, в отделе ЖК тракта, расположенного дистальнее двенадцатиперстной кишки. Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения могут включать лекарственные формы с замедленным высвобождением для перорального приема или, альтернативно, лекарственные формы с отсроченным высвобождением для перорального приема или, альтернативно, лекарственные формы, обладающие сочетанием замедленного и отсроченного высвобождения. Термин "контролируемое" является родственными терминам "замедленное" и "отсроченное". Лекарственные формы, которые высвобождают более 70% содержащегося в них азитромицина в течение получаса или быстрее, не являются формами с "контролируемым высвобождением" и не являются частью настоящего изобретения

В конкретном варианте это изобретение обеспечивает лекарственную форму с замедленным высвобождением, содержащую азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которая после проглатывания млекопитающим, нуждающимся в таком лечении, высвобождает азитромицин в желудочно-кишечный тракт указанного млекопитающего с такой скоростью, что общее количество высвобожденного азитромицина будет составлять

не более чем приблизительно 4 мг азитромицина на кг веса млекопитающего в первые 15 минут после проглатывания,

не более чем приблизительно 10 мг азитромицина на кг веса млекопитающего в первый час после проглатывания,

не более чем приблизительно 20 мг азитромицина на кг веса млекопитающего в первые 2 часа после проглатывания,

не более чем приблизительно 30 мг азитромицина на кг веса млекопитающего в первые 4 часа после проглатывания, и

не более чем приблизительно 40 мг азитромицина на кг веса млекопитающего в первые 6 часов после проглатывания

Вышеперечисленные критерии в настоящем документе упоминаются как "весовые критерии"

В еще одном конкретном аспекте данное изобретение обеспечивает лекарственную форму с отсроченным высвобождением, содержащую азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которая высвобождает не более чем приблизительно 10% содержащегося в ней азитромицина в желудке и которая высвобождает дополнительно не более чем 10% в течение первых 15 минут после прохождения лекарственной формы в двенадцатиперстную кишку. После вхождения в двенадцатиперстную кишку и продвижения в дистальном направлении по этому участку кишечника, скорость, с которой лекарственная форма высвобождает азитромицин, перестает иметь важное значение, поскольку практически весь высвобождаемый здесь азитромицин всасывается, а не экскретируется

В еще одном конкретном аспекте это изобретение обеспечивает лекарственную форму с замедленным высвобождением, содержащую азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которая высвобождает общее количество азитромицина после проглатывания млекопитающим со следующей скоростью: не более чем приблизительно всего 200 мг азитромицина в первые 15 минут после проглатывания, не более чем приблизительно всего 500 мг азитромицина в первый час после проглатывания, не более чем приблизительно всего 1000 мг азитромицина в первые два часа после проглатывания, не более чем приблизительно всего 1500 мг азитромицина в первые четыре часа после проглатывания и не более чем приблизительно всего 2000 мг азитромицина в первые шесть часов после проглатывания. Предыдущие критерии в настоящем документе упоминаются как "временные критерии". Скорости высвобождения азитромицина, более низкие, чем только что описанные, также находятся в пределах объема настоящего изобретения и могут обеспечивать даже лучшие варианты побочных эффектов, особенно для пациентов весом менее 50 кг, например, детей. Таким образом, скорость высвобождения азитромицина (каждое количество представляет общее (т.е. кумулятивное) высвобожденное количество), например, меньшее чем 200 мг в первые 15 минут после проглатывания, меньшее чем 400 мг в первый час после проглатывания, меньшее чем 750 мг в первые два часа после проглатывания, меньшее чем 1250 мг в первые 4 часа после проглатывания и меньшее чем 1500 мг в первые 6 часов после проглатывания представляет собой схему высвобождения, которая находится в пределах объема настоящего изобретения и может быть даже более эффективной в отношении облегчения побочных эффектов. По истечении шести часов после проглатывания

скорость, с которой лекарственная форма высвобождает азитромицин (например, если лекарственная форма в начале содержала более 2 г азитромицина), не играет важной роли. Эта скорость должна быть, разумеется, достаточно высокой, чтобы обеспечить терапевтическую эффективность, т.е. терапевтически эффективное количество азитромицина должно быть высвобождено из лекарственной формы прежде, чем она выделится из организма с фекалиями.

Например, рисунок 1 представляет гипотетические схемы высвобождения 3 и 4 для лекарственной формы в пределах объема настоящего изобретения. Жирная ступенчатая линия графика 1 фактически определяет временные критерии схемы высвобождения. График 2 представляет гипотетическую схему высвобождения, которая находится вне пределов объема настоящего изобретения.

Следует отметить, что несмотря на то, что временные и весовые критерии определяют схему высвобождения, которая длится 6 часов, лекарственная форма по настоящему изобретению может высвобождать практически весь азитромицин задолго до истечения 6 часов, если она каким-либо иным способом укладывается в указанные скорости. Лекарственные формы по настоящему изобретению, которые содержат относительно малые количества азитромицина (например, менее 1000 мг), вполне могут высвобождать практически весь свой азитромицин в течение нескольких часов.

Термин "проплатывание" в настоящем документе является синонимом "приема внутрь".

Настоящее изобретение особенно полезно при введении пациенту относительно больших количеств азитромицина. Количество азитромицина, которое содержится в этой лекарственной форме, предпочтительно составляет по меньшей мере 1 грамм и может достигать 7 граммов и более. Количество, которое содержится в этой лекарственной форме, предпочтительно составляет от 1,5 до 4 граммов, наиболее предпочтительно, от 1,5 до 3 граммов. Лекарственная форма может быть унитарной в случае болюса или разделенной, например, составленной из двух или более единиц (таких как капсулы или таблетки), которые принимают в одно или почти в одно время.

В лекарственных формах по настоящему изобретению азитромицин можно применять в форме его фармацевтически приемлемых солей, а также в безводных или гидратированных формах. Все эти формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Применяемый азитромицин предпочтительно является дигидратом, который описан, например, в опубликованной Европейской патентной заявке 0298650 A2. Ссылки на азитромицин при упоминании терапевтических количеств или скорости высвобождения подразумевают активный азитромицин, т.е. негидратированную макролидную молекулу, которая не является солью и имеет молекулярный вес 749.

Лекарственные формы, которые составляют существо настоящего изобретения, являются, как упомянуто, композициями с контролируемым высвобождением.

В случае композиций с замедленным высвобождением лекарственная форма может пред-

ставлять собой таблетку, капсулу, форму из множества частиц или упаковку, содержащую дозу на один прием (иногда называемую "саше").

Термин "таблетка" включает в себя прессованные таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, матрикс-таблетки, осмотические таблетки и другие известные формы, более полно описанные ниже.

Термин "капсула" включает в себя капсулы, которые распадаются после проглатывания с высвобождением содержимого в форме частиц и демонстрируют желаемое замедленное высвобождение, а также капсулы, которые остаются практически интактными во время прохождения по ЖК тракту.

Термин "таблетки из множества частиц" включает в себя лекарственную форму, содержащую большое количество частиц, общее количество которых представляет нужную терапевтически полезную дозу азитромицина. Эти частицы обычно имеют диаметр приблизительно от 50 микрон до 0,3 см, предпочтительно, от 100 мкм до 1 мм. Использование этих и других терминов более полно описывается ниже. Препараты, состоящие из множества частиц, представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения для случая замедленного высвобождения, поскольку они легко поддаются масштабированию лекарственной формы в соответствии с весом конкретного животного (например, лошади) с учетом весовых критериев, описанных ранее, путем простого пересчета количества частиц в лекарственной форме для соответствия весу животного.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ приготовления лекарственных форм азитромицина с замедленным высвобождением, который включает в себя этапы гранулирования массы азитромицина с помощью связывающего вещества, практически немедленно после этого - нанесение на гранулы полимерного покрытия с контролируемой проницаемостью для азитромицина, а затем дополнительное покрытие указанных гранул добавочным полимером с контролируемой проницаемостью для азитромицина, до тех пор, пока не будет нанесено достаточное количество полимера для создания желаемой скорости или характера замедленного высвобождения.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения микробной инфекции, который включает в себя введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, включая пациента-человека, терапевтически эффективного количества азитромицина в лекарственной форме для перорального приема с контролируемым высвобождением, которая высвобождает азитромицин со скоростью, описанной выше.

В случае композиций с отсроченным высвобождением лекарственная форма может представлять собой таблетку, капсулу, форму из множества частиц, суспензию или саше, приготовленные таким образом, что лекарственная форма доставляет основное количество азитромицина в участки желудочно-кишечного тракта отдаленные от двенадцатиперстной кишки. Для достижения этой цели можно использовать различные виды

лекарственных форм, как описывается подробно далее в настоящем документе. Гранулы и прочие лекарственные формы, содержащие множество частиц, могут помещаться в желатиновые капсулы или прессоваться в таблетки.

Целью настоящего изобретения является снижение частоты и уменьшение тяжести индуцированных азитромицином желудочно-кишечных побочных эффектов. Это особенно важно при использовании больших доз, например, 2 г и выше, при которых частота желудочно-кишечных побочных эффектов может быть относительно высокой. Эта цель достигается путем сведения к минимуму воздействия азитромицина на двенадцатиперстную кишку, по меньшей мере, у части пациентов, получающих азитромицин, что уменьшает общую частоту и тяжесть индуцированных азитромицином желудочно-кишечных побочных эффектов.

Авторы настоящего изобретения осуществили ряд исследований на людях, в которых оценивали частоту и тяжесть индуцированных азитромицином желудочно-кишечных побочных эффектов после введения азитромицина внутривенно, перорально, дуоденально (через носовой катетер, введенный в кишечник) и илеально (через носовой катетер, введенный в кишечник). Эти исследования показали, что частота желудочно-кишечных побочных эффектов относительно низка после внутривенного введения, даже при дозах, эквивалентных пероральной дозе в 5,4 г. Таким образом, не намереваясь ограничиваться какой-либо частной теорией или механизмом, мы предполагаем, что желудочно-кишечные побочные эффекты при пероральном приеме азитромицина опосредуются локальным взаимодействием азитромицина и стенки кишечника. Помимо этого, исследования с назальным катетером, введенным в кишечник, показали, что введение азитромицина в двенадцатиперстную кишку вызывает более тяжелые желудочно-кишечные побочные эффекты, чем введение в подвздошную кишку. Авторы настоящего изобретения, соответственно, установили, что введение азитромицина способом, сокращающим время воздействия на двенадцатиперстную кишку высоких концентраций этого лекарства, приводит к уменьшению желудочно-кишечных побочных эффектов.

Введение азитромицина перорально в стандартных капсулах без контролируемого высвобождения приводит к относительно обширному воздействию лекарства на двенадцатиперстную кишку. Введение азитромицина перорально в стандартных энтеросолюбильных лекарственных формах, которые предотвращают значительное попадание этого лекарства в желудок, также может подвергать двенадцатиперстную кишку массивному воздействию большей части дозы азитромицина. Соответственно, еще одной целью настоящего изобретения является создание лекарственных форм, которые доставляют терапевтически эффективные дозы азитромицина, в то же время уменьшая локальное воздействие азитромицина на весь ЖКТ тракт, особенно на двенадцатиперстную кишку, обеспечивая, таким образом, снижение желудочно-кишечных побочных эффектов.

Следует отметить, что лекарственные формы с контролируемым высвобождением различ-

ных типов известны и обычно применяются для обеспечения уменьшения количества приемов лекарств с короткой продолжительностью полужизни и для снижения колебаний концентраций лекарства в плазме крови, иногда улучшая соотношение безопасности и эффективности. Поскольку элиминация азитромицина из организма человека характеризуется большой продолжительностью полужизни - приблизительно 69 часов, неожиданным является то обстоятельство, что лекарственные формы с контролируемым высвобождением (замедленным или отсроченным) имеют какое-либо преимущество.

#### **Краткое описание рисунков**

Рисунок 1 является графической иллюстрацией схемы высвобождения, определяемой временными критериями (график 1), нескольких гипотетических схем высвобождения азитромицина, находящихся в пределах объема настоящего изобретения (графики 3 и 4) и гипотетической схемы высвобождения, находящейся вне пределов объема настоящего изобретения (график 2).

#### **Подробное описание изобретения**

Для простоты описания настоящего изобретения, различные варианты осуществления "лекарственных форм азитромицина с контролируемым высвобождением" описываются как варианты "с замедленным высвобождением" или варианты "с отсроченным высвобождением". Не ограничивая объема настоящего изобретения, лекарственные формы азитромицина с замедленным высвобождением представляют собой формы, которые высвобождают азитромицин медленно. Лекарственные формы азитромицина с отсроченным высвобождением представляют собой формы, которые высвобождают азитромицин мало или совсем не высвобождают в течение заранее определенного времени, а затем высвобождают азитромицин быстро или замедленно. Специалистам понятно, что некоторые варианты "замедленного высвобождения" подпадают также под определение "отсроченное высвобождение" и наоборот. Например, устройства с замедленным высвобождением на основе осмотического насоса обычно имеют "лаг-время" после проглатывания, в течение которого осмотическое давление в устройстве возрастает, а лекарство мало или вовсе не высвобождается. Таким образом, устройство азитромицина на основе осмотического насоса можно отнести как к устройству с замедленным, так и с отсроченным высвобождением. Варианты осуществления настоящего изобретения включают все лекарственные формы азитромицина с контролируемым высвобождением, которые удовлетворяют одному или обоим *in vitro* тестам, описанным в настоящем документе (смотри раздел "Примеры"), для "лекарственных форм с замедленным высвобождением" или для "лекарственных форм с отсроченным высвобождением".

#### **Замедленное высвобождение**

Лекарственные формы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению могут широко применяться. Для целей обсуждения, но не ограничения, множество вариантов осуществления далее могут быть объединены в классы по принципу действия или строению.



Первый класс включает в себя матричные системы, в которых азитромицин заключен или диспергирован в матрике из другого материала, который служит для задержки высвобождения азитромицина в водной среде (т.е. в жидкости, находящейся в просвете ЖК тракта). Когда азитромицин диспергирован в матрике такого сорта, высвобождение лекарства происходит, главным образом, с поверхности матрикса. Таким образом, лекарство высвобождается с поверхности устройства, в котором находится матрикс, после того, как оно диффундирует через матрикс или когда поверхность устройства подвергается эрозии, обнажая лекарство. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения оба механизма могут действовать одновременно. Матрикс-системы могут быть большими, т.е. размером с таблетку (около 1 см) или маленькими (менее 0,3 см). Эта система может быть унитарной (например, капсулой), разделенной (как обсуждалось выше) путем содержания в ней нескольких субъединиц (например, несколько капсул, которые составляют единичную дозу), которые вводятся практически одновременно, или может включать множество частиц и тогда упоминается в настоящем документе как система из множества частиц. Последняя система может осуществляться в многочисленных вариантах. Например, она может использоваться в качестве порошка для наполнения капсульной оболочки или *per se* для смешивания с пищей (например, мороженым), чтобы увеличить привлекательность лекарства.

Размер матрикс-системы может влиять на скорость высвобождения азитромицина, следовательно, большая матрикс-система, такая как таблетка, будет, в основном, иметь состав, отличающийся от состава системы из множества частиц. Влияние размера матрикс-системы на кинетику высвобождения азитромицина подчиняется пересчету, хорошо известному при изучении диффузии. Для иллюстрации следующая таблица показывает коэффициент диффузии азитромицина, который требуется для достижения заданного времени высвобождения в 10 часов для матрикс-систем разных размеров.

Радиус (см)	Коэффициент диффузии (см <sup>2</sup> /с)
0,0025 (диаметр 50 мкм)	$1,7 \times 10^{-10}$
0,1 (диаметр 2 мм)	$3 \times 10^{-7}$
0,5 (диаметр 1 см)	$7 \times 10^{-6}$

Приведенная выше таблица показывает, что коэффициенты диффузии меняются на порядки, как изменяется и желаемый размер устройства. Высокая и низкая величины представляют приблизительные верхнее и нижнее ограничения матрикс-устройств по настоящему изобретению. Иными словами, материалы, у которых коэффициент диффузии ниже приблизительно  $10^{-10}$ , вероятнее всего, не подходят для настоящего изобретения, поскольку они приближаются, условно говоря, к полной непроницаемости для азитромицина. Материалы, у которых коэффициент диффузии выше приблизительно  $7 \times 10^{-6}$  также едва ли подходят, поскольку они приближаются, условно

говоря, к устройствам с быстрым высвобождением или к растворимым. Материалы, находящиеся в нижней части шкалы коэффициентов диффузии, являются полимерами, такими как ацетат целлюлозы. Напротив, материалы, находящиеся в верхней части шкалы коэффициентов диффузии, являются гидрогелями. Скорость диффузии для каждого конкретного устройства можно, соответственно, моделировать с помощью выбранного материала или материалов.

Таким же образом, в целом, устройства с замедленным высвобождением по настоящему изобретению должны изготавливаться так, чтобы высвобождать азитромицин, содержащийся в них, в течение периода времени до 6 часов и, по возможности, более. Такое устройство может быть создано в соответствии с уравнением  $RT = r^2/D$ , где  $RT$  означает полное время высвобождения содержащейся в устройстве дозы,  $r$  представляет собой радиус устройства, а  $D$  означает коэффициент диффузии азитромицина в матрике. Это уравнение также показывает, что подходящие лекарственные формы могут быть созданы с учетом комбинации наиболее выгодных параметров размера устройства и коэффициента диффузии матрикса. Если применяется не сферическая лекарственная форма, то  $r$  будет, разумеется, заменено на другой подходящий размер, известный специалистам, такой как половина толщины куба, короткая ось эллипсоида и т.п.

Для целей дальнейшего иллюстрирования, для получения матрикса с замедленным высвобождением в частицах диаметром около 50 мкм, вероятнее всего, потребуется материал для матрикса из полимера, такого как ацетат целлюлозы или подобный материал, медленно диффундирующий материал для матрикса, который может преодолеть тенденцию частиц малых размеров быстро диффундировать. Напротив, чтобы получить большое (например, 1 см) устройство с замедленным высвобождением, вероятнее всего, потребуется материал, который во многом схож с жидкостью (например, гидрогель, смотри ниже). Для устройств промежуточного размера, например, около 1 мм в диаметре, можно использовать для матрикса материал с промежуточными характеристиками.

Следует также отметить, что эффективный коэффициент диффузии азитромицина в плотном материале можно увеличить до желаемой величины путем добавления пластификаторов, пор или создающих поры добавочных агентов, известных специалистам. Для получения желаемых промежуточных скоростей диффузии можно также использовать медленно гидратирующиеся материалы. Множество факторов, влияющих на высвобождение азитромицина из матрикс-устройств, представляют возможность создания большого количества устройств из различных материалов, различных размеров и сроков высвобождения. Примеры модификаций схем высвобождения азитромицина из различных специфических вариантов осуществления примеров в пределах объема настоящего изобретения подробно описываются ниже.

Предпочтительный вариант осуществления, матрикс-препарат из множества частиц, включает

в себя множество содержащих азитромицин частиц, состоящих из смеси азитромицина с одним или более наполнителей, выбранных для формирования матрикса, способного ограничивать скорость растворения азитромицина в водной среде. Материалы для матрикса, подходящие для этого варианта осуществления настоящего изобретения, обычно являются материалами, не растворимыми в воде, такими как воски, целлюлоза или другие не растворимые в воде полимеры. Если требуется, материалы для матрикса, необязательно, могут смешиваться с водорастворимыми материалами, которые могут применяться как связывающие агенты или агенты, модифицирующие проницаемость. Материалы для матрикса, подходящие для производства этих лекарственных форм, включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel (зарегистрированный товарный знак FMC Corp., Philadelphia, PA), включая сорта микрокристаллической целлюлозы, к которым добавлены связывающие агенты, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, воски, такие как парафин, модифицированные растительные масла, воск карнаубы, гидрогенизированное касторовое масло, пчелиный воск и т.п., а также синтетические полимеры, такие как поли(винилхлорид), поли(винилацетат), сополимеры винилацетата и этилена, полистирол и т.п. Водорастворимые связывающие агенты или агенты, модифицирующие высвобождение, которые, необязательно, могут добавляться в матрикс, включают в себя водорастворимые полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), метилцеллюлоза, поли(N-винил-2-пирролидинон) (ПВП), поли(этиленоксид) (ПЭО), поли(виниловый спирт) (ПВС), ксантановая смола, караген и другие подобные натуральные и синтетические материалы. Помимо этого, материалы, которые действуют как агенты, модифицирующие скорость высвобождения, включают водорастворимые материалы, такие как сахара или соли. Предпочтительные водорастворимые материалы включают лактозу, сахарозу, глюкозу и маннитол, а также ГПЦ, ГПМЦ и ПВП.

Предпочтительным способом производства матрикс-препаратов из множества частиц, является процесс экструзии/сфероидизации. Для этого способа азитромицин формируют во влажную массу с помощью связывающего агента, продавливают через перфорированную пластину или пресс-форму и помещают на вращающийся диск. Экструдат идеально разламывается на кусочки, которые округляются в сферы, сфероиды или округлые бруски на вращающемся диске. Предпочтительный способ и композиция для этого способа включает применение воды для увлажнения смеси, состоящей из приблизительно от 20 до 75% микрокристаллической целлюлозы и, соответственно, приблизительно от 80 до 25% азитромицина.

Еще одним предпочтительным способом для производства матрикс-препаратов, содержащих множество частиц, является приготовление восковых гранул. В этом способе желаемое количество азитромицина перемешивают с жидким воском до получения однородной смеси, охлаждают, а затем продавливают через сито для формирования гранул. Предпочтительными материа-

лами для матрикса являются воскоподобные вещества. Особенно предпочтительными являются гидрогенизированное касторовое масло и воск карнаубы, а также стеариловый спирт.

Еще один предпочтительный способ для производства матрикс-препаратов, содержащих множество частиц, включает применение органического растворителя для облегчения смешивания азитромицина с материалом для матрикса. Эту технологию можно применять, когда желательно использовать материал для матрикса с неподходящей высокой температурой плавления, если при использовании этого материала в расплавленном состоянии происходит разложение лекарства или самого материала для матрикса, или же если в результате этого получается неприемлемая вязкость расплавленной массы, препятствующая смешиванию азитромицина с материалом для матрикса. Азитромицин и материал для матрикса могут объединяться с умеренным количеством растворителя для получения пасты, а затем продавливаются через сито для формирования гранул, из которых растворитель затем удаляют. Альтернативно, азитромицин и материал для матрикса могут объединяться с количеством растворителя, достаточным для полного растворения материала для матрикса, а полученный раствор (который может содержать твердые частицы лекарства) высушивается распылением для формирования лекарственной формы из множества частиц. Эта технология предпочтительна, если материал для матрикса является синтетическим полимером с высоким молекулярным весом, таким как эфир целлюлозы или сложный эфир целлюлозы. Растворители, которые обычно применяют для этого процесса, включают ацетон, этанол, изопропанол, этилацетат и смеси двух или более этих веществ.

После получения матрикс-препаратов азитромицина из множества частиц, их можно смешивать с прессуемыми наполнителями, такими как лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, вторичный кислый фосфат кальция и т.п., а смесь прессовать для формирования таблеток. Также полезно применять разрыхлители, такие как гликолят натрия-крахмала или поли(винилпирролидон) с поперечными сшивками. Таблетки, приготовленные этим способом, распадаются при попадании в водную среду (такую как содержимое ЖК тракта), обнажая, таким образом, матрикс, состоящий из множества частиц, которые высвобождают, в свою очередь, азитромицин.

Еще одним вариантом матрикс-системы является гидрофильные матрикс-таблетки, содержащие азитромицин и количество гидрофильного полимера, достаточное для обеспечения нужной степени контроля за растворением азитромицина. Гидрофильные полимеры, подходящие для формирования матрикса, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), поли(этиленоксид), поли(виниловый спирт), ксантановую смолу, карбомер, караген и зооглан. Предпочтительным материалом является ГПМЦ. Также можно применять другие подобные гидрофильные полимеры. При употреблении гидрофильный материал разбухает от воды и, со вре-

менем, растворяется в ней. Азитромицин высвобождается как за счет диффузии из матрикса, так и за счет эрозии матрикса. Скорость растворения азитромицина в этих гидрофильных матрикс-таблетках можно контролировать с помощью количества и молекулярного веса применяемого полимера. В общем, применение большего количества гидрофильного полимера понижает скорость растворения, как и применение полимера с более высоким молекулярным весом. Применение полимера с более низким молекулярным весом повышает скорость растворения. Скорость растворения также можно контролировать с помощью применения водорастворимых добавок, таких как сахара, соли или растворимые полимеры. Примерами таких добавок являются сахара, такие как лактоза, сахароза или маннитол, соли, такие как NaCl, KCl,  $\text{NaHCO}_3$  и водорастворимые полимеры, такие как ПНВП или ПВП, низкомолекулярная ГПЦ или ГПМЦ или метилцеллюлоза. В общем, увеличение в композиции фракции растворимого материала повышает скорость высвобождения. Матрикс-таблетка обычно содержит приблизительно от 20 до 90% по весу азитромицина и приблизительно от 80 до 10% по весу полимера.

Предпочтительные матрикс-таблетки включают, по весу, приблизительно от 50% до 80% азитромицина, приблизительно от 15% до 35% ГПМЦ, приблизительно от 0% до 35% лактозы, приблизительно от 0% до 15% ПВП, приблизительно от 0% до 20% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно от 0,25% до 2% стеарата магния.

Матрикс-системы как класс часто демонстрируют нестабильное высвобождение лекарства из матрикса. Этот результат может являться следствием диффузионного механизма высвобождения лекарства, поэтому для того, чтобы сделать скорость высвобождения лекарства более постоянной, можно использовать модификации геометрии лекарственной формы, как подробно описывается ниже.

В еще одном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина покрывают непроницаемой оболочкой, в которой проделывают отверстие (например, круглое или прямоугольное), через которое содержимое таблетки подвергается воздействию водной среды ЖК тракта. Эти варианты осуществления изобретения граничат с таковыми, представленными в патенте США 4792448 (Ranade), включенном в настоящий документ в качестве ссылки. Это отверстие обычно такого размера, что площадь лежащего под ним открытой композиции азитромицина составляет менее приблизительно 15%.

В предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина покрыты непроницаемым материалом на части своей поверхности, например, сверху и/или снизу или на боковой поверхности.

В предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина покрыты непроницаемым материалом, а отверстие для транспорта лекарства проделано высверливанием через покрытие. Это отверстие может проходить только через покрытие или продолжаться каналом внутрь таблетки.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина покрыты непроницаемым материалом, а канал для транспорта лекарства получается высверливанием сквозь таблетку целиком.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина покрыты непроницаемым материалом, а один или более каналов для транспорта лекарства создают путем удаления одной или более полосок с непроницаемого покрытия или путем вырезания одного или более шлицев через покрытие, предпочтительно, на боковой стороне или кромке таблетки.

В предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина имеют форму конуса и полностью покрыты непроницаемым материалом. Путь для транспорта лекарства создают путем отсечения верхушки конуса.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина имеют форму полусферы и полностью покрыты непроницаемым материалом. Путь для транспорта лекарства создают путем высверливания отверстия в центре плоской поверхности полусферы.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления матрикс-таблетки азитромицина имеют форму полуцилиндра и полностью покрыты непроницаемым материалом. Путь для транспорта лекарства создают путем вырезания шлица через непроницаемое покрытие (или удаления полоски) вдоль оси полуцилиндра вдоль центральной линии его плоской поверхности.

Специалистам понятно, что геометрические модификации, описанные выше, могут быть с тем же успехом произведены более чем одним способом. Например, вырезание или высверливание для создания пути для транспорта лекарства можно производить с помощью других операций, таких как техника, позволяющая производить желаемое частичное покрытие непосредственно.

Под "непроницаемым материалом" подразумевается материал, имеющий толщину и непроницаемость для азитромицина, достаточную для того, чтобы не происходило сколько-нибудь существенного проникновения азитромицина через этот материал в течение периода времени, предназначенного для высвобождения лекарства (те от нескольких часов до приблизительно одного дня). Такое покрытие можно создать, выбирая покрывающий материал с достаточно низким коэффициентом диффузии для азитромицина и нанося его достаточно толстым слоем. Материалы для создания непроницаемого покрытия в этих вариантах осуществления изобретения включают практически все материалы, у которых коэффициент диффузии для азитромицина меньше, чем приблизительно  $10^{-7}$  см<sup>2</sup>/с. Следует отметить, что предыдущий коэффициент диффузии может быть совершенно достаточным для матрикс-устройства, что обсуждалось выше. В устройстве обсуждаемого типа, которое снабжено макроскопическим отверстием, однако, материал с этим коэффициентом диффузии (и почти любой материал для мембраны, не являющийся жидкостью) ведет себя по отношению к содержащемуся в устройстве азитромицину, напротив, как будто он непро-

нищем, поскольку основной транспорт осуществляется через отверстие. Предпочтительные материалы для покрытия включают пленкообразующие полимеры и воски. Особенно предпочтительными являются термопластические полимеры, такие как поли(этилен-со-винилацетат), поли(винилхлорид), этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы. Эти материалы имеют желаемую низкую скорость проницаемости для азитромицина, когда используются в качестве покрытия толщиной более чем приблизительно 100 мкм.

Еще одна матрикс-система с замедленным высвобождением содержит азитромицин, диспергированный в матриксе из гидрогеля. Этот вариант осуществления отличается от гидрофильной матрикс-таблетки, обсуждавшейся выше, тем, что гидрогель в этом варианте осуществления является не прессованной таблеткой из эродирующего гранулярного материала, а скорее монолитной полимерной сеткой. Как известно, гидрогель представляет собой набухающий в воде сетчатый полимер. Гидрогели являются предпочтительными материалами для матрикс-устройств, поскольку они могут адсорбировать или могут быть сделаны таким образом, что содержат фракцию воды большого объема, позволяя, таким образом, сольватированному лекарству диффундировать внутри матрикса. Коэффициенты диффузии лекарств в гидрогелях обычно высоки, а для сильно набухших в воде гелей коэффициент диффузии лекарства в геле может приближаться к его величине в чистой воде. Этот высокий коэффициент диффузии позволяет получить подходящие скорости высвобождения из относительно больших устройств (т.е. нет необходимости получать микрочастицы). Несмотря на то, что устройства с гидрогелем можно изготавливать, загружать азитромицином, хранить, расфасовывать и дозировать в полностью гидратированном состоянии, предпочтительно, чтобы они хранились, расфасовывались и дозировались в сухом состоянии. Помимо стабильности и удобства, дозирование устройств с гидрогелем в сухом состоянии обеспечивает хорошую кинетику высвобождения азитромицина. Предпочтительные материалы для формирования гидрогелей включают гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, и поли(этиленоксид). Особенно предпочтительными являются поли(2-гидрокси-этилметакрилат), поли(акриловая кислота), поли(метакриловая кислота), поли(N-винил-2-пирролидинон), поли(виниловый спирт) и их сополимеры друг с другом и с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат, винилацетат и т.п. Также предпочтительными являются гидрофильные полиуретаны, содержащие большие блоки поли(этиленоксида). Другие предпочтительные материалы включают гидрогели, состоящие из взаимопроникающих полимерных сетей, которые можно формировать путем полимеризации присоединением или конденсацией, и компоненты которых могут включать гидрофильные и гидрофобные момеры, такие как только что перечисленные.

Второй класс лекарственных форм азитромицина с замедленным высвобождением по настоящему изобретению включает мембраносдер-

живающие или резервуарные системы. В этом классе резервуар азитромицина окружен мембраной, ограничивающей скорость высвобождения. Азитромицин проходит через эту мембрану с помощью механизмов масс-транспорта, хорошо известных специалистам, включая, но не ограничиваясь, растворение в мембране с последующей диффузией по мембране или диффузией через наполненные жидкостью поры в мембране. Эти отдельные резервуарные лекарственные формы могут быть большими, как в случае таблетки, содержащей единственный большой резервуар, или содержащими множество частиц, как в случае капсулы, содержащей множество резервуарных частиц, покрытых мембраной каждая в отдельности. Это покрытие может быть не пористым, но все же проницаемым для азитромицина (например, азитромицин может диффундировать прямо через мембрану) или пористым. Что касается других вариантов осуществления настоящего изобретения, конкретный механизм транспорта не является лимитирующим и существенным.

Для создания мембраны можно использовать покрытия с замедленным высвобождением, известные специалистам, особенно, полимерные покрытия, такие как эфир или сложный эфир целлюлозы, акриловый полимер или смесь полимеров. Предпочтительные материалы включают этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы. Этот полимер можно наносить в виде раствора в органическом растворителе или в виде водной дисперсии или латекса. Операция покрытия может выполняться на стандартном оборудовании, таком как машина для нанесения покрытия на гранулы жидкостью, машина для нанесения покрытия Wurster или ротационная машина для нанесения покрытия на гранулы.

Если это желательно, проницаемость покрытия можно подбирать путем смешивания двух или более материалов. Особенно подходящий процесс для моделирования пористости покрытия включает добавление заранее определенного количества тонко раздробленного водорастворимого материала, такого как сахара или соли или водорастворимые полимеры, к раствору или дисперсии (например, водному латексу) используемого мембранообразующего полимера. Когда после пролывания лекарственная форма попадает в водную среду ЖК тракта, эти водорастворимые мембранные добавки покидают мембрану, оставляя поры, которые облегчают высвобождение лекарства. Мембранное покрытие также можно модифицировать путем добавления пластификаторов, известных специалистам.

Особенно полезный вариант процесса нанесения мембранного покрытия включает в себя растворение покрывающего полимера в смеси растворителей, выбранных таким образом, чтобы во время сушки покрытия в нанесенном покрывающем растворе происходила инверсия фаз, в результате чего образуется мембрана пористой структуры. Многочисленные примеры этого типа системы покрытия приводятся в Европейском патентном описании 0357369 B1, опубликованном 7 марта 1990 года, включенном в настоящий документ в качестве ссылки. В общем, обоснования

для механического укрепления мембраны не требуется

Структура мембраны не имеет существенно-го значения, если удовлетворяются характеристики проницаемости, перечисленные в настоящем документе. Мембрана может быть аморфной или кристаллической. Она может иметь любой тип строения, полученный любым конкретным способом, и может быть, например, мембраной, полимеризованной на границе раздела (которая включает тонкую ограничивающую скорость высвобождения оболочку на пористой подложке), пористой гидрофильной мембраной, пористой гидрофобной мембраной, мембраной из гидрогеля, ионной мембраной и любым другим материалом, который характеризуется контролируемой проницаемостью для азитромицина.

Полезным вариантом осуществления резервуарной системы является капсула, имеющая оболочку, состоящую из материала ограничивающей скорость высвобождения мембраны, включая любой из мембранных материалов, обсуждавшихся выше, и наполненная фармацевтической композицией азитромицина. Особым преимуществом такого строения является то, что капсулу можно изготавливать независимо от фармацевтической композиции, что позволяет использовать для изготовления капсулы технологические условия, которые могли бы вредно повлиять на лекарство. Предпочтительным вариантом осуществления является капсула, имеющая оболочку, сделанную из пористого или проницаемого полимера, изготовленная способом термического формования. Особенно предпочтительным вариантом осуществления является оболочка капсулы в форме асимметричной мембраны, т.е. мембраны, которая имеет тонкую оболочку на одной поверхности и большая часть толщины которой составляет высокопроницаемый пористый материал. Предпочтительный процесс изготовления капсул с асимметричной мембраной включает инверсию фаз за счет замены растворителя, при котором в растворе полимера, нанесенного на форму для изготовления капсулы, индуцируют разделение фаз путем замены растворителя смешивающимся не растворителем. Примеры асимметричных мембран, пригодных для настоящего изобретения, описаны в упоминавшемся выше Европейском патентном описании 0357369 B1.

Предпочтительный вариант осуществления класса резервуарных систем включает систему из множества частиц, в которой каждая частица покрыта полимером, обеспечивающим замедленное высвобождение азитромицина. Каждая такая частица содержит азитромицин и один или более наполнителей, необходимых для их изготовления. Размеры отдельных частиц, как упоминалось выше, обычно находятся в пределах между приблизительно 50 мкм и 3 мм, хотя могут быть пригодными и гранулы, чьи размеры выходят за пределы этого ряда. Вообще говоря, гранулы содержат азитромицин и один или более связывающих агентов. Поскольку обычно желательно производить маленькие и удобные для проглатывания лекарственные формы, предпочтительны гранулы, которые содержат большую часть азитромицина относительно наполнителей. Связывающие агенты,

пригодные для изготовления этих гранул включают микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel<sup>®</sup>, FMC Corp.), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и родственные им материалы или их комбинации. Вообще говоря, связывающие агенты, пригодные для процессов гранулирования и таблетирования, такие как крахмал, прежелатинизированный крахмал и поли(N-винил-2-пирролидон) (ПВП) также можно использовать для изготовления систем, содержащих множество частиц.

Резервуарные системы азитромицина из множества частиц можно изготовить с помощью технологий, хорошо известных специалистам, включая, но не ограничиваясь, технологии экструзии и сфероидизации, влажного гранулирования, жидкостного гранулирования и ротационного гранулирования. Помимо этого, гранулы также можно изготовить путем получения затравочного ядра (такого как непарель) из композиции азитромицина (лекарство + наполнители) с помощью технологии нанесения лекарства слоями, такой как покрытие порошком или нанесение композиции азитромицина распылением раствора или дисперсии азитромицина в растворе подходящего связывающего агента на затравочные ядра в орошаемом слое, таком как в машине для нанесения покрытия Wurster или ротационном процессоре. Примером подходящей композиции и способа является распыление дисперсии композиции азитромицин/гидроксипропилцеллюлоза в воде. Преимущественно, азитромицин может быть помещен в водную композицию в количестве, превышающем его растворимость в воде.

Предпочтительным способом производства ядер из множества частиц настоящего варианта осуществления изобретения является процесс экструзии/сфероидизации, как обсуждалось ранее для матрикс-препаратов из множества частиц. Предпочтительная технология и композиция для этого способа включает применение воды для увлажнения массы смеси приблизительно от 5 до 75% микрокристаллической целлюлозы, и соответственно, приблизительно от 95 до 25% азитромицина. Особенно предпочтительным является использование приблизительно 5-30% микрокристаллической целлюлозы, соответственно, приблизительно 95-70% азитромицина.

Покртия с замедленным высвобождением, как известно, особенно полимерные покрытия, можно использовать для изготовления мембраны, как ранее обсуждалось для резервуарных систем. Подходящие и предпочтительные материалы для полимерного покрытия, оборудование и способы нанесения покрытия также включают обсужденные выше.

Скорость высвобождения азитромицина из покрытых оболочкой препаратов, содержащих множество частиц, также можно контролировать с помощью таких факторов как содержание композиции и связывающего агента в содержащем лекарство ядре, толщина и проницаемость покрытия и отношение в этих препаратах поверхности к объему. Специалистам будет понятно, что возрастание толщины покрытия будет понижать скорость высвобождения, в то время как повышение проницаемости покрытия или отношения поверхности

к объему будет повышать скорость высвобождения. Если это желательно, проницаемость покрытия можно подобрать, смешивая два или более материала. Полезная серия покрытий включает смеси нерастворимых в воде и водорастворимых полимеров, например, этилцеллюлозы и гидрокси-пропилметилцеллюлозы, соответственно. Особенно полезной модификацией покрытия является добавление тонко раздробленного водорастворимого материала, такого как сахара или соли. При попадании в водную среду такие водорастворимые мембранные добавки покидают мембрану, оставляя поры, которые облегчают доставку лекарства. Мембранное покрытие также можно модифицировать добавлением пластификаторов, что хорошо известно специалистам. Особенно полезный вариант процесса нанесения мембранного покрытия использует смесь растворителей, выбранных таким образом, чтобы во время сушки покрытия в нанесенном покрывающем растворе происходила инверсия фаз, в результате чего образуется мембрана пористой структуры.

Предпочтительным вариантом является препарат из множества частиц, включающий приблизительно 95% азитромицина, в котором отдельные частицы покрыты водной дисперсией этилцеллюлозы, которая высыхает, образуя непрерывную пленку.

Еще один предпочтительный вариант осуществления получают, когда гранулы азитромицина имеют размеры менее приблизительно 400 мкм и покрыты мембраной из этилцеллюлозы или ацетата целлюлозы, полученной способом инверсии фаз.

Особенно предпочтительный вариант осуществления получают, когда гранулы азитромицина имеют размеры менее приблизительно 400 мкм и покрыты водной дисперсией этилцеллюлозы, которая высыхает, образуя непрерывную пленку.

Еще более предпочтительный вариант осуществления получают, когда гранулы азитромицина имеют размеры менее приблизительно 300 мкм и покрыты водной дисперсией этилцеллюлозы, которая высыхает, образуя непрерывную пленку.

Третий класс лекарственных форм азитромицина с замедленным высвобождением по настоящему изобретению включает устройства с осмотической доставкой или "осмотические насосы", известные специалистам. Осмотические насосы включают в себя ядро, содержащее осмотически эффективную композицию, окруженную полупроницаемой мембраной. Термин "полупроницаемая" в настоящем контексте означает, что вода может проходить через мембрану, а растворенные в ней вещества не могут. При использовании, будучи помещенными в водную среду, устройство пропитывается водой благодаря осмотической активности композиции ядра. Благодаря полупроницаемому характеру окружающей его мембраны, содержимое устройства (включая лекарство и наполнители) не может пройти через непористые участки мембраны и побуждается осмотическим давлением покидать устройство через отверстие или канал, предварительно созданные в лекарственной форме, или альтернативно, образованные *in situ* в ЖК тракте разрушением под влиянием осмотического давления намеренно инкорпориро-

ванных в покрытие слабых точек. Осмотически эффективная композиция включает водорастворимые виды, которые создают коллоидное осмотическое давление, и набухающие в воде полимеры. Само лекарство (при высокой растворимости в воде) также может быть осмотически эффективным компонентом смеси. Фумарат азитромицина имеет растворимость при pH 7 приблизительно 100 мг/мл, что соответствует осмотическому давлению около 3 атмосфер, достаточному, чтобы представлять собой определенную осмотическую движущую силу. Однако, растворимость дигидрата азитромицина в самобуферном растворе (pH >8) значительно ниже. Следовательно, осмотическая эффективность азитромицина зависит от присутствия в композиции кислотных буферов. Композиция лекарства может быть отделена от осмотически эффективных компонентов подвижной перегородкой или поршнем.

Материалы, пригодные для изготовления полупроницаемой мембраны, включают полиамиды, полиэферы и производные целлюлозы. Предпочтительны простые и сложные эфиры целлюлозы. Особенно предпочтительными являются ацетат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы и этилцеллюлоза. Особенно пригодные материалы включают те из них, которые спонтанно образуют одно или более проходов наружу, как во время изготовления, так и при помещении в среду использования. Эти предпочтительные материалы включают пористые полимеры, поры которых образуются во время изготовления путем инверсии фаз, как описано выше, или путем растворения водорастворимого компонента, присутствующего в мембране.

Класс материалов, которые особенно пригодны для изготовления полупроницаемых мембран для использования в устройствах с осмотической доставкой, представляет пористые гидрофобные полимеры, как описывает патентная заявка США серийный № 08/096, 144, поданная 22 июля 1993 года, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. Эти материалы обладают высокой проницаемостью для воды, но практически непроницаемы для растворенных в ней веществ. Эти материалы своей высокой проницаемостью для воды обязаны присутствию многочисленных микроскопических пор (т.е. пор, размер которых значительно больше молекулярных размеров). Несмотря на свою пористость, эти материалы непроницаемы для молекул в водном растворе, поскольку жидкая вода не смачивает поры. Вода в парообразном состоянии способна легко проходить через мембраны, изготовленные из этих материалов.

Предпочтительный вариант осуществления этого класса устройств с осмотической доставкой представляет покрытая оболочкой двуслойная таблетка. Покрытие такой таблетки включает в себя мембрану, проницаемую для воды, но практически не проницаемую для азитромицина и наполнителей, содержащихся внутри. Покрытие содержит один или несколько каналов, сообщающихся с содержащим азитромицин слоем, для доставки фармацевтической композиции. Ядро таблетки состоит из двух слоев: одного слоя, содержащего композицию азитромицина, и другого слоя, состоя-

щего из расширяющегося гидрогеля и содержащего или не содержащего добавочные осмотические агенты

При помещении в водную среду таблетка пропитывается водой через мембрану, в результате чего композиция азитромицина образует осмобождающуюся водную композицию, а слой из гидрогеля расширяется и выталкивает композицию азитромицина, вытесняя композицию азитромицина наружу через канал

Скорость доставки азитромицина контролируется такими факторами как проницаемость и толщина покрытия, водная активность гидрогеля и площадь поверхности устройства. Специалистам понятно, что увеличение толщины покрытия будет понижать скорость высвобождения, в то время как увеличение проницаемости покрытия или водной активности гидрогеля или площади поверхности устройства будет повышать скорость высвобождения

Примеры материалов, пригодных для создания композиции азитромицина, помимо самого азитромицина, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, поли(этиленоксид), поли(N-винил-2-пирролидинон) или ПВП и другие фармацевтически приемлемые наполнители. Помимо этого, могут быть добавлены осмотические агенты, такие как сахара или соли, особенно, сахароза, маннитол или хлорид натрия. Материалы, пригодные для создания слоя из гидрогеля, включают натрий-карбоксиметилцеллюлозу, поли(этиленоксид), поли(акриловую кислоту), натрий(полиакрилат) и другие высокомолекулярные гидрофильные материалы. Особенно подходящими являются поли(этиленоксид), имеющий молекулярный вес приблизительно от 400000 до 750000, и натрий-карбоксиметилцеллюлоза, имеющая молекулярный вес приблизительно от 200000 до 1000000

Материалами, подходящими для создания покрытия, являются сложные эфиры целлюлозы, простые эфиры целлюлозы и сложные эфиры целлюлозы - простые эфиры целлюлозы. Предпочтительны ацетат целлюлозы и этилцеллюлоза

Ведущий наружу канал должен быть расположен на той стороне таблетки, которая содержит композицию азитромицина. Таких каналов может быть больше одного. Ведущий наружу канал можно создать механическим или лазерным сверлением или путем создания не поддающегося процессу нанесения покрытия участка на таблетке с помощью использования специального оборудования во время прессования таблетки. Скорость доставки азитромицина из устройства может быть оптимизирована для создания способа доставки азитромицина в организм млекопитающего для получения оптимального терапевтического эффекта

Четвертый класс лекарственных форм азитромицина с замедленным высвобождением по настоящему изобретению включает в себя покрытие оболочкой таблетки с гидрогелем и композиции из множества частиц, описанные в рассматриваемой в настоящее время патентной заявке США серийный № 07/296464, поданной 12 января 1989 года (опубликованной как EP 378404 B1 31 августа 1994 года), которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. Покрытие оболочкой

таблетки с гидрогелем содержат ядро таблетки, включающее азитромицин и набухающий материал, предпочтительно, полимер в форме гидрогеля, которое покрыто мембраной, содержащей отверстия или поры, через которые, при попадании таблетки в водную среду, выходит гидрогель и выносит азитромицин. Альтернативно, мембрана может содержать полимерные или низкомолекулярные водорастворимые пороги, которые растворяются при попадании в водную среду, образуя поры, через которые могут выходить гидрогель и азитромицин. Примерами порога являются водорастворимые полимеры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, и низкомолекулярные соединения, такие как глицерин, сахароза, глюкоза и хлорид натрия. В этом четвертом классе лекарственных форм азитромицина с замедленным высвобождением материал мембраны может содержать любой пленкообразующий полимер, включая полимеры, проницаемые и не проницаемые для воды, при условии, что мембрана, помещенная на ядро таблетки, является пористой или содержит водорастворимые пороги. Частицы (или гранулы) можно изготовить сходным способом, с ядром из азитромицина и набухающего материала, покрытым пористой или содержащей пороги мембраной

Поскольку целью настоящего изобретения является сокращение времени воздействия высоких концентраций азитромицина на верхние отделы ЖК тракта, пятый, особенно предпочтительный, класс лекарственных форм включает в себя такие формы, которые обеспечивают задержку перед началом замедленного высвобождения азитромицина. Примером такого варианта осуществления может быть таблетка, включающая ядро, содержащее азитромицин, которое покрыто первой оболочкой из полимерного материала такого типа, который подходит для замедленного высвобождения азитромицина, и второй оболочкой такого типа, который подходит для задержки высвобождения лекарств после того, как лекарственная форма принята внутрь. Первая оболочка нанесена снаружи и покрывает таблетку. Вторая оболочка нанесена поверх первой оболочки и покрывает ее

Эта таблетка может быть изготовлена с помощью технологии, хорошо известной специалистам, и содержит терапевтически полезное количество азитромицина плюс наполнители, которые необходимы для изготовления таблетки с помощью этой технологии

Первой оболочкой может быть покрытие с замедленным высвобождением, известное специалистам, особенно, полимерные покрытия, для создания мембраны, которая обсуждалась выше для резервуарных систем. Подходящие и предпочтительные материалы для полимерного покрытия, оборудование и способы нанесения покрытия также включают ранее обсуждавшиеся

Материалы, подходящие для изготовления второй оболочки таблетки включают полимеры, известные специалистам как энтеросолюбивые покрытия для отсроченного высвобождения фармацевтических препаратов. Обычно такими материалами являются pH-чувствительные материалы, такие как фталат ацетата целлюлозы, гемеллитат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипро-



липмethylцеллюлозы, поли(винилацетатфталат) и акриловые сополимеры, такие как Eudragit L-100 (Rohm Pharma) и подобные материалы, более подробно описанные ниже в разделе "Отсроченное высвобождение". Толщину покрытия с отсроченным высвобождением подбирают таким образом, чтобы получить желаемую продолжительность задержки. В общем, более толстые покрытия более устойчивы к эрозии и, следовательно, обеспечивают более продолжительную задержку. Предпочтительная толщина покрытия составляет приблизительно от 300 мкм до 3 мм.

После приема внутрь таблетка с таким двойным покрытием проходит через желудок, где вторая оболочка предотвращает высвобождение азитромицина в кислотных условиях, преобладающих в этом отделе. Когда таблетка выходит из желудка в тонкий кишечник, где pH выше, вторая оболочка подвергается эрозии или растворяется, в зависимости от физико-химических свойств выбранного материала. После эрозирования или растворения второй оболочки первая оболочка предотвращает немедленное или быстрое высвобождение азитромицина и модулирует высвобождение так, чтобы предотвратить создание высоких концентраций, сводя к минимуму, таким образом, побочные эффекты.

Еще один предпочтительный вариант включает систему из множества частиц, каждая из которых покрыта двумя оболочками, как описано выше для таблеток, первая оболочка состоит из полимера, обеспечивающего замедленное высвобождение азитромицина, а вторая - из полимера, обеспечивающего задержку начала высвобождения в среду ЖК тракта, после приема лекарственной формы внутрь. Гранулы содержат азитромицин и могут содержать один или более наполнителей, необходимых для технологического процесса изготовления. Предпочтительны системы из множества частиц с высоким содержанием азитромицина относительно связывающего вещества. Системы могут представлять собой композицию и изготавливаться с помощью любой из технологий, описанных выше для изготовления резервуарных систем (включая экструзию и сфероидизацию, влажное гранулирование, жидкостное гранулирование и ротационное гранулирование, формирование затравочных ядер и т.п.).

Покрытия с замедленным высвобождением могут быть известными, особенно полимерные, покрытиями для создания мембраны, как обсуждалось ранее для резервуарных систем. Подходящие и предпочтительные полимерные материалы для покрытия, оборудование и способы нанесения покрытия также включают уже обсуждавшиеся выше.

Скорость высвобождения азитромицина из систем, содержащих множество частиц, которые покрыты оболочкой с замедленным высвобождением (т.е. системы, состоящие из множества частиц, до нанесения на них покрытия с отсроченным высвобождением) и способы модифицирования покрытия также контролируются факторами, которые обсуждались ранее для резервуарных систем азитромицина из множества частиц.

Вторая мембрана или покрытие для системы из множества частиц с двойным покрытием

представляет собой покрытие с отсроченным высвобождением, которое наносится поверх первого покрытия с замедленным высвобождением, как описано выше для таблеток, и может быть изготовлена из тех же материалов. Следует отметить, что использование так называемых "энтеросолюбильных" материалов для осуществления этого варианта, значительно отличается от их использования для изготовления.

Для этих обычных энтеросолюбильных лекарственных форм целью является задержка высвобождения лекарства до тех пор, пока лекарственная форма не пройдет через желудок, а затем - доставка дозы в двенадцатиперстную кишку. Высвобождение азитромицина непосредственно и полностью в двенадцатиперстную кишку нежелательно из-за побочных эффектов, которые сводятся к минимуму или не происходят благодаря наличию изобретения. Следовательно, если для осуществления настоящего изобретения должны использоваться обычные энтеросолюбильные полимеры, может быть необходимо нанесение их значительно более толстым, по сравнению с обычной практикой, слоем для того, чтобы отсрочить высвобождение лекарства до тех пор, пока лекарственная форма не достигнет нижележащих отделов ЖК тракта. Тем не менее, предпочтительно также влиять на замедленную или контролируемую доставку азитромицина после того, как покрытие с отсроченным высвобождением растворится или подвергнется эрозии, следовательно, преимущества этого варианта осуществления могут быть реализованы с помощью подходящей комбинации агентов с замедленным высвобождением и отсроченным высвобождением, а агент с отсроченным высвобождением в отдельности может соответствовать или не соответствовать критериям энтеросолюбильности фармакопеи США. Для получения задержки высвобождения желаемой продолжительности подбирают нужную толщину и вид покрытия с отсроченным высвобождением. В общем, более толстые покрытия более устойчивы к эрозии и, следовательно, обеспечивают более продолжительную задержку высвобождения.

#### Отсроченное высвобождение

Первым вариантом осуществления отсроченного высвобождения по настоящему изобретению является "таблетка с pH-зависимой оболочкой", которая содержит ядро таблетки, включающее азитромицин, разрыхлитель, смазывающее вещество и один или более фармацевтических носителей, такое ядро покрыто материалом, предпочтительно, полимером, который практически нерастворим и непроницаем при pH желудка и который более растворим и проницаем при pH тонкого кишечника. Предпочтительно, покрывающий полимер является практически нерастворимым и непроницаемым при pH < 5.0 и водорастворимым при pH > 5.0. Также предпочтительно, чтобы ядро таблетки было покрыто таким количеством полимера, которое достаточно для того, чтобы гарантировать практически полное отсутствие высвобождения азитромицина из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не покинет желудок и не пробудет в тонком кишечнике около 15 минут или дольше, предпочтительно,



около 30 минут или дольше, обеспечивая, таким образом, минимальное высвобождение азитромицина в двенадцатиперстной кишке. Можно использовать также смеси pH-чувствительного полимера и водорастворимого полимера. Таблетки покрывают полимером в количестве, составляющем приблизительно от 10% до 80% от веса ядра таблетки, содержащего азитромицин. Предпочтительно, таблетки покрывают полимером в количестве, составляющем приблизительно от 15% до 50% от веса ядра таблетки, содержащего азитромицин.

pH-чувствительные полимеры, которые относительно нерастворимы и непроницаемы при pH желудка, но более растворимы и проницаемы при pH тонкого и толстого кишечника, включают полиакриламиды, производные фталата, такие как кислые фталаты углеводов, фталат ацетата амилы, фталат ацетата целлюлозы, другие фталаты сложных эфиров целлюлозы, фталаты простых эфиров целлюлозы, фталат гидроксипропилцеллюлозы, фталат гидроксипропилэтилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат метилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, гидрофталат поливинилацетата, фталат ацетата натрия-целлюлозы, кислый фталат крахмала, сополимер стирол-дибутилфталат малеиновой кислоты, сополимер стирол-поливинилацетат-фталат малеиновой кислоты, сополимеры стирола и малеиновой кислоты, производные полиакриловой кислоты, такие как сополимеры акриловой кислоты и сложных эфиров акриловой кислоты, полиметакриловая кислота и ее сложные эфиры, сополимеры полиакриловой и полиметакриловой кислоты, шеллак и сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты.

Предпочтительные pH-чувствительные полимеры включают шеллак, производные фталата, особенно, фталат ацетата целлюлозы, фталат поливинилацетата и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, производные полиакриловой кислоты, особенно, полиметилметакрилат, смешанный с сополимерами акриловой кислоты и сложных эфиров акриловой кислоты и сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты.

Фталат ацетата целлюлозы (ФАЦ) можно наносить на таблетки азитромицина для обеспечения задержки высвобождения азитромицина до тех пор, пока таблетка, содержащая азитромицин, не пройдет чувствительный участок - двенадцатиперстную кишку, т.е., для задержки высвобождения азитромицина в желудочно-кишечном тракте приблизительно на 15 минут, предпочтительно, приблизительно на 30 минут, после того как содержащая азитромицин таблетка вышла из желудка в двенадцатиперстную кишку. Раствор ФАЦ для покрытия может также содержать один или более пластификаторов, таких как диэтилфталат, полиэтиленгликоль-400, триацетин, триацетинцитрат, пропиленгликоль и другие, хорошо известные специалистам. Предпочтительными пластификаторами являются диэтилфталат и триацетин. Раствор ФАЦ для покрытия может также содержать один или более эмульгаторов, таких как полисорбат-80.

Анионные акриловые сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата также являются

особенно подходящими покрывающими материалами для задержки высвобождения азитромицина из таблеток, содержащих азитромицин, до тех пор, пока таблетки не достигнут отделов тонкого кишечника, отделенных от двенадцатиперстной кишки. Соплимеры этого типа можно приобрести у компании Rohm Pharma Corp., под торговыми наименованиями Eudragit-L® и Eudragit-S®. Eudragit-L® и Eudragit-S® являются анионными сополимерами метакриловой кислоты и метилметакрилата. Соотношение свободных гидроксильных групп и сложных эфиров составляет приблизительно 1:1 в Eudragit-L® и приблизительно 1:2 в Eudragit-S®. Можно использовать также смеси Eudragit-L® и Eudragit-S®. Для нанесения на содержащие азитромицин таблетки эти акриловые покрывающие полимеры необходимо растворить в органическом растворителе или в смеси органических растворителей. Подходящими растворителями для этой цели являются ацетон, изопропиловый спирт и метилпентхлорид. Обычно целесообразно включать в композицию для покрытия из акриловых полимеров 5-20% пластификатора. Подходящими пластификаторами являются полиэтиленгликоли, пропиленгликоли, диэтилфталат, дибутилфталат, касторовое масло и триацетин.

Продолжительность задержки высвобождения азитромицина после того, как лекарственная форма "таблетка с pH-зависимой оболочкой" покинула желудок, можно контролировать путем подбора относительного содержания Eudragit-L® и Eudragit-S® в покрытии и толщины покрытия. Пленки из Eudragit-L® растворяются при pH выше 6,0, пленки из Eudragit-S® растворяются при pH выше 7,0, а смеси растворяются при промежуточных значениях pH. Поскольку pH в двенадцатиперстной кишке составляет приблизительно 6,0, а pH в ободочной кишке - приблизительно 7,0, покрытия, составленные из смесей Eudragit-L® и Eudragit-S®, обеспечивают защиту двенадцатиперстной кишки от азитромицина. Если необходимо отсрочить высвобождение азитромицина до тех пор, пока содержащая азитромицин "таблетка с pH-зависимой оболочкой" не достигнет ободочной кишки, в качестве материала для покрытия можно использовать Eudragit-S®, как описано Dew et al. (Br J Clin Pharmacol 14 (1982) 405-408). Для того, чтобы отсрочить высвобождение азитромицина приблизительно на 15 минут или более, предпочтительно, на 30 минут или более, после того как лекарственная форма покинула желудок, предпочтительные покрытия включают приблизительно от 9:1 до 1:9 Eudragit-L®/Eudragit-S®, более предпочтительно, приблизительно от 9:1 до 1:4 Eudragit-L®/Eudragit-S®. Покрытие может составлять приблизительно от 3% до 70% от веса ядра таблетки без оболочки. Предпочтительно, покрытие может составлять приблизительно от 5% до 50% от веса ядра таблетки.

В еще одном варианте осуществления, "гранула с pH-зависимой оболочкой", гранулы (диаметром приблизительно от 0,5 до 3 мм), содержащие азитромицин плюс носитель, покрыты одним или более из ранее упомянутых pH-чувствительных полимеров. Покрытые оболочкой гранулы могут помещаться в капсулу или прессоваться в таб-

летку при соблюдении мер предосторожности, чтобы не разрушить полимерную оболочку гранул при прессовании таблетки. Предпочтительными гранулами с оболочкой являются гранулы, которые практически не высвобождают азитромицин из лекарственной формы до тех пор, пока не покинут желудок и не пробудут в тонком кишечнике приблизительно 15 минут или более, предпочтительно, приблизительно 30 минут или более, гарантируя, таким образом, минимальное высвобождение азитромицина в двенадцатиперстной кишке. Также можно использовать смеси pH-чувствительных полимеров с водорастворимыми полимерами. Как описывалось выше, гранулы, содержащие азитромицин, могут покрываться смесями полимеров, растворимость которых изменяется при различных значениях pH. Например, предпочтительные покрытия включают приблизительно от 9:1 до 1:9 Eudragit-L®/Eudragit-S®, более предпочтительно, приблизительно от 9:1 до 1:4 Eudragit-L®/Eudragit-S®. Покрытие может составлять приблизительно от 5% до 200% от веса ядра гранулы без оболочки. Предпочтительно, покрытие может составлять приблизительно от 10% до 100% от веса ядра гранулы.

В еще одном варианте осуществления ("частица с pH-зависимой оболочкой") маленькие частицы, содержащие азитромицин, (диаметром приблизительно от 0,01 до 0,5 мм, предпочтительно, от 0,05 до 0,5 мм) покрыты одним или более ранее упомянутых pH-чувствительных полимеров. Покрытые оболочкой частицы могут помещаться в капсулу или прессоваться в таблетку при соблюдении мер предосторожности, чтобы не разрушить полимерную оболочку частиц при прессовании таблетки. Покрытые оболочкой частицы могут помещаться в капсулу или прессоваться в таблетку при соблюдении мер предосторожности, чтобы не разрушить полимерную оболочку частиц при прессовании таблетки. Предпочтительными частицами с оболочкой являются частицы, которые практически не высвобождают азитромицин из лекарственной формы до тех пор, пока не покинут желудок и не пробудут в тонком кишечнике приблизительно 15 минут или более, предпочтительно, приблизительно 30 минут или более, гарантируя, таким образом, минимальное высвобождение азитромицина в двенадцатиперстной кишке. Также можно использовать смеси pH-чувствительных полимеров с водорастворимыми полимерами. Предпочтительные содержащие азитромицин частицы покрыты полимером, количество которого составляет приблизительно от 25% до 200% от веса ядра содержащей азитромицин частицы без оболочки.

Еще один вариант осуществления представляет модификацию вариантов "таблетка с pH-зависимой оболочкой", "гранула с pH-зависимой оболочкой" и "частица с pH-зависимой оболочкой". Содержащее азитромицин ядро таблетки, гранулы или частицы сначала покрывают барьерной оболочкой, а затем pH-зависимой оболочкой. Функцией барьерной оболочки является отделение азитромицина от pH-зависимой оболочки. Поскольку азитромицин является основанием, гидратация азитромицина в ядре может способствовать увеличению pH в микросреде pH-зависимой обо-

лочки, способствуя, таким образом, преждевременной проницаемости или растворению pH-зависимой оболочки, в результате чего происходит преждевременное высвобождение части или всей дозы азитромицина в желудке или двенадцатиперстной кишке. Подходящие барьерные оболочки состоят из водорастворимых материалов, таких как сахара, например, сахароза, или из водорастворимых полимеров, таких как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п. Предпочтительны гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Барьерная оболочка может составлять приблизительно от 1% до 15%, предпочтительно, приблизительно от 2% до 10% от веса ядра таблетки, гранулы или частицы, содержащего азитромицин, без оболочки.

Нанесение покрытия на содержащие азитромицин таблетки, гранулы или частицы может осуществляться на оборудовании, известном специалистам. Например, нанесение покрытия на ядра таблеток, содержащих азитромицин, можно осуществлять с помощью кристаллизатора, такого как Hi-Coater (Freund Corp.), или Accela-Cota (Manesty Corp., Ливерпуль).

Предпочтительно, содержащие азитромицин гранулы и частицы покрывают оболочкой с помощью машины для нанесения покрытия в орошаемом слое, такой как машина для нанесения покрытия Wurster, используя оборудование, которое можно приобрести, например, у компании Glatt Corporation (Ramsey, NJ). На гранулы можно наносить покрытие с помощью ротационного гранулятора, такого как CF-гранулятор, который можно приобрести у компании Freund Corp.

В еще одном варианте осуществления ("устройство с разрушающим осмотическим ядром") азитромицин инкорпорирован в осмотическое разрушающееся устройство, которое включает ядро таблетки или гранулы, содержащее азитромицин и, необязательно, один или более осмотических агентов. Устройства такого типа описаны в патенте США № 3952741 Baker, включенном в настоящий документ в качестве ссылки. Примерами осмотических агентов являются сахара, такие как глюкоза, сахароза, маннитол, лактоза и т.п., и соли, такие как хлорид натрия, хлорид калия, карбонат натрия и т.п., водорастворимые кислоты, такие как винная кислота, фумаровая кислота и т.п. Ядро таблетки или гранулы, содержащее азитромицин, покрывают полимером, который образует полупроницаемую мембрану, т.е. мембрану, которая является проницаемой для воды, но практически непроницаемой для азитромицина. Примерами полимеров, которые создают полупроницаемую мембрану, являются ацетат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы и этилцеллюлоза, предпочтительно, ацетат целлюлозы. Полупроницаемая покрывающая мембрана может, альтернативно, состоять из одного или более восков, таких как воски насекомых и животных, например, из пчелиного воска, и растительных восков, таких как воск карнаубы, и гидрогенизированных растительных масел. В качестве покрытия можно использовать плавящуюся смесь полиэтиленгликоля, например, полиэтиленгликоля-6000, и гидрогенизированного масла, например, гидрогенизиро-

ванного касторового масла, как описано для таблеток изониазида Yoshino (Capsugel Symposia Series, Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, 1993, стр 185-190). Предпочтительными полупроницаемыми покрывающими материалами являются сложные и простые эфиры целлюлозы, производные полиакриловой кислоты, такие как полиакрилаты и сложные эфиры полиакрилатов, и поливиниловые спирты и полиалкены, такие как сополимер этилена и винилового спирта. Особенно предпочтительными полупроницаемыми покрывающими материалами являются ацетат целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы.

Когда покрытая оболочкой таблетка или гранула варианта "устройство с разрушающим осмотическим ядром" осуществления настоящего изобретения после проглатывания попадает в водную среду, вода проходит через полупроницаемую мембрану в ядро, растворяя часть осмотического агента и азитромицина и создавая коллоидное осмотическое давление, которое приводит к разрушению полупроницаемой мембраны и высвобождению азитромицина в окружающую водную среду. Посредством выбора размера и геометрической формы ядра таблетки или гранулы, вида и количества осмотического агента и толщины полупроницаемой мембраны можно подобрать нужное лаг-время от момента попадания после употребления лекарственной формы в водную среду до высвобождения заключенного в ней азитромицина. Специалистам понятно, что возрастание отношения площади поверхности лекарственной формы к ее объему и повышение осмотической активности осмотического агента способствуют уменьшению лаг-времени, в то время как увеличение толщины покрытия будет увеличивать лаг-время. Предпочтительными осмотически разрушающимися устройствами по настоящему изобретению являются такие устройства, которые практически не высвобождают азитромицин их лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не покинет желудок и не пробудет в тонком кишечнике приблизительно 15 минут или дольше, предпочтительно, приблизительно 30 минут или дольше, гарантируя, таким образом, минимальное высвобождение азитромицина в двенадцатиперстной кишке. Таблетка или гранула с разрушающим осмотическим ядром имеет ядро, которое может содержать приблизительно 25-95% азитромицина, приблизительно 0-60% осмотического агента, как описано выше, и приблизительно 5 -20% других фармацевтических вспомогательных веществ, таких как связывающие и смазывающие агенты. Полупроницаемая мембрана, покрывающая таблетку, предпочтительно, из ацетата целлюлозы, составляет приблизительно от 2% до 30%, предпочтительно, приблизительно от 3% до 10% от веса ядра таблетки. Полупроницаемая мембрана, покрывающая гранулу, предпочтительно, из ацетата целлюлозы, составляет приблизительно от 2% до 80%, предпочтительно, приблизительно от 3% до 30% от веса ядра гранулы.

Устройство с разрушающим осмотическим ядром не обладает механизмом, позволяющим "почувствовать", что оно покинуло желудок и вошло в двенадцатиперстную кишку. Следовательно,

устройства этого типа высвобождают азитромицин через заранее заданное время после попадания в водную окружающую среду, т.е. после проглатывания. На голодный желудок, неперевариваемые неразрушающиеся твердые объекты, такие как "устройства с разрушающим осмотическим ядром" по настоящему изобретению покидают желудок во время III фазы Интердигестивного Мигрирующего Миеоэлектрического Комплекса (ИММК), который наблюдается у человека приблизительно каждые два часа. В зависимости от того, на какую стадию ИММК пришлось время приема дозы внутрь на голодный желудок, устройство с разрушающим осмотическим ядром может покинуть желудок практически немедленно после приема или через 2 часа после приема. На сытый желудок, неперевариваемые неразрушающиеся твердые объекты, диаметр которых меньше 11 мм, покидают желудок медленно вместе с содержащейся в нем пищей (Khosla and Davis, Int J Pharmaceut 62 (1990) R9-R11). Если диаметр неперевариваемых неразрушающихся твердых объектов больше 11 мм, т.е. их размер приблизительно соответствует размеру обычной таблетки, они задерживаются в желудке на время, необходимое для переваривания пищи и выходят в двенадцатиперстную кишку во время III фазы ИММК, после того как вся пища будет переварена и покинет желудок. Предпочтительно отсрочить высвобождение азитромицина приблизительно на 15 минут или более, предпочтительно, приблизительно на 30 минут или более, после того как лекарственная форма покинула желудок. Устройство с разрушающим осмотическим ядром, которое высвобождает азитромицин приблизительно через 1,5 часа после проглатывания, будет снижать частоту и тяжесть желудочно-кишечных побочных эффектов в популяции пациентов, получающих азитромицин в таких устройствах. Предпочтительное устройство с разрушающим осмотическим ядром начинает высвобождать азитромицин приблизительно через 2,5 часа после попадания в водную окружающую среду, т.е. после проглатывания, для более надежной гарантии того, что это устройство высвобождает азитромицин дистальнее двенадцатиперстной кишки после приема на голодный желудок. Более предпочтительное устройство с разрушающим осмотическим ядром начнет высвобождать азитромицин приблизительно через 4 часа после попадания в водную окружающую среду. Эта 4-часовая задержка позволяет принимать лекарство на сытый желудок, после чего лекарство задерживается в наполненном желудке приблизительно на 3,5 часа, а затем - приблизительно на 30 минут после того, как лекарственная форма покинула желудок. Таким образом, высвобождение азитромицина в наиболее уязвимой части желудочно-кишечного тракта сводится к минимуму.

В еще одном варианте осуществления, "разрушающее набухающее ядро с оболочкой", изготавливается таблетка или гранула, содержащая азитромицин, которая также содержит 25-70% набухающего материала, такого как набухающий коллоид (например, желатин), как описано Milosovich в патенте США № 3247066, включенном в настоящий документ в качестве ссылки. Предпочтительными набухающими материалами для

ядра являются гидрогели, т.е. гидрофильные полимеры, которые поглощают воду и набухают, такие как полиэтиленоксиды, производные полиакриловой кислоты, такие как полиметилметакрилат, полиакриламиды, поливиниловый спирт, поли-N-винил-2-пирролидон, карбоксиметилцеллюлоза, крахмалы и т.п. Предпочтительными набухающими гидрогелями для этого варианта осуществления являются полиэтиленоксиды и карбоксиметилцеллюлоза. Содержащее коллоид/гидрогель азитромицин ядро таблетки или гранулы покрывают, по крайней мере, частично, полупроницаемой мембраной. Примерами полимеров, которые создают полупроницаемую мембрану, являются ацетат целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы и этилцеллюлоза, предпочтительно, ацетат целлюлозы. Покрывающая полупроницаемая мембрана может состоять, альтернативно, из одного или более восков, таких как воски насекомых и животных, например, из пчелиного воска, и растительные воски, такие как воск карнаубы, и гидрогенизированных растительных масел. В качестве покрытия можно использовать плавящуюся смесь полиэтиленгликоля, например, полиэтиленгликоля-6000, и гидрогенизированного масла, например, гидрогенизированного касторового масла, как описано для таблеток изониазида Yoshino (Capsugel Symposia Series, Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, 1993, стр. 185-190). Предпочтительными полупроницаемыми покрывающими материалами являются сложные и простые эфиры целлюлозы, производные полиакриловой кислоты, такие как полиакрилаты и сложные эфиры полиакрилатов, и поливиниловые спирты и полиалкены, такие как сополимер этилена и винилового спирта. Особенно предпочтительными полупроницаемыми покрывающими материалами являются ацетат целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы.

Когда покрытая оболочкой таблетка или гранула с разрушающим набухающим ядром после проглатывания попадает в водную среду, вода проходит через полупроницаемую мембрану в ядро, которое набухает, что, в свою очередь, приводит к разрушению полупроницаемой мембраны и высвобождению азитромицина в окружающую водную среду. Посредством выбора размера и геометрической формы ядра таблетки или гранулы, вида и количества набухающего агента и толщины полупроницаемой мембраны можно подобрать нужное лаг-время от момента попадания после употребления лекарственной формы в водную среду до высвобождения заключенного в ней азитромицина. Предпочтительными устройствами с разрушающим набухающим ядром по настоящему изобретению являются такие устройства, которые практически не высвобождают азитромицин их лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не покинет желудок и не пробудет в тонком кишечнике приблизительно 15 минут или дольше, предпочтительно, приблизительно 30 минут или дольше, гарантируя, таким образом, минимально, высвобождение азитромицина в двенадцатиперстной кишке.

Таблетка или гранула с разрушающим набухающим ядром, покрытая оболочкой, имеет ядро, которое может содержать приблизительно 25-

75% азитромицина, приблизительно 15-60% набухающего агента, т.е. гидрогеля, приблизительно 0-15 необязательного осмотического агента и приблизительно 5-20% других фармацевтических вспомогательных веществ, таких как связывающие и смазывающие агенты. Полупроницаемая мембрана, покрывающая таблетку, предпочтительно, из ацетата целлюлозы, составляет приблизительно от 2% до 30%, предпочтительно, приблизительно от 3% до 10% от веса ядра таблетки. Полупроницаемая мембрана, покрывающая гранулу, предпочтительно, из ацетата целлюлозы, составляет приблизительно от 2% до 80%, предпочтительно, приблизительно от 3% до 30% от веса ядра гранулы.

Устройство с разрушающим набухающим ядром не обладает механизмом, позволяющим "почувствовать", что оно покинуло желудок и вошло в двенадцатиперстную кишку. Следовательно, устройства этого типа высвобождают азитромицин через заранее заданное время после попадания в водную окружающую среду, т.е. после проглатывания, как обсуждалось ранее для устройств с разрушающим осмотическим ядром, те же решения и предпочтения справедливы и для изготовления устройств с разрушающим набухающим ядром, покрытым оболочкой.

В еще одном варианте осуществления, "pH-триггерное осмотически разрушающееся устройство", азитромицин инкорпорирован в устройство типа, описанного в одновременно рассматриваемой *commonly assigned* заявке, по которой принято решение о выдаче патента США № 5358502 25 октября 1994, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Это устройство содержит азитромицин и, необязательно, один или более осмотических агентов, окруженные, по крайней мере, частично, полупроницаемой мембраной. Эта полупроницаемая мембрана является проницаемой для воды и практически непроницаемой для азитромицина и осмотического агента. Подходящими осмотическими агентами являются те же агенты, которые описаны выше для устройств с разрушающим осмотическим ядром. Полезными полупроницаемыми мембранными материалами являются те же материалы, которые описаны выше для устройств с разрушающим осмотическим ядром. pH-триггерное средство связано с полупроницаемой мембраной. pH-триггерное средство активируется при pH выше 5,0 и обеспечивает внезапное высвобождение азитромицина. В этом варианте осуществления pH-триггерное средство включает мембрану или полимерное покрытие, которое окружает полупроницаемую мембрану. pH-триггерное покрытие содержит полимер, который является практически непроницаемым и нерастворимым при pH желудка, но становится проницаемым и растворимым при pH двенадцатиперстной кишки, приблизительно, 6,0.

Примерами pH-чувствительных полимеров являются полиакриламиды, производные фталатов, такие как кислые фталаты углеводов, фталат ацетата целлюлозы, фталат ацетата амилозы, другие фталаты сложных эфиров целлюлозы, другие фталаты простых эфиров целлюлозы, фталат гидроксипропилцеллюлозы, фталат гидроксипропилэтилцеллюлозы, фталат гидроксипро-

пипметилцеллюлозы, фталат метилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, гидрофталат поливинилацетата, фталат ацетата натрия-целлюлозы, кислый фталат крахмала, сополимер стирол-дибутилфталат малеиновой кислоты, сополимер стирол-поливинил-ацетатфталат малеиновой кислоты, сополимеры стирола и малеиновой кислоты, производные полиакриловой кислоты, такие как сополимеры акриловой кислоты и сложных эфиров акриловой кислоты, полиметакриловая кислота и ее сложные эфиры, сополимеры полиакриловой и полиметакриловой кислоты, целлакс и сополимеры винилацетата и кретоновой кислоты

Предпочтительные pH-чувствительные полимеры включают целлакс, производные фталата, особенно, фталат ацетата целлюлозы, фталат поливинилацетата и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, производные полиакриловой кислоты, особенно, полиметилметакрилат, смешанный с сополимерами акриловой кислоты и сложных эфиров акриловой кислоты и сополимеры винилацетата и кретоновой кислоты. Как описывалось выше, фталат ацетата целлюлозы продается под торговым наименованием Aquateric® (зарегистрированный товарный знак FMC Corp., Филадельфия), а акриловые сополимеры продаются под торговыми наименованиями Eudragit-L® и Eudragit-S®. Для правильного применения в этом варианте осуществления эти полимеры необходимо пластифицировать с помощью пластификаторов, описанных выше. pH-триггерное покрытие может также включать смесь полимеров, например, ацетата целлюлозы и фталата ацетата целлюлозы. Другая подходящая смесь включает Eudragit-L® и Eudragit-S®, соотношение которых, а также толщина покрытия определяют чувствительность "триггера", т.е. pH, при котором внешняя pH-триггерная оболочка ослабевает или растворяется.

pH-триггерное осмотически разрушающееся устройство обычно ведет себя следующим образом. После приема внутрь pH-триггерное покрытие, которое окружает полупроницаемое покрытие, которое, в свою очередь, окружает содержащее азитромицин ядро таблетки или гранулы, остается в желудке нерастворенным и интактным. В желудке вода может проникать через pH-триггерное покрытие и полупроницаемое покрытие, начиная, таким образом, гидратацию ядра, которое содержит азитромицин и осмотический агент, но может и не проникать. После того, как устройство покинуло желудок и вышло в тонкий кишечник pH-триггерное покрытие быстро разрушается и растворяется, и вода проходит через полупроницаемое покрытие, растворяя азитромицин и необязательный осмотический агент внутри ядра. Как только коллоидное осмотическое давление вдоль полупроницаемого покрытия превысит некую пороговую величину, полупроницаемая мембрана разрушается и устройство "взрывается", высвобождая азитромицин. Предпочтительно, чтобы это разрушение и высвобождение азитромицина наблюдалось приблизительно через 15 минут или более, предпочтительно, через 30 минут или более, после того как pH-триггерное осмотически разрушающееся устройство вышло из желудка и вошло в двенадцатиперстную кишку, сводя, таким обра-

зом, воздействие азитромицина на чувствительную двенадцатиперстную кишку к минимуму.

Для pH-триггерного осмотически разрушающегося устройства лаг-время или время задержки можно контролировать путем выбора вида и количества осмотического агента в ядре, выбора полупроницаемого покрытия и толщины полупроницаемого покрытия. Специалистам понятно, например, что более толстое полупроницаемое покрытие обеспечивает более длительное время задержки высвобождения лекарства, после того как устройство покинуло желудок. Предпочтительным pH-триггерным осмотически разрушающимся устройством является ядро таблетки или гранулы, содержащее азитромицин и, необязательно, осмотический агент, которое покрыто мембраной из ацетата целлюлозы, составляющей 3-20% по весу, которая, в свою очередь, покрыта мембраной из смеси 1:1 ацетата целлюлозы и фталата ацетата целлюлозы, составляющей 3-20% по весу. Другим предпочтительным pH-триггерным осмотически разрушающимся устройством является ядро таблетки или гранулы, содержащее азитромицин и, необязательно, осмотический агент, которое покрыто мембраной из ацетата целлюлозы, составляющей 3-20% по весу, которая, в свою очередь, покрыта мембраной из смеси приблизительно от 9:1 до 1:1 Eudragit-L® и Eudragit-S®, составляющей 3-20% по весу.

Имеет большое преимущество тот факт, что разное время опорожнения желудка у различных пациентов можно не принимать во внимание, поскольку pH-триггерное осмотически разрушающееся устройство обладает механизмом, позволяющим ему "ощутить", что оно покинуло желудок.

В еще одном варианте осуществления "pH-триггерное разрушающееся набухающее ядро, покрытое оболочкой", ядро таблетки или гранулы, содержащие азитромицин и набухающий материал, покрыты полупроницаемой оболочкой, которая, в свою очередь, покрыта pH-чувствительной оболочкой. Композиция ядра, включая выбор набухающего материала, такие же, которые описаны выше для варианта осуществления "разрушающееся набухающее ядро с оболочкой". Выбор полупроницаемого материала для покрытия и pH-чувствительного материала для покрытия такие же, которые описаны выше для варианта осуществления "pH-триггерное осмотическое ядро". Это устройство подробно описано в рассматриваемой в настоящее время патентной заявке США серийный № 08/023227, поданной 25 февраля 1993 года, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

pH-триггерное разрушающееся набухающее ядро этого варианта осуществления обычно ведет себя следующим образом. После приема внутрь pH-триггерное покрытие, которое окружает полупроницаемое покрытие, которое, в свою очередь, окружает содержащее азитромицин ядро таблетки или гранулы, остается в желудке нерастворенным и целым. В желудке вода может проникать через pH-триггерное покрытие и полупроницаемое покрытие, начиная, таким образом, гидратацию ядра, которое содержит азитромицин и набухающий в воде агент, предпочтительно, гидрогель, но может и не проникать. После того, как устройство с pH-

триггерным разрушающимся набухающим ядром покинуло желудок и вышло в тонкий кишечник pH-триггерное покрытие быстро разрушается и растворяется, и вода проходит через полупроницаемое покрытие, растворяя азитромицин и вызывая набухание набухающего в воде материала внутри ядра. Как только давление, вызванное набуханием, вдоль полупроницаемого покрытия превысит некую пороговую величину, полупроницаемая мембрана разрушается и устройство "взрывается", высвобождая азитромицин. Предпочтительно, чтобы это разрушение и высвобождение азитромицина наблюдалось приблизительно через 15 минут или более, предпочтительно, через 30 минут или более, после того как устройство с pH-триггерным разрушающимся набухающим ядром вышло из желудка и вошло в двенадцатиперстную кишку, сводя, таким образом, воздействие азитромицина на чувствительную двенадцатиперстную кишку к минимуму.

Для устройства с pH-триггерным разрушающимся набухающим ядром лаг-время или время задержки можно контролировать путем выбора вида и количества набухающего материала в ядре, выбора полупроницаемого покрытия и толщины полупроницаемого покрытия. Специалистам понятно, например, что более толстое полупроницаемое покрытие обеспечивает более длительное время задержки высвобождения лекарства, после того как устройство покинуло желудок. Предпочтительное устройство с pH-триггерным разрушающимся набухающим ядром содержит ядро таблетки или гранулы, содержащее азитромицин и синтетический гидрогель, предпочтительно, карбоксиметилцеллюлозу, которое покрыто мембраной из ацетата целлюлозы, составляющей 3-20% по весу, которая, в свою очередь, покрыта мембраной из смеси 1:1 ацетата целлюлозы и фталата ацетата целлюлозы, составляющей 3-20% по весу. Другое предпочтительное устройство с pH-триггерным разрушающимся набухающим ядром содержит ядро таблетки или гранулы, содержащее азитромицин и синтетический гидрогель, предпочтительно, карбоксиметилцеллюлозу, которое покрыто мембраной из ацетата целлюлозы, составляющей 3-20% по весу, которая, в свою очередь, покрыта мембраной из смеси приблизительно от 9:1 до 1:1 Eudragit-L® и Eudragit-S®, составляющей 3-20% по весу.

Имеет большое преимущество тот факт, что различное время опорожнения желудка у различных пациентов можно не принимать во внимание, поскольку устройство с pH-триггерным разрушающимся набухающим ядром обладает механизмом, позволяющим ему "ощутить", что оно покинуло желудок.

В еще одном варианте осуществления "фермент-триггерное устройство с мембраной, несущей вспомогательную жидкость" включает азитромицин в лекарственной форме, описанной в международной патентной заявке PCT/US 93/07463, опубликованной под номером WO 94/12159 9 июня 1994, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Этот вариант обычно имеет форму таблетки или гранулы, содержащей азитромицин и наполнители, микропористую гидрофобную несущую мембрану, которая, по край-

ней мере, частично, окружает лекарственный агент, и гидрофобную жидкость, нагружающую поры несущей мембраны. Альтернативно, азитромицин и наполнители могут быть инкорпорированы в капсулу, которая представляет собой микропористую гидрофобную мембрану и гидрофобную жидкость, нагружающую поры этой капсулы. Эта гидрофобная жидкость практически непроницаема как для окружающей водной среды, так и для композиции ядра таблетки или гранулы, содержащего азитромицин. Эта гидрофобная жидкость способна изменяться таким образом, что она становится в значительной степени проницаемой для окружающей водной среды и для композиции азитромицина. После проглатывания такой капсулы млекопитающим, включая человека, высвобождение азитромицина задерживается приблизительно на 15 минут и дольше, предпочтительно, приблизительно на 30 минут, после того как лекарственная форма покинула желудок и прошла в двенадцатиперстную кишку.

В фермент-триггерном устройстве с мембраной, несущей вспомогательную жидкость, вспомогательная гидрофобная жидкость предпочтительно является жидкостью, которая изменяется под влиянием каталитического действия ферментов в просвете тонкого кишечника, но не желудка. Примерами гидрофобных жидкостей являются триглицериды, ангидриды жирных кислот, эфиры холестерина и жирных кислот, гидрофобные сложные эфиры аминокислот и т.п. Предпочтительные триглицериды включают триолеин, трикаприлин, трилаурин, оливковое масло, пальмовое масло, кокосовое масло, кунжутное масло, кукурузное масло, арахисовое масло, соевое масло и т.п. Предпочтительные ангидриды жирных кислот включают ангидрид каприловой кислоты, ангидрид пауриновой кислоты, ангидрид миристиновой кислоты и т.п. Можно использовать смеси гидрофобных жидкостей. Примеры материалов для микропористой гидрофобной несущей мембраны включают сложные эфиры целлюлозы, поликарбонаты, полиалкены, полистиролы, поливиниловые сложные эфиры, полисилоксаны, полиакрилаты и полиэфиры. Предпочтительно, гидрофобная микропористая мембрана, несущая гидрофобную жидкость, является непроницаемой для азитромицина до тех пор, пока желудочно-кишечные ферменты не изменят гидрофобное масло, как описано ниже.

В среде применения, т.е. в просвете тонкого кишечника липазы и эстеразы расщепляют упомянутые ранее гидрофобные масла, высвобождая поверхностно-активные продукты в порах микропористой мембраны, создавая, таким образом, водные каналы, через которые азитромицин ядра может выйти за пределы гидрофобной несущей мембраны. Высвобождение азитромицина может происходить за счет простой диффузии, осмотического насоса, осмотического разрушения или разрушения за счет присутствия набухающего материала, например, гидрогеля, в содержащем азитромицин ядре устройства.

В содержащем азитромицин фермент-триггерном устройстве с мембраной, несущей вспомогательную жидкость, можно использовать гидрофобные масла, которые являются субстратом для протеаз тонкого кишечника, таких как карбок-

сипептидаза и химотрипсин. Примерами таких масел являются гидрофобные сложные эфиры производных аминокислот.

В еще одном варианте осуществления, "устройство с бактериально разлагаемым покрытием", содержащие азитромицин таблетки или гранулы покрыты материалом, который является практически непроницаемым для азитромицина в желудке и тонком кишечнике и разлагается бактериями или бактериальными ферментами (например, азоредуктазами) в толстом кишечнике, высвобождая, таким образом, азитромицин. После разложения покрывающего материала в толстом кишечнике азитромицин высвобождается. Варианты осуществления этого устройства сводят к минимуму воздействие азитромицина на чувствительный верхний (дуоденальный) отдел тонкого кишечника. Примерами покрывающих материалов для этого варианта осуществления являются полимеры из ненасыщенных мономеров, поперечно сшитые замещенным или незамещенным дивинилазобензолом, как описано в патентах США №№ 4663308 и 5032572, включенных в настоящий документ в качестве ссылки. Другими примерами покрывающих материалов для этого варианта осуществления являются разлагаемые полисахариды, такие как пектин и альгинин, и смеси этих разлагаемых полисахаридов с пленкообразующими полимерами, такими как этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п. Полисахаридные покрытия этого типа описаны Depascali et al., EP-485840, Roehr и Steinicke, DD-296840 и Ashford и Fell, Capsugel Symposia Series, Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, 1993, стр. 133-142.

Примеры устройства с бактериально разлагаемым покрытием включают ядро таблетки или гранулы, которое содержит приблизительно 25-90% азитромицина и вспомогательные вещества для таблетирования, такие как связывающие и смазывающие агенты, и покрытие азо-полимером или полисахаридной мембраной, вес которой составляет приблизительно 5-80%, предпочтительно, 10-50% от веса ядра таблетки или гранулы.

В еще одном варианте осуществления, "устройство с набухающей заглушкой", азитромицин и подходы наполнители и носители инкорпорированы в нерастворимую половинку капсулы, которая запечатана на одном конце заглушкой из гидрогеля. Эта заглушка из гидрогеля набухает в водной среде и спустя определенное время покидает капсулу, открывая, таким образом, выход, через который азитромицин может покинуть капсулу и попасть в водную окружающую среду. Предпочтительными капсулами с заглушкой из гидрогеля являются такие капсулы, которые практически не высвобождают азитромицин из лекарственной формы до тех пор, пока лекарственная форма не покинет желудок и не пробудет в тонком кишечнике около 15 минут или дольше, предпочтительно, около 30 минут или дольше, обеспечивая, таким образом, минимальное высвобождение азитромицина в двенадцатиперстной кишке. Капсулы с заглушкой из гидрогеля этого типа описаны в патентной заявке WO-90/19168, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Устройство с набухающей заглушкой, содержащее азитро-

мицин, можно изготовить путем помещения азитромицина в нерастворимую половинку капсулы, которую можно сделать из целого ряда материалов, включая, но не ограничиваясь, полиэтилен, полипропилен, поли(метилметакрилат), поливинилпирролидон, полистирол, полиуретаны, политетрафторэтилен, нейлоны, полиформальдегиды, полиэфир, ацетат целлюлозы и нитроцеллюлозу. Открытый конец капсулы затем "заглушают" цилиндрической заглушкой из гидрогельобразующего материала, включая, но не ограничиваясь, гомо- или со-поли(алкиленоксид), поперечно сшитый путем взаимодействия с изоцианатом или ненасыщенными циклическими эфирными группами, как описано в РСТ патентной заявке WO 90/09168. Композицию и длину "заглушки" подбирают таким образом, чтобы свести к минимуму высвобождение азитромицина в желудок и в двенадцатиперстную кишку для снижения частоты и/или тяжести желудочно-кишечных побочных эффектов. Закрывают таким образом половинку капсулы затем запечатывают другой половинкой капсулы из водорастворимого материала, например, желатина, которую помещают поверх запечатанного гидрогелем конца нерастворимой половинки капсулы, содержащей азитромицин. В предпочтительном варианте осуществления устройства с набухающей заглушкой запечатанной заглушкой устройство покрывают pH-чувствительным энтеросолюбильным полимером или смесью полимеров, например, фталатом ацетата целлюлозы или со-полимерами метакриловой кислоты и метилметакрилата. Вес энтеросолюбильного полимерного покрытия обычно составляет 2-20%, предпочтительно, 4-15% от веса запечатанной капсулы без покрытия. Когда это предпочтительное "устройство с набухающей заглушкой и энтеросолюбильным покрытием" принято перорально, энтеросолюбильное покрытие предотвращает высвобождение азитромицина в желудке. Энтеросолюбильное покрытие быстро, например, в течение 15 минут, растворяется в двенадцатиперстной кишке, запуская набухание заглушки из гидрогеля и ее выталкивание, и высвобождает инкорпорированный азитромицин в желудочно-кишечный тракт через промежуток времени больше 15 минут, предпочтительно, больше 30 минут после того как лекарственная форма вышла из желудка в двенадцатиперстную кишку. Прототип ненаполненных "устройств с набухающей заглушкой" можно приобрести у компании Schreder DDS Limited, Clydebank, Шотландия, под обозначением "Pulsincap<sup>TM</sup>".

Специалистам понятно, что различные таблетки, гранулы и частицы азитромицина, покрытые оболочкой, которые описаны выше, можно покрывать оболочкой с помощью обычного оборудования для нанесения покрытия, такого как кристаллизаторы (например, Hi-Coater, который можно приобрести у компании Freund Corp., Accela-Cota, который можно приобрести у компании Manesty Corp., Ливерпуль), машины для нанесения покрытия в орошаемом слое, например, машина для нанесения покрытия Wurster (которую можно приобрести у компании Glatt Corp., Ramsey, NJ и Aeromatic Corp., Columbia, MD) и ротационные грануляторы, например, CF-гранулятор (который



можно приобрести у компании Freund Corp.) Таблетки с ядрами изготавливают на обычных прессах для таблетирования, таких как пресс Kilian Гранулы и частицы, содержащие азитромицин, изготавливают с помощью машин для нанесения покрытия в орошаемом слое, ротационных грануляторов и экструдеров/сфероидизаторов

Варианты осуществления настоящего изобретения с отсроченным высвобождением представляют собой лекарственные формы для перорального введения, содержащие азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель, которые высвобождают не более 10% инкорпорированного в них азитромицина в желудке млекопитающего и не дополнительно не более 10% в течение первых 15 минут после выхода в двенадцатиперстную кишку млекопитающего. Время высвобождения азитромицина в желудок или в двенадцатиперстную кишку можно определить с помощью ряда методов, включая, но не ограничиваясь, рентгенологическую оценку, ядерный магнитный резонанс, гамма-сцинтиграфию или прямой отбор желудочного или дуоденального содержимого через зонд. Эти тесты, будучи возможными, могут быть очень трудными для выполнения у человека. Более удобным тестом для оценки вариантов настоящего изобретения с отсроченным высвобождением является двустадийный тест растворения *in vitro*, который включает 15-минутный тест высвобождения азитромицина в жидкости, имитирующей желудочный сок, и 15-минутный тест высвобождения азитромицина в жидкости, имитирующей кишечный сок. Этот двустадийный тест *in vitro* для лекарственной формы с отсроченным высвобождением более подробно описан ниже. В некоторых вариантах настоящего изобретения с отсроченным высвобождением высвобождение азитромицина запускается "триггером" в виде панкреатической липазы в двенадцатиперстной кишке. Для оценки *in vitro* липаза-триггерных лекарственных форм с отсроченным высвобождением в среде растворения для второй стадии теста растворения включают 5 мг/мл свиной панкреатической липазы.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, которые не должны трактоваться как ограничительные. В общем, эти примеры демонстрируют частоту желудочно-кишечных побочных эффектов после перорального, внутривенного, дуоденального и илеоцекального введения азитромицина и изготовление лекарственных форм азитромицина с контролируемым высвобождением в пределах объема настоящего изобретения.

В следующих примерах применялись следующие определения и тесты:

1 "Q" обозначает количество азитромицина в мг или процентах (%), как указано. Q связано с временем отбора, когда брались указанные аликвоты раствора для исследования на азитромицин, время отбора или "точка отбора" указываются в часах в виде нижнего индекса. Так, "Q<sub>0.25</sub>" 15 мг означает, что 15 мг азитромицина растворялись в течение четверти часа.

2 Обозначение количества в процентах (%) означают процент от общего веса, если не указано иное.

3 "Eudragit<sup>®</sup>" является зарегистрированным товарным знаком компании Rohm Pharma GmbH, Германия, для семейства энтеросолюбильных полимерных метакрилатов.

4 "Opadry<sup>®</sup>" является зарегистрированным товарным знаком компании Colorcon Inc., West Point, PA для семейства пластифицированных эфиров целлюлозы, включающих гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и метилцеллюлозу, которые выпускаются в виде порошков для дальнейшего растворения в воде.

5 "Surelease<sup>®</sup>" является зарегистрированным товарным знаком компании Colorcon Inc., West Point, PA для водной полностью пластифицированной полимерной дисперсии этилцеллюлозы.

6 "мгА" являются аббревиатурой для "миллиграммы активного азитромицина". Например, "250 мгА" означает 250 мг активного азитромицина.

7 "X мгА композиции из множества частиц" (где X является числом) означает количество композиции из множества частиц, в котором содержится X мгА. Например, "250 мг композиции из множества частиц" означает вес композиции из множества частиц, в которой содержится 250 мгА.

8 "мгА<sub>мн</sub>" является аббревиатурой для "мгА композиции из множества частиц".

9 "Окружающая Среда применения" означает водную окружающую среду желудочно-кишечного тракта.

10 Тест растворения *in vitro*. Для скрининга вариантов осуществления с замедленным высвобождением и с отсроченным высвобождением по настоящему изобретению на стабильность *in vitro* можно применять следующие два теста *in vitro*. Если конкретная лекарственная форма соответствует критериям, изложенным ниже для каждого теста, то она находится в пределах объема настоящего изобретения.

Тест для лекарственных форм с замедленным высвобождением. Лекарственные формы азитромицина с замедленным высвобождением испытываются на стандартном аппарате с вращающимися лопастями USP, как описано в Фармакопее США XIII (USP), тест растворения, глава 711, аппарат 2. Лопасты вращаются со скоростью 50 об/мин, а тест растворения выполняется в тестовой среде, состоящей из 900 мл буфера из первичного кислого фосфата натрия pH 6,0 при 37°C. Если тестируют капсулы, необходимо добавить в буферный раствор 0,1 мг/мл фермента трипсина. Через определенные промежутки времени после начала теста (т.е. помещения лекарственной формы в аппарат) профильтрованные аликвоты из тестовой среды (обычно 5-10 мл) анализируют на наличие азитромицина с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения (ЖХВР), как описано ниже. Результаты теста представляют как мг растворенного азитромицина по отношению к времени. Лекарственные формы с замедленным высвобождением, которые соответствуют следующим критериям, находятся в пределах объема настоящего изобретения:

- (1) Q<sub>0.25</sub> ≤ 200 мг растворенного азитромицина,
- (2) Q<sub>1</sub> ≤ 500 мг растворенного азитромицина,
- (3) Q<sub>2</sub> ≤ 1000 мг растворенного азитромицина,



- (4)  $Q_4 \leq 1500$  мг растворенного азитромицина и  
 (5)  $Q_6 \leq 2000$  мг растворенного азитромицина, где  $Q$  определено выше

Тест для лекарственных форм с отсроченным высвобождением. Лекарственные формы азитромицина с отсроченным высвобождением также испытываются на стандартном аппарате с вращающимися лопастями USP, как описано выше. Этот тест отличается от описанного выше. Лопасты вращаются со скоростью 50 об/мин, а тест растворения выполняется в два этапа при 37°C. Первый кислотный этап выполняется путем помещения лекарственной формы с отсроченным высвобождением в 750 мл кислотной 0,1 HCl среды. Через 15 минут профильтрованную аликвоту тестовой кислой среды анализируют на наличие азитромицина ЖХВР. Второй этап выполняется немедленно вслед за первым путем добавления 250 мл 0,2 М буфера из трехосновного фосфата натрия, что переводит кислую среду первого этапа в буфер с pH около 6,8. Если измеренное значение pH превосходит или меньше на 0,05 pH единиц, чем 6,8, pH доводят до нужного значения добавлением гидроксида щелочного металла или хлористоводородной кислоты (обычно каждый с концентрацией 2N). Через 15 минут после добавления фосфатного буфера вторую аликвоту тестовой среды анализируют на наличие азитромицина ЖХВР. Результаты теста представляют как % растворенного азитромицина по отношению к времени. Лекарственные формы с отсроченным высвобождением, которые соответствуют следующим критериям, находятся в пределах объема настоящего изобретения: (1)  $Q_{0-25} < 10\%$  растворенного азитромицина и (2)  $Q_{0-25} + 10\%$  растворенного азитромицина. Этот тест является достоверным для лекарственных форм, содержащих до 7000 мкгА.

Критерии каждого из этих тестов также упоминаются в Примерах как "критерии растворения".

11. Количественная оценка с помощью ЖХВР. При выполнении каждого из тестов *in vitro*, описанных выше, количество азитромицина определяют с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения с обращенной фазой и электрохимического определения следующим образом. Аликвоту тестируемого раствора фильтруют для удаления частиц и разводят до необходимой концентрации приблизительно 3 мкг/мл. Фиксированный объем 50 мкл помещают на предварительную колонку (диаметром 5 см x 4,6 мм), содержащую микросферический 5 микрон оксид алюминия (поры диаметром 80 ангстрем) с гидрокарбонатной стационарной фазой (Gamma RP-1, ES Industries, Berlin, NJ). За предварительной колонкой следует колонка диаметром 15 см x 4,6 мм с той же стационарной фазой. Система хроматографии практически та же, что описана Shepard et al, J Chromatography 565 321-337 (1991). Используется изократная мобильная фаза, состоящая из 72% 0,02 М буфера из одноосновного фосфата калия и 28% ацетонитрила (об/об, конечное значение pH 11), при скорости потока 1,5 мл/мин. Электрохимический детектор имеет двойные электроды из стекловидного углерода (амперометрический детектор модель LC-4B, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN), на которых про-

исходит окисление, с эталонным электродом под напряжением около +0,7 V и рабочим электродом под напряжением около +0,8 V. В испытуемой среде с замедленным высвобождением фактическое определение количества азитромицина определяют путем сравнения соотношения высоты хроматографического пика образца и внутреннего дифенгидраминового стандарта с соотношением высоты стандартного хроматографического пика азитромицина и того же внутреннего стандарта. В испытуемой среде (кислотной) с отсроченным высвобождением вследствие того, что азитромицин гидролизует в кислой среде до дезозаминилазитромицина, определяют количество растворенного азитромицина, который гидролизовался, и пересчитывают его на эквивалент азитромицина (коэффициент пересчета 1,28). В испытуемой среде с отсроченным высвобождением снова в качестве стандартного внутреннего пика высоты для образца и стандартных хроматограмм азитромицина/дезозаминилазитромицина.

12. Если в таблицах величина не указывается, это означает, что ее не определяли.

#### Пример 1

Этот пример показывает, что пероральная доза азитромицина в 2 г вызывает сходную частоту желудочно-кишечных побочных эффектов как при введении этих 2 г единой пероральной дозой, так и в виде восьми 250 мг доз, которые вводились каждые полчаса в течение 3,5 часов.

В двойном слепом эксперименте со случайным отбором и контролем плацебо здоровых мужчин помещали в три различные группы. Группа А получала разовую дозу 2 г азитромицина в виде восьми 250 мг капсул азитромицина (группа "болюсного дозирования"). Группа В получала такую же общую дозу, которую вводили в виде восьми 250 мг капсул по одной капсуле каждые 30 минут в течение 3,5 часов (группа "разделенного дозирования"). Группа С получала плацебо. Все пациенты получали восемь капсул лекарства или плацебо во время 0 и по капсуле лекарства или плацебо каждые полчаса в течение 3,5 часов. Все пациенты получали свою дозу после воздержания от приема пищи в течение ночи. Образцы крови отбирали до введения дозы и через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 96, 144, 192 и 240 часов после введения дозы. Концентрации азитромицина в сыворотке определяли с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения, как описано Shepard et al, J Chromatography, 565 321-337 (1991). Общее системное воздействие азитромицина определяли путем измерения площади под кривой (ППК) зависимости концентрации сывороточного азитромицина от времени для каждого пациента в данной группе, а затем путем подсчета средней ППК для каждой группы. С<sub>макс</sub> представляет самую высокую концентрацию азитромицина в сыворотке, которая была определена у каждого пациента. Т<sub>макс</sub> представляет время, за которое была достигнута С<sub>макс</sub>. Фармакокинетические данные по сыворотке для этого примера представлены в табл. 1.

Перед введением дозы и отбором образцов крови каждый пациент заполнял анкету, которая состояла из ряда наглядных оценочных шкал, по которым пациента просили оценивать, в баллах от

0 до 10, тяжесть некоторых возможных побочных эффектов Пациентам разъяснили, что "0" означает отсутствие эффекта, а "10" указывает на худший возможный эффект Пациентов проинструктировали, что при умеренных побочных эффектах им надо выбрать на шкале промежуточное значение между 0 и 10

Это исследование завершили все 45 пациентов: 16 в группе плацебо, 15 в группе единой 2 г дозы и 14 в группе 250 мг дозы каждые полчаса в течение 3,5 часов. Для четырех побочных эффектов проводили оценку 20 раз, общее количество составило 3600 индивидуальных оценок по наглядной оценочной шкале.

Анализ данных наглядных оценочных шкал по побочным эффектам выполняли в двух вариантах. В первом варианте (табл. 2) анализ концентрировался на общей частоте побочных эффектов конкретного типа. Для каждого типа побочного эффекта (например, боли в животе) табл. 2 приводит количество пациентов, проставивших балл >1 в любое время в течение 240 часов после введения дозы, и количество пациентов, проставивших балл >4 в любое время в течение 240 часов после введения дозы. Этот анализ считает, что все баллы >1 представляли фактически наблюдавшиеся побочные эффекты, независимо от того, легкие они или тяжелые. Баллы >4 считали отражением наблюдавшихся побочных эффектов от умеренных до тяжелых.

Во втором варианте (табл. 3) анализ отражал общую тяжесть и продолжительность побочных эффектов. Для конкретного побочного эффекта (например, боли в животе у конкретного пациента) все баллы по наглядной оценочной шкале (в течение всех 240 часов после введения дозы) суммировались для получения "кумулятивного

балла" за все время оценки. "Кумулятивные баллы" для всех участников эксперимента каждой группы суммировали и делили на количество участников в группе для получения Среднего Кумулятивного Балла. Шкала этого Среднего Кумулятивного Балла не соответствует оригинальной шкале 0-10, поскольку отражает сумму всех не нулевых баллов за весь период оценки. Табл. 3 представляет Средние Кумулятивные Баллы для боли в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в животе.

Табл. 1 показывает, что общее системное воздействие азитромицина в двух группах дозирования, отраженное в ППК, было сходным. Для группы разделенного дозирования Смакс была ниже, а Тмакс - продолжительнее, что и ожидалось, поскольку введение дозы продолжалось 3,5 часа, больше, чем в группе болюсного введения единой дозы.

Табл. 2 показывает, что боль в животе, тошнота и спазмы в животе были частыми побочными эффектами в группе 2 г болюса, в то время отрыжка не была частым побочным эффектом. В группе разделенного дозирования в течение 3,5 часов наблюдалась сходная частота побочных эффектов. Табл. 3 показывает, что общая тяжесть индуцированных азитромицином побочных эффектов была сходной у болюсной группы и группы разделенного дозирования.

Данные, представленные в табл. 2 и 3, показывают, что доставка 2 г дозы со скоростью 500 мг/час не приводит к существенному улучшению частоты побочных эффектов по сравнению с разовой 2 г болюсной дозой. Способ, которым разделенную дозу вводили в данном примере, приводил к воздействию на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, т.е. на желудок и двенадцатиперстную кишку, всей разделенной дозы.

Таблица 1  
Фармакокинетика азитромицина для разовой 2 г дозы и для 2 г дозы в виде восьми 250 мг доз каждые полчаса в течение 3,5 часов (средние значения)

Лечение	Смакс. (мкг/мл)	Тмакс. (час)	ППК <sub>0-144</sub> (мкг-час/мл)
2 г разовая доза	1,69	1,3	18,8
250 мг каждые полчаса в течение 3,5 часов	1,13	4,4	18,9

Частота баллов наглядной оценочной шкалы, превышающих 1 или 4 в любое время в течение 240 часов последозового оценочного периода, для побочных эффектов в виде болей в жи-

воте, тошноты, отрыжки и спазмов в животе. Сравнение 2 г болюсной дозы с восемью 250 мг капсулами, вводившимися каждые полчаса в течение 3,5 часов (см. табл. 2).

Таблица 2

Лечение	Боль в животе		Тошнота		Отрыжка		Спазмы в животе	
	≥1	≥4	≥1	≥4	≥1	≥4	≥1	≥4
Плацебо	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16
2 г разовая доза	6/15	2/15	2/15	1/15	0/15	0/15	6/15	1/15
250 мг каждые полчаса в течение 3,5 часов	6/14	1/14	3/14	0/14	0/14	0/14	4/14	0/14

**Примечание:** результаты представлены как отношение (количество баллов, отмеченных пациентами)/(общее количество пациентов)

Данные Среднего Кумулятивного Балла по наглядной оценочной шкале для побочных эффектов в виде болей в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в

животе в течение всех 240 часов последозового оценочного периода. См. текст для объяснения значения "Среднего Кумулятивного Балла" (см. табл. 3)

Таблица 3

Средний кумулятивный балл

Лечение	n*	Боли в животе	Тошнота	Отрыжка	Спазмы в желудке
Плацебо	16	0,19	0,25	0,06	1,19
2 г разовая доза	15	6,4	1,93	0,53	4,67
250 мг каждые полчаса в течение 3,5 часов	13	6,31	2,77	1,38	4,46

n\* - количество пациентов

### Пример 2

Этот пример показывает, что введение 2 г дозы азитромицина непосредственно в двенадцатиперстную кишку человека вызывает более частые и тяжелые желудочно-кишечные побочные эффекты, чем те, которые наблюдались при введении 2 г азитромицина непосредственно в илеоцекальный отдел тонкого кишечника. Этот пример подтверждает заключение о том, что частота и тяжесть желудочно-кишечных побочных эффектов азитромицина может быть снижена путем сокращения времени воздействия перорально введенного азитромицина на двенадцатиперстную кишку. Этот пример показывает также, что прямая доставка азитромицина в двенадцатиперстную кишку или илеоцекальный отдел тонкого кишечника не приводит к какому-либо уменьшению системной биодоступности по сравнению с пероральным дозированием.

Здоровых мужчин разделяли на две группы. Группа А получила 2 г дозу азитромицина непосредственно в двенадцатиперстную кишку в виде раствора, через носовой катетер, введенный в кишечник. Группа В получала то же количество раствора азитромицина непосредственно в илеоцекальный отдел тонкого кишечника через носовой катетер, введенный в кишечник. Носовой катетер, введенный в кишечник, представлял собой однопросветную трубку длиной 4,5 метра с боковым отверстием для введения лекарства. Нахождение катетера в двенадцатиперстной кишке или илеоцекальном отделе подтверждалось рентгеноскопически. Инфузию в двенадцатиперстную кишку или илеоцекальный отдел осуществляли в течение 5 минут в концентрации 40 мг/мл. Всем пациентам вводили дозу после ночного воздержания от приема пищи. Пациентов отбирали двойным слепым случайным способом для введения азитромицина и плацебо через носовой катетер, введенный в кишечник, и внутривенной инфузией. Спустя две недели пациенты менялись между собой для введения активного лекарства альтернативным способом.

Образцы крови отбирали до введения и через 0,08, 0,17, 0,33, 0,66, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 и 96 часов после введения. Концентрации азитромицина в сыворотке определяли с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения, как описано Shepard et al., J Chromatography, 565: 321-337 (1991). Общее системное воздействие азитро-

мицина определяли путем измерения площади под кривой (ППК) зависимости концентрации сывороточного азитромицина от времени для каждого пациента в данной группе, а затем путем подсчета средней ППК для каждой группы. Смакс, представляет самую высокую концентрацию азитромицина в сыворотке, которая была определена у каждого пациента. Тмакс, представляет время, за которое была достигнута Смакс. Фармакокинетические данные по сыворотке для этого примера представлены в табл. 4. В одном варианте этого исследования пациенты получали 2 г дозу азитромицина внутривенно. Внутривенную ППК определяли для того, чтобы подсчитать абсолютные значения дуоденальной и илеоцекальной биодоступности, как описано ниже.

Перед введением дозы и отбором образцов крови каждый пациент заполнял анкету, которая состояла из ряда наглядных оценочных шкал, по которым пациента просили оценивать, в баллах от 0 до 10, тяжесть некоторых возможных побочных эффектов. Пациентам разъяснили, что "0" означает отсутствие эффекта, а "10" указывает на худший возможный эффект. Пациентов инструктировали, что при умеренных побочных эффектах им надо выбрать на шкале промежуточное значение между 0 и 10.

Это исследование завершили все 11 пациентов: 5 в группе дуоденального введения и 6 в группе илеоцекального введения. Для четырех побочных эффектов проводили оценку 14 раз, общее количество составило 616 индивидуальных оценок по наглядной оценочной шкале.

Анализ данных наглядных оценочных шкал по побочным эффектам выполняли в двух вариантах. В первом варианте (табл. 5) анализ концентрировался на общей частоте побочных эффектов конкретного типа. Для каждого типа побочного эффекта (например, боли в животе) табл. 5 приводит количество пациентов, проставивших балл >1 в любое время в течение 96 часов после введения дозы, и количество пациентов, проставивших балл >4 в любое время в течение 96 часов после введения дозы. Этот анализ предполагает, что все баллы >1 представляли фактически наблюдавшиеся побочные эффекты, независимо от того, легкие они или тяжелые. Баллы >4 считаются отращением наблюдавшихся побочных эффектов от умеренных до тяжелых.

Во втором варианте (табл.6) анализ отражал общую тяжесть и продолжительность побочных эффектов. Для конкретного побочного эффекта (например, боли в животе) у конкретного пациента все баллы по наглядной оценочной шкале (в течение всех 96 часов после введения дозы) суммировались для получения "кумулятивного балла" за все время оценки. "Кумулятивные баллы" для всех участников эксперимента каждой группы суммировали и делили на количество участников в группе для получения Среднего Кумулятивного Балла. Шкала этого Среднего Кумулятивного Балла не соответствует оригинальной шкале 0-10, поскольку отражает сумму всех не нулевых баллов за весь период оценки. Табл 6 представляет Средние Кумулятивные Баллы для боли в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в животе.

Табл 6 показывает, что всасывание введенного дуоденально раствора азитромицина происходит быстро, о чем свидетельствует короткое  $T_{\max}$  в 0,3 часа и высокая  $C_{\max}$ . Илеоцекальное введение приводит к более медленному всасыванию при  $T_{\max}$  (1,39 часа), сходном с  $T_{\max}$  при пероральном введении капсул в примере 1 (1,39 часа, табл 1). Время общего системного воз-

действия лекарства (ППК) было на 15% меньше при илеоцекальном введении по сравнению с дуоденальным. При сравнении с внутривенным введением у тех же пациентов биодоступность дуоденального введения составляла 43,8%, а биодоступность при илеоцекальном введении составляла 39,1%, где биодоступность, например, дуоденальную биодоступность, определяли как  $PPK_{\text{дуоденальная}}/PPK_{\text{внутривенная}} \times 100$ .

Биодоступность дуоденально введенного раствора азитромицина была слегка больше пероральной биодоступности капсулы азитромицина, которая обычно составляет 38%. Биодоступность илеоцекально введенного азитромицина была такой же, как у капсулы при пероральном введении.

Табл 5 (тот же формат, что и у табл 2) показывает, что частота желудочно-кишечных побочных эффектов обычно выше при дуоденальном введении, чем при илеоцекальном введении. Табл 6 показывает, что общая тяжесть желудочно-кишечных побочных эффектов была выше при дуоденальном введении, чем при илеоцекальном введении.

Таблица 4  
Фармакокинетика азитромицина для 2 г дозы в растворе, введенном в дуоденальный (n = 5) или илеоцекальный (n = 6) отдел тонкого кишечника через носовой зонд (средние величины)

Введение	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$T_{\max}$ (час)	$PPK_{0-96}$ (мкг·час/мл)
Дуоденальное	3,24	0,3	17,0
Илеоцекальное	0,77	1,39	14,5

Частота баллов наглядной оценочной шкалы, превышающих 1 или 4 в любое время в течение 96 часов последозового оценочного периода, для побочных эффектов в виде болей в жи-

воте, тошноты, отрыжки и спазмов в животе. Сравнение введения 2 г азитромицина непосредственно в дуоденальный (n = 5) и илеоцекальный (n = 6) отделы тонкого кишечника (см. табл 5).

Таблица 5

Введение	Боль в животе		Тошнота		Отрыжка		Спазмы в животе	
	>1	>4	>1	>4	>1	>4	>1	>4
Дуоденальное	4/5	0/5	2/5	1/5	3/5	0/5	5/5	0/5
Илеоцекальное	2/6	0/6	2/6	0/6	0/6	0/6	2/6	0/6

Данные Среднего Кумулятивного Балла по наглядной оценочной шкале для побочных эффектов в виде болей в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в животе в течение всех 96 часов последозового оценочного периода. См. текст для

объяснения значения "Среднего Кумулятивного Балла". Введение 2 г азитромицина в растворе осуществлялось непосредственно в дуоденальный или илеоцекальный отделы тонкого кишечника (см. табл 6).

Таблица 6  
Средний кумулятивный балл

Введение	n*	Боли в животе	Тошнота	Отрыжка	Спазмы в желудке
Дуоденальное	5	13,4	11,6	7,2	13,2
Илеоцекальное	6	2,7	2,0	0	3,3

n\* - количество пациентов

### Пример 3

Этот пример показывает, что при внутривенном введении азитромицина частота и тяжесть желудочно-кишечных побочных эффектов является низкой по сравнению с частотой и тяжестью желудочно-кишечных побочных эффектов при пероральном введении той же дозы. Эти наблюдения подтверждают вывод о том, что желудочно-кишечные побочные эффекты перорально введенного азитромицина локально опосредуются в желудочно-кишечном тракте между перорально введенным лекарством и стенкой кишечника, а не являются первичным следствием эффектов, связанных с присутствием азитромицина в системной циркуляции.

Здоровых мужчин разделяли на четыре группы. Группа А получала внутривенную инфузию раствора плацебо (0 г азитромицина) в течение 2 часов. Группа В получала 2-часовую внутривенную инфузию азитромицина в дозе 1 г. Группа С получала 2-часовую внутривенную инфузию азитромицина в дозе 2 г. Группа D получала 2-часовую внутривенную инфузию азитромицина в дозе 4 г. Эти внутривенные дозы 0, 1, 2 и 4 г были эквивалентны пероральным дозам 0, 2, 7, 5, 4 и 10,8 г, соответственно, исходя из того, что пероральная биодоступность составляет 37%. Все пациенты получали дозы после ночного воздержания от приема пищи.

Образцы крови отбирали до введения дозы и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 72, 96, 144, 192 и 240 часов после введения дозы. Концентрации азитромицина в сыворотке определяли с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения, как описано Shepard et al, J Chromatography, 565 321-337 (1991). Общее системное воздействие азитромицина определяли путем измерения площади под кривой (ППК) зависимости концентрации сывороточного азитромицина от времени для каждого пациента в данной группе, а затем путем подсчета средней ППК для каждой группы. С<sub>макс</sub> представляет самую высокую концентрацию азитромицина в сыворотке, которая была определена у каждого пациента. Т<sub>макс</sub> представляет время, за которое была достигнута С<sub>макс</sub>. Фармакокинетические данные по сыворотке для этого примера представлены в табл 7.

Перед введением дозы и отбором образцов крови каждый пациент заполнял анкету, которая состояла из ряда наглядных оценочных шкал, по которым пациента просили оценивать, в баллах от 0 до 10, тяжесть некоторых возможных побочных эффектов. Пациентам разъяснили, что "0" означает отсутствие эффекта, а "10" указывает на худший возможный эффект. Пациентов проинструктировали, что при умеренных побочных эффектах им надо выбрать на шкале промежуточное значение между 0 и 10.

Это исследование завершили все 22 пациента: 5 в группе плацебо, 6 в группе общей 1 г дозы азитромицина, 6 в группе общей 2 г дозы азитромицина и 5 в группе общей 4 г дозы азитромицина. Для четырех побочных эффектов проводили оценку 18 раз, общее количество составило 1584 индивидуальных оценок по наглядной оценочной шкале.

Анализ данных наглядных оценочных шкал по побочным эффектам выполняли в двух вариантах. В первом варианте (табл 8) анализ концентрировался на общей частоте побочных эффектов конкретного типа. Для каждого типа побочного эффекта (например, боли в животе) табл 8 приводит количество пациентов, проставивших балл >1 в любое время в течение 240 часов после введения дозы, и количество пациентов, проставивших балл >4 в любое время в течение 240 часов после введения дозы. Этот анализ считает, что все баллы >1 представляли фактически наблюдавшиеся побочные эффекты, независимо от того, легкие они или тяжелые. Баллы >4 считали отражением наблюдавшихся побочных эффектов от умеренных до тяжелых.

Во втором варианте (табл 9) анализ отражал общую тяжесть и продолжительность побочных эффектов. Для конкретного побочного эффекта (например, боли в животе) у конкретного пациента все баллы по наглядной оценочной шкале (в течение всех 240 часов после введения дозы) суммировались для получения "кумулятивного балла" за все время оценки. "Кумулятивные баллы" для всех участников эксперимента каждой группы суммировали и делили на количество участников в группе для получения Среднего Кумулятивного Балла. Шкала этого Среднего Кумулятивного Балла не соответствует оригинальной шкале 0-10, поскольку отражает сумму всех не нулевых баллов за весь период оценки. Табл 9 представляет Средние Кумулятивные Баллы для боли в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в животе.

Табл 7 представляет фармакокинетические данные для внутривенного введения азитромицина в этом примере. Сравнение с табл 1 примера 1 показывает, что внутривенное введение азитромицина приводит к большему системному воздействию, чем пероральное. Например, внутривенная доза 2 г дает ППК 45,6 мкг-час/мл (табл 7), в то время как пероральная 2 г доза дает ППК 18,8 мкг-час/мл (табл 1). Таким образом, для сравнения желудочно-кишечных побочных эффектов перорального и внутривенного введения азитромицина обычно можно считать, что 2 г пероральная доза соответствует 1 г внутривенной дозе. На самом деле, системное воздействие лекарства, достигаемое 1 г внутривенной дозой (ППК = 23,4 мкг-час/мл) превосходит системное воздействие лекарства, достигаемое 2 г пероральной дозой (ППК = 18,8 мкг-час/мл).

Табл 8 (тот же формат, что и у табл 2) показывает, что частота наблюдавшихся болей в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в животе была низкой после 2-часового внутривенного введения 1,0 г азитромицина. Сравнение этих данных с частотой побочных эффектов для 2 г пероральной дозы азитромицина (которая дает приблизительно такое же системное воздействие) (смотри табл 2) показывает, что приблизительно при такой же степени системного воздействия лекарства пероральное дозирование вызывает побочные эффекты значительно чаще. Эти наблюдения указывают на то, что желудочно-кишечные побочные эффекты перорального введения азитромицина, прежде всего, не являются результатом системной циркуляции лекарства, но, более вероятно, являются

результатом прямого воздействия лекарства на стенку кишки

Табл 8 также показывает то, что при более высоких внутривенных дозах азитромицина, например, 2,0 г, желудочно-кишечные побочные эффекты также наблюдаются. 2,0 г внутривенная доза азитромицина эквивалентна 5,4 г пероральной дозе, с точки зрения эквивалентного системного воздействия лекарства. При еще более высоких внутривенных дозах наблюдается более высокая частота побочных эффектов. Поскольку ЖК побочные эффекты могут вызываться высокими внутривенными дозами, эти наблюдения согласуются с положением о том, что ЖК побочные эффекты азитромицина опосредуются прямым контактом лекарства со стенкой кишечника в его просвете, что подтверждается следующим дополнительным исследованием. Двенадцати пациентам с илеостомой вводили 500 мг азитромицина внутривенной инфузией в течение 1 часа. Сыворотки отбирали перед введением и через 0,17, 0,33, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 и 144 часа после начала инфузии. В дополнение к этому, отбирали содержимое илеостомических приемников пациентов со следующими интервалами: 12 час до начала инфузии, 0-6 час после инфузии, 6-12 час после инфузии и 12-24 час после инфузии. Исследовали концентрации азитромицина в сыворотке и в жид-

кости из илеостомы. Через 24 часа после внутривенного введения азитромицина в жидкости из илеостомы восстанавливалось 13% дозы в неизменном виде, указывая на то, что внутривенно введенный азитромицин проникает в просвет тонкого кишечника, возможно, посредством экскреции желчи и/или трансинтестинальной элиминации. Таким образом, неудивительно, что высокие внутривенные дозы азитромицина могут вызывать желудочно-кишечные побочные эффекты, поскольку часть внутривенной дозы проникает в просвет тонкого кишечника.

Табл 9 показывает, что общая тяжесть желудочно-кишечных побочных эффектов при воздействии 1,0 г внутривенной дозы небольшая и ниже той, которая наблюдается при воздействии 2 г пероральной дозы (сравните с табл 3). Эти внутривенные дозы эквивалентны пероральным дозам 0, 2,7, 5,4 и 10,8 г, соответственно, исходя из того, что пероральная биодоступность составляет 37%. При более высоких внутривенных дозах (например, 4 г) наблюдаются желудочно-кишечные побочные эффекты. Однако, вероятным является то, что эти ЖК побочные эффекты происходят вследствие попадания части внутривенной дозы в просвет тонкого кишечника, что ясно продемонстрировал эксперимент с илеостомами, описанный выше.

Таблица 7

Фармакокинетика азитромицина для 2-часовой инфузии общей дозы 1 г (n = 6) или 2 г (n = 6), или 4 г (n = 5)

Общая внутривенная доза (г)	Эквивалентная пероральная доза* (г)	Смакс. (мкг/мл)	Тмакс. (час)	ППК <sub>0</sub> -инф (мкг-час/мл)
1,0	2,7	3,11	1,9	23,4
2,0	5,4	6,84	1,8	45,6
4,0	10,8	9,91	1,1	82,1

\*Подсчитано путем деления внутривенной дозы на пероральную биодоступность азитромицина (0,37)

Частота баллов наглядной оценочной шкалы, превышающих 1 или 4 в любое время в течение 240 часов последозового оценочного периода, для побочных эффектов в виде болей в животе, тошноты, отрыжки и спазмов в животе. Сравнение внутривенных доз азитромицина 0 г (пла-

цебо), 1 г, 2 г и 4 г, введенных инфузией в течение 2 часов. Эти внутривенные дозы эквивалентны пероральным дозам 0, 2,7, 5,4 и 10,8 г, соответственно, исходя из того, что пероральная биодоступность составляет 37%. Полученная частота для 1,0, 2,0 и 4,0 г доз не была скорректирована с учетом эффектов плацебо (см табл 8).

Таблица 8

Внутривенная доза	Боли в животе		Тошнота		Отрыжка		Спазмы в животе	
	>1	>4	>1	>4	>1	>4	>1	>4
0 г	2/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
1 г	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
2 г	2/6	1/6	4/6	2/6	1/6	0/6	1/6	1/6
4 г	4/5	0/5	3/5	2/5	1/5	1/5	4/5	2/5

Данные Среднего Кумулятивного Балла по наглядной оценочной шкале для побочных эффектов в виде болей в животе, тошноты, отрыжки и

спазмов в животе в течение всех 240 часов последозового оценочного периода. Смотри текст для объяснения значения "Среднего Кумулятивного

Балла" Азитромицин вводили внутривенно в общей дозе 0 г (плацебо), 1 г, 2 г или 4 г. Эти внутривенные дозы эквивалентны пероральным дозам 0, 2,7, 5,4 и 10,8 г, соответственно, исходя из того,

что пероральная биодоступность составляет 37%. Средние кумулятивные баллы для 1,0, 2,0 и 4,0 г доз не были скорректированы с учетом эффектов плацебо (см табл. 9)

Таблица 9

Средний кумулятивный балл

Внутривенная доза (г)	n*	Боли в животе	Тошнота	Отрыжка	Спазмы в животе
0	5	8,8	3,2	2,6	3,4
1,0	6	1,5	0	0	0,5
2,0	6	5,7	13,2	0,5	3,8
4,0	5	12,8	10,6	3,8	11,8

\*n - количество пациентов

#### Пример 4

Этот пример иллюстрирует способ изготовления резервуарной системы азитромицина из множества частиц с замедленным высвобождением, содержаемым мембраной, которая высвобождает азитромицин с различными скоростями, в зависимости от толщины покрытия, создающего препятствие для диффузии. Этот способ включает (1) изготовление множества ядер азитромицина, не покрытых оболочкой, и (2) нанесение покрытия, препятствующего диффузии, на ядра. Этот пример далее иллюстрирует тестовую процедуру *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением для оценки растворения и высвобождения азитромицина из лекарственной формы.

Содержащие азитромицин множественные ядра изготавливали путем смешивания азитромицина с микрокристаллической целлюлозой (Avicel® PH101, FMC Corp., Philadelphia, PA) в относительных количествах 95/5 (вес/вес), увлажнения массы смеси на мешалке Hobart водой в количестве приблизительно 27% от веса смеси, экструзии влажной массы через перфорированную пластину (экструдер Luwa EXKS-1, Fuji Paudal Co., Osaka, Japan), сфероидизации экструдата (Luwa QJ-230 matume-gizer, Fuji Paudal Co.) и высушивания полученных ядер, диаметр которых составляет приблизительно 1 мм. Полученные гранулы с замедленным высвобождением изготавливают путем нанесения на ядра дисперсии пластифицирован-

ной этилцеллюлозы (Surelease®, Colorcon Inc., West Point, PA, обычно употребляется в концентрации твердых веществ 15%). Для примера 4A (запас приблизительно 100 г) конечное покрытие осуществлялось донным распылением с помощью машины для нанесения покрытия в орошаемом слое Wurster (Aeromatic Strea-1, Niro Inc., Бюбendorф, Швейцария). Для примеров 4B, 4C и 4D (запас приблизительно 1 кг) конечное покрытие осуществлялось с помощью ротационного гранулятора (CF-360, Freund Indust., Токио, Япония). Применяли разные количества покрытия для получения разных скоростей растворения. Пример 4A имеет дополнительное покрытие 2% Opadry® поверх покрытия 13% Surelease®.

Полученные формы с замедленным высвобождением, состоящие из множества частиц, были испытаны с помощью теста *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением, который был описан выше, а результаты представлены в табл. 4-1.

Пример 4D испытывали как форму, состоящую из множества частиц, с содержанием 1500 мгА, а примеры 4A-4C испытывали как капсулу, содержащую множество частиц с 250 мгА. Примеры 4A-4D удовлетворяли *in vitro* критериям растворения для лекарственных форм с замедленным высвобождением и представляют собой варианты осуществления с замедленным высвобождением, которые находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Таблица 4-1

Пример	Покрытие Surelease® (%)	Q <sub>0,25</sub> , мгА	Q <sub>1</sub> , мгА	Q <sub>2</sub> , мгА	Q <sub>4</sub> , мгА	Q <sub>6</sub> , мгА	Начальная испытанная доза (мгА)
4A	13,0	0	9	44	104	175	250
	2,0 Opadry®						
4B	11,1	4	33	113	144	154	250
4C	13,0	0	18	35	50	83	250
4D	13,0	38	128	252	465	641	1500

*in vitro* критерии растворения с замедленным высвобождением Q<sub>0,25</sub> ≤ 200, Q<sub>1</sub> ≤ 500, Q<sub>2</sub> ≤ 1000, Q<sub>4</sub> ≤ 1500, Q<sub>6</sub> ≤ 2000

**Пример 5**

Этот пример иллюстрирует применение временных критериев в комбинации с результатами теста растворения *in vitro* для создания лекарственной формы, такой как саше, которая обладает желаемыми параметрами растворения

Желательно изготовить лекарственную форму с замедленным высвобождением, используя результаты теста растворения *in vitro* из примера 4B. Для каждого отдельного временного критерия была рассчитана форма из множества частиц с максимальным масштабированным содержанием мГА, которая представлена в табл. 5-1

Таблица 5-1

## Максимальная масштабированная доза

Временные критерии	Результаты растворения примера 4B	Форма из множества частиц с максимальным масштабированным содержанием мГА
≤200 мГА за 15 минут	4 мГА за 15 минут	12500 мГАмн
≤500 мГА за 1 час	33 мГА за 1 час	3788 мГАмн
≤1000 мГА за 2 часа	113 мГА за 2 часа	2212 мГАмн
≤1500 мГА за 4 часа	144 мГА за 4 часа	2604 мГАмн
≤2000 мГА за 6 часов	154 мГА за 6 часов	3247 мГАмн

Каждая максимальная масштабированная величина была рассчитана путем масштабирования результатов примера 4B для получения наибольшей величины, которая согласуется с соответствующим временным критерием. Например, максимальная масштабированная величина для 15 минут (12500 мГАмн) была рассчитана следующим образом:  $200 \text{ мГА} \times (250 \text{ мГАмн} \pm \pm 4 \text{ мГА})$ , где 250 мГАмн соответствует начальной испытанной дозе. Максимальная масштабированная величина для 2 часов (2212 мГАмн) была рассчитана сходным образом:  $1000 \text{ мГА} \times 250 \text{ мГАмн} \pm 113 \text{ мГА}$

Табл. 5-1 показывает, что максимальная масштабированная доза формы из множества частиц примера 4B, которую следует использовать при изготовлении лекарственной формы по настоящему изобретению, составляет 2212 мГАмн, минимальную из всех рассчитанных максимальных масштабированных доз.

Максимальные масштабированные дозы были рассчитаны также с помощью временных критериев в комбинации с результатами примеров 4A, 4C и 4D тем же способом. Табл. 5-2 приводит максимальные масштабированные дозы для примеров 4A-4D.

Таблица 5-2

## Максимальная масштабированная доза

Пример	Максимальная масштабированная доза формы из множества частиц с замедленным высвобождением
4A	2857 мГА
4B	2212 мГА
4C	6024 мГА
4D	4680 мГА

**Пример 6**

Этот пример иллюстрирует использование весовых критериев в комбинации с результатами теста растворения *in vitro* для создания потре-

бительского дизайна лекарственной формы, приспособленной для животного с данным весом тела. Данные примера 4B использованы для расчета минимального веса тела для каждого весового критерия.

Таблица 6-1

## Максимальная доза для данного веса тела

Весовые критерии	Результаты растворения примера 4B	Максимальная масштабированная мГА доза формы из множества частиц для веса тела 100 кг
≤4 мг/кг за 15 минут	4 мГА за 15 минут	25000 мГАмн
≤10 мг/кг за 1 час	33 мГА за 1 час	7576 мГАмн
≤20 мг/кг за 2 часа	113 мГА за 2 часа	4425 мГАмн
≤30 мг/кг за 4 часа	144 мГА за 4 часа	5208 мГАмн
≤40 мг/кг за 6 часов	154 мГА за 6 часов	6494 мГАмн



Каждая максимальная масштабированная величина была рассчитана путем масштабирования результатов примера 4B до 100 мг веса тела животного, для получения наибольшей величины, которая согласуется с соответствующим весовым критерием. Например, максимальная масштабированная величина для 15 минут (25000 мГАмн) была рассчитана следующим образом  $4 \text{ мг/кг} \times 100 \text{ кг} \times (250 \text{ мГАмн} \pm 4 \text{ мГА})$ , где 250 мГАмн соответствует начальной испытанной дозе. Максимальная масштабированная величина для 2 часов была рассчитана сходным образом  $20 \text{ мг/кг} \times 100 \text{ мг} \times (250 \text{ мГАмн} \pm 113 \text{ мГА})$ .

Табл 6-1 показывает, что максимальная масштабированная доза формы из множества частиц, которую следует использовать при изготовлении лекарственной формы по настоящему изобретению, составляет 4425 мГАмн, минимальную из всех рассчитанных максимальных масштабированных доз.

Таким же образом, что и выше, табл 6-2 приводит рассчитанные максимальные количества формы из множества частиц с замедленным высвобождением для примеров 4A, 4B, 4C и 4D, которые следует использовать для изготовления лекарственной формы по настоящему изобретению для данного веса тела 100 кг.

Таблица 6-2

Максимальная доза, которую можно доставить при данном весе тела

Пример	Максимальная доза формы из множества частиц с замедленным высвобождением при весе тела 100 кг
4A	5714 мГАмн
4B	4425 мГАмн
4C	12048 мГАмн
4D	9360 мГАмн

#### Пример 7

Этот пример иллюстрирует использование весовых критериев в комбинации с результатами теста растворения *in vitro* для определения минимального веса тела животного, при котором должна использоваться лекарственная форма с замедленным высвобождением.

С применением формы из множества частиц примера 4B было изготовлено саше с замедленным высвобождением, содержащее 2000 мГАмн. Минимальный вес тела животного был рассчитан для использования этого саше, согласно каждому весовому критерию.

Таблица 7-1

Минимальные веса тела

Весовые критерии	Результаты теста растворения примера 4B	Минимальный масштабированный вес тела для применения 2000 мГАмн
$\leq 4 \text{ мг/кг}$ за 15 минут	4 мГА за 15 минут	8 кг
$\leq 10 \text{ мг/кг}$ за 1 час	33 мГА за 1 час	26,4 кг
$\leq 20 \text{ мг/кг}$ за 2 часа	113 мГА за 2 часа	45,2 кг
$\leq 30 \text{ мг/кг}$ за 4 часа	144 мГА за 4 часа	38,4 кг
$\leq 40 \text{ мг/кг}$ за 6 часов	154 мГА за 6 часов	30,8 кг

Каждый минимальный масштабированный вес тела рассчитывали, используя данные примера 4B и принимая величину 2000 мГАмн для расчета наименьшего веса, в соответствии с каждым весовым критерием. Например, максимальная масштабированная величина для 15 минут (8 кг) была рассчитана следующим образом  $2000 \text{ мГАмн} \times (4 \text{ мГА}/250 \text{ мГАмн}) \pm (4 \text{ мГА/кг})$ . Максимальная масштабированная величина для 2 часов была рассчитана сходным образом  $2000 \text{ мГАмн} \times (113 \text{ мГА}/250 \text{ мГАмн}) \pm (20 \text{ мГАмн})$ .

Табл 7-1 показывает, что минимальный вес тела, при котором следует использовать саше, со-

держащее 2000 мГАмн примера 4B, составляет 45,2 кг, максимальный из рассчитанных масштабированных весов.

Минимальные масштабированные веса тела рассчитывали также, используя весовые критерии совместно с данными растворения примеров 4A, 4B, 4C и 4D таким же способом, как описано выше. Табл 7-2 приводит минимальные веса тела для общих доз 250 мГАмн и 2000 мГАмн примеров 4A, 4B, 4C и 4D, для создания дозы по настоящему изобретению.

Минимальный вес тела при данной дозе

Пример	Минимальный вес тела для 250 мгА формы из множества частиц с замедленным высвобождением	Минимальный вес тела для 2000 мгА формы из множества частиц с замедленным высвобождением
4А	4,4 кг	35,0 кг
4В	5,7 кг	45,2 кг
4С	2,1 кг	16,6 кг
4D	2,7 кг	21,4 кг

**Пример 8**

Этот пример иллюстрирует способ изготовления резервуарной системы азитромицина из множества частиц с замедленным высвобождением, сдерживаемым мембраной, которая высвобождает азитромицин с различными скоростями, в зависимости от толщины покрытия, создающего препятствие для диффузии. Этот способ включает нанесение барьерного покрытия, препятствующего диффузии, непосредственно на форму азитромицина из множества частиц. Этот пример далее иллюстрирует характер высвобождения путем теста *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Форму из множества частиц, содержащую азитромицин, изготавливали путем загрузки 1000 г азитромицина непосредственно в ротационный гранулятор/машину для нанесения покрытия (гранулятор CF-360 Freund). Затем покрывающую суспензию пластифицированной этилцеллюлозы (Surelease®), разведенной до концентрации твер-

дых веществ 15% распыляли на вращающийся слой частиц азитромицина. Во время нанесения спрея наблюдалась как агломерация частиц азитромицина в более крупные частицы, так и покрытие этих агломератов мембраной, препятствующей диффузии. В некоторых примерах поверх барьерной мембраны наносили в качестве дополнительной защиты водорастворимое покрытие из Opadry® (обычно разведенное для распыления до концентрации твердых веществ 10%).

Полученные окончательно частицы с замедленным высвобождением были испытаны с помощью теста *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанного выше, а результаты представлены в табл. 8-1. Примеры от 8А до 8G удовлетворяют критериям растворения *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением и являются вариантами осуществления с замедленным высвобождением по настоящему изобретению.

Таблица 8-1

№ примера (средний размер частицы, мкм)	Покрытие Surelease® (%)	Q <sub>0,25</sub> мгА	Q <sub>1</sub> мгА	Q <sub>2</sub> мгА	Q <sub>4</sub> мгА	Q <sub>6</sub> мгА	Начальная испытанная доза (мгАмн)
8А (240 мкм)	16,7	-	110	206	216	228	228
8В (240 мкм)	16,6 <sup>1</sup>	-	191	-	196	-	250
	0,5 Opadry®						
8С (280 мкм)	22,7	-	110	141	188	214	226
	1,6 Opadry®						
8D (310 мкм)	27,1	-	104	212	257	265	272
8E (315 мкм)	25,1	-	45	74	116	138	250
8F (335 мкм)	30,9	-	-	45	-	119	180
8G (400 мкм)	35,6	-	-	32	-	77	166
	0,7 Opadry®						

Критерии растворения *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением: Q<sub>0,25</sub> ≤ 200, Q<sub>1</sub> ≤ 500, Q<sub>2</sub> ≤ 1000, Q<sub>4</sub> ≤ 1500, Q<sub>6</sub> ≤ 2000

<sup>1</sup>Примеры 8В, 8С и 8G имели водорастворимое защитное покрытие Opadry® поверх препятствующего диффузии покрытия Surelease®. В случае примера 8В 0,5% покрытия Opadry® было нанесено поверх 16,6% покрытия Surelease®.

**Пример 9**

Этот пример иллюстрирует способ изготовления лекарственной формы азитромицина из множества частиц с замедленным высвобождением,

которая высвобождает азитромицин с различными скоростями, в зависимости от толщины барьерного покрытия, создающего препятствие для диффузии. Этот способ включает (1) изготов-

ление множества ядер азитромицина, не покрытых оболочкой, и (2) нанесение барьерного покрытия, препятствующего диффузии, на ядра. Этот пример далее оценивает профиль высвобождения этой формы.

Содержащие азитромицин ядра, состоящие из частиц, были изготовлены на процессоре с орошаемым слоем и роторной установкой (Glatt GPCG-5, Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ). В емкость ротора первоначально загружали 2500 г азитромицина и связывающий раствор пластифицированной гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry®) (концентрация твердых веществ 10%) распыляли на вращающийся спой по касательной до получения среднего размера гранул прибли-

зительно 250 мкм. Затем на частицы распыляли покрывающую суспензию пластифицированной этилцеллюлозы (Surelease®), разведенную до концентрации твердых веществ 15%. Первая партия частиц была сделана с покрытием, составлявшим 40%. Вторая партия была затем сделана с покрытием, составлявшим 50%.

Полученные гранулы с замедленным высвобождением были испытаны с помощью теста *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением, описанного выше, а результаты были помещены в табл. 9-1. Примеры 9A и 9B являются вариантами осуществления настоящего изобретения с замедленным высвобождением.

Таблица 9-1

№ примера (средний размер частицы, мкм)	Покрытие Surelease®(%)	Q <sub>0,25</sub> мгА	Q <sub>1</sub> мгА	Q <sub>2</sub> мгА	Q <sub>4</sub> мгА	Q <sub>6</sub> мгА	Начальная испытанная доза мгАмн
9A	40	55	221	401	759	826	1000
9B	50	11	43	120	275	382	1000

Критерии растворения *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением:  $Q_{0,25} \leq 200$ ,  $Q_1 \leq 500$ ,  $Q_2 \leq 1000$ ,  $Q_4 \leq 1500$ ,  $Q_6 \leq 2000$ .

#### Пример 10

Этот пример иллюстрирует использование критериев растворения для лекарственных форм с замедленным высвобождением в комбинации с результатами теста растворения *in vitro* для создания лекарственной формы с желаемыми параметрами высвобождения.

Как в примере 5, данные примера 9 использовали в комбинации с временными критериями для расчета максимального масштабированного мгАмн, соответствующего примерам 9A и 9B, которые следует использовать для создания лекарственной формы по настоящему изобретению. Табл. 10-1 приводит максимальные масштабированные дозы для примеров 9A и 9B.

Таблица 10-1

Максимальные масштабированные дозы

Пример	Максимальная масштабированная доза формы из множества частиц с замедленным высвобождением
9A	1976 мгА
9B	5236 мгА

#### Пример 11

Этот пример иллюстрирует использование весовых критериев в комбинации с результатами теста *in vitro* для создания потребительского дизайна лекарственной формы, приспособленной для животного с данным весом.

Данные примеров 9A и 9B использовались, как в примере 6, для расчета максимальной дозы,

которую следует вводить животному весом 100 кг. Табл. 11-1 приводит максимальные количества формы из множества частиц с замедленным высвобождением для примеров 9A и 9B, которые следует использовать при данном весе тела 100 кг, согласно критериям растворения и критериям веса тела, для создания лекарственной формы из множества частиц по настоящему изобретению.

Таблица 11-1

Максимальная доза для данного веса тела

Пример	Максимальная доза лекарственной формы из множества частиц с замедленным высвобождением
Вес тела 100 кг	
9A	3953 мгА
9B	10471 мгА

**Пример 12**

Этот пример иллюстрирует использование весовых критериев в комбинации с результатами теста растворения *in vitro* для определения минимального веса тела животного, при котором

должна использоваться лекарственная форма с замедленным высвобождением

Минимальные веса рассчитывали так же, как в примере 7 Табл. 12-1 приводит минимальный вес тела для 250 мгАмн и 1000 мгАмн общих доз примеров 9А и 9В

Таблица 12-1

Минимальный вес тела для данной дозы

Пример	Минимальный вес тела для 250 мгА формы из множества частиц с замедленным высвобождением	Минимальный вес тела для 1000 мгА формы из множества частиц с замедленным высвобождением
9А	6,3 кг	25,3 мг
9В	2,4 кг	9,6 кг

**Пример 13**

Этот пример иллюстрирует способ изготовления лекарственной формы азитромицина из множества частиц с замедленным высвобождением в форме резервуарной системы с мембраной, изготовленной путем инверсии фаз. Этот процесс включает нанесение непосредственно на содержащие азитромицин частицы мембранного покрытия, изготавливаемого с помощью технологии инверсии фаз. Этот пример далее оценивает профиль высвобождения формы из множества частиц

Форму из множества частиц, содержащую азитромицин, изготавливали путем загрузки 1000 г азитромицина непосредственно в ротационный гранулятор/машину для нанесения покрытия (гранулятор CF-360 Freund). Затем покрывающий рас-

твор, содержащий 7,5% этилцеллюлозы (Dow Ethocel S-10, Dow Chemical, Midland, MI) 2,5% полиэтиленгликоля (PEG 3350), 10% изопропанола, 22% этанола, 54% ацетона и 4% воды, распыляли на вращающийся слой частиц азитромицина. После нанесения покрывающего раствора в количестве 300 г твердого вещества на 1000 г исходной массы получали частицы с замедленным высвобождением среднего размера приблизительно 450 мкм

Полученную форму из множества частиц испытывали с помощью теста *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением. Результаты представлены в табл. 13-1. Пример 13А соответствует критериям растворения *in vitro* и является вариантом осуществления настоящего изобретения с замедленным высвобождением

Таблица 13-1

Пример	% твердого вещества в покрытии	$Q_{0,25}$ мгА	$Q_1$ мгА	$Q_2$ мгА	$Q_4$ мгА	$Q_6$ мгА	Начальная испытанная доза мгАмн
13А	23,1	-	-	160	-	238	капсула 250 мгА

Критерии растворения *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением  $Q_{0,25} \leq 200$ ,  $Q_1 \leq 500$ ,  $Q_2 \leq 1000$ ,  $Q_4 \leq 1500$ ,  $Q_6 \leq 2000$

**Пример 14**

Этот пример иллюстрирует способ изготовления гидрофильных матрикс-таблеток азитромицина с замедленным высвобождением, которые высвобождают азитромицин с различными скоростями, в зависимости от их состава. Этот способ включает (1) смешивание всех компонентов, кроме стеарата магния, (2) просеивание и повторное смешивание тех же компонентов, (3) добавление стеарата магния и перемешивание и (4) прессование конечной смеси в таблетки

При загрузке 150 граммов азитромицин встряхивали в течение приблизительно 15 минут в достаточно большой емкости вместе со всеми

другими компонентами, кроме стеарата магния, используя шейкерную систему Turbula (Базель, Швейцария). Затем смесь пропускали через сито меш 40 и снова встряхивали в течение десяти минут. Затем добавляли стеарат магния и смесь встряхивали в течение пяти минут. Используя пресс Manesty типа F (Manesty Machines, Ливерпуль, Англия), конечную смесь прессовали в таблетки с помощью 13/32-дюймовых стандартных круглых вогнутых (СКВ) штампов для примеров от 14А до 14I, и 3/4-дюймовых стандартных круглых плоских штампов для примеров 14J и 14K. Составы композиций примеров от 14А до 14К представлены в таблице 14-1

Таблица 14-1

Составы гидрофильных матрикс-таблеток с замедленным высвобождением

Пример	% соединения азитромицина	% лактозы	% ГПМЦ <sup>1</sup>	% ПВП <sup>2</sup>	% микрокристаллической целлюлозы	% стеарата магния
14A	54	15	30	-	-	1
14B	54	20	25	-	-	1
14C	54	24,5	20	-	-	1,5
14D	54	29,5	15	-	-	1,5
14E	54	34,5	10	-	-	1,5
14F	70	-	28,5	-	-	1,5
14G	70	-	15	13,5	-	1 5
14H	70	-	20	8,5	-	1,5
14I	70	-	15	-	13,5	1,5
14J	70	-	15	13,5	-	1,5
14K	70	-	15	-	13,5	1,5

<sup>1</sup>ГПМЦ - это гидроксипропилметилцеллюлоза. Все примеры использовали Dow Methocel K4M-CR (Dow Chemical, Midland, MI)

<sup>2</sup>ПВП - это поливинилпирролидон Kollidon 17 (BASF Corp, Parsippany NJ)

<sup>3</sup>Использовали микрокристаллическую целлюлозу Avicel® PH-102 (FMC Corp)

Конечные таблетки с замедленным высвобождением были испытаны с помощью теста *in vitro* для лекарственных форм с замедленным высвобождением, а результаты представлены в табл. 14-2

Примеры от 14A до 14K соответствуют критериям растворения и являются вариантами осуществления настоящего изобретения с замедленным высвобождением

Таблица 14-2

Пример	Q <sub>0,25</sub> мгА	Q <sub>1</sub> мгА	Q <sub>2</sub> мгА	Q <sub>4</sub> мгА	Q <sub>6</sub> мгА	Начальная испытанная доза
8A	-	37	-	69	85	таблетка 250 мгАмн
8B	-	42	-	92	111	таблетка 250 мгАмн
8C	-	-	69	105	124	таблетка 250 мгАмн
8D	-	-	113	158	200	таблетка 250 мгАмн
8E	-	148	175	236	249	таблетка 250 мгАмн
8F	-	-	52	-	94	таблетка 250 мгАмн
8G	-	-	51	-	91	таблетка 250 мгАмн
8H	-	-	167	218	233	таблетка 250 мгАмн
8I	-	-	109	135	150	таблетка 250 мгАмн
8J	80	201	276	413	481	таблетка 100 мгАмн
8K	88	144	183	245	290	таблетка 100 мгАмн

*In vitro* критерии растворения для лекарственных форм с замедленным высвобождением Q<sub>0,25</sub> ≤ 200, Q<sub>1</sub> ≤ 500, Q<sub>2</sub> ≤ 1000, Q<sub>4</sub> ≤ 1500, Q<sub>6</sub> ≤ 2000

#### Пример 15

Этот пример иллюстрирует способ изготовления частиц для использования в получении лекарственных форм с отсроченным высвобождением, изготовленных таким образом, чтобы высвобождать азитромицин преимущественно ниже двенадцатиперстной кишки. Этот способ включает (1) изготовление не покрытых оболочкой ядер частиц азитромицина, (2) нанесение первого покрытия с замедленным высвобождением на эти ядра и (3)

нанесение второго, pH-чувствительного покрытия с отсроченным высвобождением поверх первого покрытия. Этот пример далее иллюстрирует тест *in vitro* для лекарственных форм с отсроченным высвобождением для оценки растворения лекарственной формы и высвобождения азитромицина.

Ядра частиц, содержащие лекарство, были изготовлены на процессоре с орошаемым слоем и роторной установкой (модель GPCG-5). В емкость

ротора первоначально загружали 2500 г азитромицина и связывающий раствор пластифицированной гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry®) (концентрация твердых веществ 10%) распыляли на вращающийся слой по касательной до получения среднего размера гранул приблизительно 250 мкм. Затем на частицы распыляли покрывающую суспензию пластифицированной этилцеллюлозы (Surelease®), разведенную до концентрации твердых веществ 15%. Первая партия частиц была сделана с покрытием, составлявшим 30%. Вторая партия была затем сделана с покрытием, составлявшим 40%. Обе партии частиц покрывали затем покрытием с отсроченным высвобождением на процессоре с орошаемым спреем и роторной установкой (модель Glatt GPCG-1), до тех пор, пока не достигался желаемый уровень покрытия (обозначенный в табл. 15-1 в %). Покрытие с отсроченным высвобождением представляло собой суспензию, содержащую 12,3% сополимеров метакриловой кислоты

(Eudragit® L 30 D-55), 6,2% талька, 1,5% триэтилцитрата и 80% воды. На первую партию, которая была покрыта 40% покрытия Surelease®, наносили 20% покрытия с отсроченным высвобождением. На вторую партию, которая была покрыта 30% покрытия Surelease®, наносили 33,7% покрытия с отсроченным высвобождением. Конечный продукт представлял собой форму из множества частиц с отсроченным высвобождением со средним размером частиц приблизительно 300 мкм.

Результаты растворения in vitro для лекарственных форм с отсроченным высвобождением представлены в табл. 15-1 и включают критерии теста растворения. Пример 15A является сравнительным примером капсулы с немедленным высвобождением, которая находится вне критериев и объема настоящего изобретения. Примеры 15B и 15C представляют собой варианты с отсроченным высвобождением, изготовленные с использованием частиц по этим примерам.

Таблица 15-1

Пример	Состав композиции (%)	Q <sub>0,25</sub> (кислотный этап)	Q <sub>0,5</sub> (буферный этап)	Начальная доза (мг/Амн)
15A	капсула с немедленным высвобождением	81%	98%	250
15B	форма из множества частиц с замедленным + отсроченным высвобождением 43,8% азитромицин 4,4% твердые вещества Opadry® 32,0% твердые вещества Surelease® 12,3% твердые вещества Eudragit® 6,2% тальк 1,5% триэтилцитрат	0,6%	0,7%	250
15C	форма из множества частиц с замедленным + отсроченным высвобождением 42,2% азитромицин 4,2% твердые вещества Opadry® 19,9% твердые вещества Surelease® 20,8% твердые вещества Eudragit® 10,4% тальк 2,5% триэтилцитрат	0,5%	6,2%	250

In vitro критерии растворения для отсроченного высвобождения Q<sub>0,25</sub> ≤ 10%, Q<sub>0,5</sub> ≤ Q<sub>0,25</sub> 10%

#### Пример 16

Этот пример иллюстрирует способ изготовления гидрофильных матрикс-таблеток азитромицина с замедленным высвобождением, которые высвобождают азитромицин с различными скоростями, в зависимости от протяженности площади поверхности, покрытой нерастворимым в воде полимерным барьерным материалом, а также от состава ядра гидрофильных матрикс-таблеток.

Ядра таблеток были изготовлены с помощью встряхивания (система Turbula) в емкости подходящего размера в течение приблизительно 15 минут следующих компонентов: 105 г азитромицина, 15 г гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ,

Dow Methocel® E4M-CR) и 27,75 г микрокристаллической целлюлозы (Avisel PH-102, FMC Corp.). Полученную смесь затем пропускали через сито меш 40 и встряхивали еще десять минут. Затем добавляли 2,25 г стеарата магния и смесь встряхивали еще пять минут. Используя пресс Manesty типа F, конечную смесь прессовали в ядра таблеток с помощью 13/32-дюймовых стандартных круглых вогнутых (СКВ) штампов.

Затем изготавливали нерастворимый полимерный барьерный материал путем загрузки 159 г ГПМЦ (Dow Methocel® K100LV premium CR) в мешалку Hobart. При перемешивании на средней скорости медленно добавляли 27 г касторового

масла и перемешивание продолжали еще 15 минут. Раствор этилцеллюлозы приготавливали в отдельной емкости путем медленного добавления 10 г этилцеллюлозы (Dow Ethocel® S 10) к 190 г этанола при перемешивании. После растворения всей этилцеллюлозы 200 г раствора этилцеллюлозы медленно добавляли в мешалку Hobart и содержимое перемешивали в течение 15 минут. Полученную влажную массу распределяли на поддоне, покрытом полиэтиленом, и высушивали обдувом горячего воздуха при 50°C в течение четырех часов. После высушивания 78 г высушенной массы продавливали через сито меш 25 и собирали в емкость. Затем добавляли в эту емкость стеарат магния (2 г) и коллоидный диоксид кремния (1 г) и встряхивали ее в течение пяти минут.

Используя пресс Manesty типа F и 13/32-дюймовые стандартные круглые вогнутые (СКВ) штампы, полимерный барьерный материал прессовали в различных конфигурациях поверх ядер матрикс-таблеток. При одной конфигурации ядро помещалось в штамп и на его верхушку прессовались различные количества полимерного барьерного материала. Изготовленные таким способом таблетки имели полимерное барьерное покрытие на верхушке ядра матрикс-таблетки. При второй конфигурации различные количества полимерного барьерного материала помещались в пресс-форму под ядро и на верхушку ядра, и эта конструкция прессовалась в таблетки. Изготовленные этим вторым способом таблетки имели полимерное барьерное покрытие как на верхней, так и на нижней поверхности ядра матрикс-таблетки.

При другом способе изготовления гидрофильных матрикс-таблеток с полимерным барьерным покрытием в качестве полимерного барьерного материала использовали адгезивный полимер (Epoxi-Patch, Hysol Corp Olean, NY), который также наносили на различные поверхности ядер матрикс-таблеток. Полимерные барьерные покрытия наносили не только на верхнюю и/или нижнюю поверхность ядра матрикс-таблетки, но также и вокруг боковых поверхностей таблетки.

#### Пример 17

Этот пример иллюстрирует способ изготовления гидрофильных матрикс-таблеток азитромицина с отсроченным высвобождением, которые высвобождают азитромицин преимущественно ниже двенадцатиперстной кишки.

Ядра таблеток были изготовлены с помощью встряхивания (система Turbula) в емкости подходящего размера в течение приблизительно 15 минут следующих компонентов: 105 г азитромицина, 15 г гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ, Dow Methocel® E4M-CR) и 27,75 г микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH-102, FMC Corp). Полученную смесь затем пропускали через сито меш 40 и встряхивали еще десять минут. Затем добавляли 2,25 г стеарата магния и смесь встряхивали еще пять минут. Используя пресс Manesty типа F, конечную смесь прессовали в ядра таблеток с помощью 13/32-дюймовых стандартных круглых вогнутых (СКВ) штампов.

Изготавливали суспензию для получения покрытия с отсроченным высвобождением, содержащую 12,3% сополимеров метакриловой кислоты (Eudragit® L 30 D-55), 6,2% талька, 1,5% триэтил-

цитрата и 80% воды, и наносили ее в виде 10% покрытия, используя НСТ-30 Hi-Coater (Vector-Freund) для распыления раствора на ядра матрикс-таблеток. Поскольку это покрытие растворяется в среде с pH более 5,5, таблетки, приготовленные таким способом, высвобождают азитромицин из ядер гидрофильных матрикс-таблеток ниже желудка, где pH больше 5,5, а сами ядра делают это замедленно, что приводит к доставке азитромицина преимущественно ниже двенадцатиперстной кишки.

#### Пример 18

Этот пример иллюстрирует способ изготовления осмотических таблеток азитромицина с замедленным высвобождением с двуслойным (два отделения) ядром, покрытым полупроницаемой мембраной с каналом, проходящим через ее поверхность. Один слой ядра таблетки имеет осмотически эффективную композицию, содержащую азитромицин, а второй слой ядра таблетки содержит расширяющийся гидрогель.

Материал для первого слоя ядра таблетки изготавливали с помощью смешивания на Turbula в течение приблизительно 15 минут 70 г полиэтиленоксида с молекулярным весом 500000 (Polyox® Coagulant), 23 г хлорида натрия и 5 г гидроксипропилметилцеллюлозы (Dow Methocel® E4M). Содержимое емкости пропускали через сито меш 60 и собирали в емкость для встряхивания. Затем добавляли 2 г стеарата магния и перемешивали на Turbula в течение 5 минут.

Материал для второго слоя ядра таблетки изготавливали с помощью смешивания на Turbula в течение приблизительно 15 минут 50 г азитромицина, 150 г полиэтиленоксида с молекулярным весом 100000 (Polyox® N-20, Union Carbide Corp, Danbury, CT) и 10 г гидроксипропилметилцеллюлозы (Dow Methocel® E4M) в емкости для встряхивания. Содержимое пропускали через сито меш 60 и собирали в емкость для встряхивания. Затем добавляли 4 г стеарата магния и перемешивали на Turbula в течение 5 минут.

Для изготовления двуслойного ядра таблетки использовали пресс Manesty типа F с 13/32-дюймовыми стандартными круглыми вогнутыми (СКВ) штампами. Сначала материал для первого слоя ядра таблетки частично спрессовывали. Затем материал для второго слоя ядра таблетки, содержащий азитромицин, помещали на верхушку первого слоя и доводили прессование до конца для формирования двуслойных ядер таблеток.

Покрывающий раствор изготавливали из 68% метилеппорида, 28,5% метанола, 3,3% ацетата целлюлозы (Eastman CA-398-10) и 1,7% полиэтиленгликоля 3350. Для распыления покрывающего раствора на двуслойные ядра таблеток использовали НСТ-30 Hi-Coater (Vector-Freund). Покрытие наносили в количестве, достаточном для того, чтобы создать вокруг ядра таблетки оболочку толщиной приблизительно 0,006 дюйма. После нанесения покрытия скорость вращения машины снижали и ядра высушивали в течение пяти минут. Это покрытие образует полупроницаемую барьерную оболочку вокруг ядра таблетки, которая является проницаемой для воды и непро-

ничаемой для азитромицина и других наполнителей ядра таблетки

Через покрытие механически просверливали 0,5 мм отверстие для того, чтобы на слой, содержащий азитромицин, могла воздействовать среда применения

#### Пример 19

Этот пример иллюстрирует способ изготовления осмотических таблеток азитромицина с замедленным высвобождением с ядром, содержащим осмотически эффективную композицию, окруженную полупроницаемой мембраной с каналом, проходящим через ее поверхность

Ядра таблеток изготавливали сначала путем смешивания на Turbula в течение приблизительно 10 минут 30 г fumarата азитромицина с 70 г лактозы. Содержимое пропускали через сито меш 40 и собирали в емкость для встряхивания. Затем добавляли 2 г стеарата магния и перемешивали на Turbula в течение 5 минут. Используя пресс Manesty типа F, конечную смесь прессовали в ядра таблеток с помощью 13/32-дюймовых стандартных круглых вогнутых (СКВ) штампов

Покрывающий раствор изготавливали из 68% метилхлорида, 28,5% метанола, 3,3% ацетата целлюлозы (Eastman CA-398-10) и 0,2% полиэтиленгликоля 3350. Для распыления покрывающего раствора на ядра таблеток использовали HCT-30 Hi-Coater (Vector-Freund). Покрытие наносили в количестве, достаточном для того, чтобы создать вокруг ядра таблетки оболочку толщиной приблизительно 0,008 дюйма. После нанесения покрытия скорость вращения машины снижали и ядра высушивали в течение пяти минут. Это покрытие образует полупроницаемую барьерную оболочку вокруг ядра таблетки, которая является проницаемой для воды и непроницаемой для азитромицина и других наполнителей ядра таблетки

Затем через верхушку полупроницаемой оболочки механически просверливали выходные каналы различных диаметров от 0,008 дюйма до 0,020 дюйма, соединяющие окружающую таблетку среду и ядро таблетки, содержащее азитромицин

#### Пример 20

Этот пример иллюстрирует способ изготовления форм из множества частиц для использования в получении лекарственных форм с отсроченным высвобождением, изготовленных таким образом, чтобы высвобождать азитромицин преимущественно ниже двенадцатиперстной кишки. Этот способ включает (1) изготовление не покрытых оболочкой ядер частиц азитромицина, (2) нанесение первого барьерного покрытия, препятствующего диффузии, с замедленным высвобождением на эти ядра и (3) нанесение второго, pH-чувствительного покрытия с отсроченным высвобождением поверх первого покрытия

Ядра частиц, содержащих азитромицин, изготавливали путем смешивания соединения азитромицина с микрокристаллической целлюлозой (Avicel® PH101, FMC Corp., Philadelphia, PA) в относительных количествах 95/5 (вес/вес), формирования из смеси влажной массы на мешалке Hobart водой в количестве приблизительно 27% от веса смеси, экструзии влажной массы через перфорированную пластину (экструдер Luwa EXKS-1,

Fuji Paudal Co., Osaka, Japan), сфероидизации экструдата (Luwa QJ-230 marumerizer, Fuji Paudal Co.) и высушивания полученных ядер, диаметр которых составляет приблизительно 1 мм

Затем для покрывания содержащих азитромицин частиц диффузной барьерной оболочкой использовали донное распыление на машине для нанесения покрытия в орошаемом слое Wurster (Glatt GPCG-1). На ядра частиц распыляли покрывающую суспензию из пластифицированной этилцеллюлозы (Surelease®), разведенную до содержания твердых веществ 15%. Обычно наносили от 5% до 20% барьерного покрытия, препятствующего диффузии. Количество нанесенного барьерного покрытия определяет скорость высвобождения азитромицина из не покрытого оболочкой ядра

И, наконец, для нанесения покрытия с отсроченным высвобождением на частицы, покрытые барьерной оболочкой, препятствующей диффузии, использовали донное распыление на машине для нанесения покрытия в орошаемом слое Wurster (Glatt GPCG-1). Обычно покрытие с отсроченным высвобождением составляет от 25% до 50%, для того, чтобы гарантировать соответствие критерию растворения с отсроченным высвобождением. Покрытие с отсроченным высвобождением представляет собой суспензию, содержащую 12,3% сополимеров метакриловой кислоты (Eudragit® L 30 D-55), 6,2% талька, 1,5% триэтилцитрата и 80% воды

Поскольку покрытие с отсроченным высвобождением растворяется в среде с pH более 5,5, частицы, приготовленные таким способом, высвобождают азитромицин из своих ядер, покрытых барьерной оболочкой, ниже желудка, где pH больше 5,5, а сами ядра частиц делают это замедленно, что приводит к доставке азитромицина преимущественно ниже двенадцатиперстной кишки

#### Пример 21

Этот пример иллюстрирует способ изготовления форм из множества частиц для использования в получении лекарственных форм с отсроченным высвобождением, изготовленных таким образом, чтобы высвобождать азитромицин преимущественно ниже двенадцатиперстной кишки. Этот способ включает (1) изготовление не покрытых оболочкой ядер частиц азитромицина, (2) нанесение защитного покрытия на эти ядра и (3) нанесение второго, pH-чувствительного покрытия с отсроченным высвобождением поверх первого покрытия

Ядра частиц, содержащие лекарство, изготавливали на процессоре с орошаемым слоем и роторной установкой (модель Glatt GPCG-1). В емкость ротора первоначально загружали 400 г азитромицина, и распыляли связывающий раствор, содержащий 5% поли(этилакрилата, метилакрилата) (Eudragit NE-30-D), 5% пластифицированной гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry®) и 90% воды, на вращающийся слой до тех пор, пока средний размер ядра гранулы не составил приблизительно 250 мкм. На том же процессоре с орошаемым слоем и роторной установкой распыляли связывающий раствор, содержащий 5% раствор пластифицированной гидроксипропилметилцеллюлозы (Opadry®) на ядра частиц, не пок-



рытые оболочкой, до тех пор, пока не достигали 10% покрытия. Это промежуточное покрытие усиливает адгезию конечного покрытия с отсроченным высвобождением к ядрам частиц.

Покрытие с отсроченным высвобождением (обычно требуется от 15% до 50%, для того, чтобы гарантировать соответствие критерию растворения с отсроченным высвобождением) наносили с помощью того же процессора с орошаемым слоем, который описан выше. Покрытие с отсроченным высвобождением представляет собой суспензию, содержащую 12,3% сополимеров метакриловой кислоты (Eudragit® L 30 D-55), 6,2% талька, 1,5% триэтилцитрата и 80% воды. Конечный продукт представляет собой форму из множества частиц со средним размером частицы приблизительно 300 мкм.

#### Пример 22

Этот пример иллюстрирует изготовление ядер гранул азитромицина и покрытие их оболочкой с контролируемым высвобождением. Покрытие можно наносить на стандартном оборудовании. Скорость высвобождения лекарства из пок-

рытых оболочкой гранул зависит от количества нанесенного покрытия.

Содержащее лекарство гранулы изготавливали путем смешивания фумарата азитромицина с микрокристаллической целлюлозой (Avice® CL 611 FMC) в относительных количествах 95/5, формирования из смеси влажной массы на мешалке Hobart водой до образования, экструзии влажной массы через перфорированную пластину (экструдер Luwa) и сфероидизации экструдата (сфероидизатор Luwa). Изготовленные таким способом гранулы высушивали и наносили на них покрытие на стендовой машине для нанесения покрытия Aeromatic Strea-1 фирмы Wurster (величина загрузки 100 г). Покрывающий раствор изготавливали путем растворения 36 г ацетата целлюлозы (Eastman CA 398-10), 7,9 г поли(этиленгликоля) (PEG 400) и требуемого количества сорбитола в смеси метилхлорида, метанола и воды (15/10/1), достаточного для получения концентрации полимера приблизительно 2%. Покрытие наносили в орошаемом слое до получения нужной его толщины. Следующие композиции обеспечивают замедленное высвобождение азитромицина.

Количество сорбитола в покрывающем растворе	Толщина покрытия
3 г	0,01 см
3 г	0,02 см
3 г	0,05 см
3 г	0,10 см
6 г	0,01 см
6 г	0,02 см
6 г	0,05 см
6 г	0,10 см
12 г	0,01 см
12 г	0,02 см
12 г	0,05 см
12 г	0,10 см

#### Пример 23

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток, покрытых мембраной, в которой образуются поры при помещении в среду употребления для замедленного высвобождения азитромицина.

Овальной формы таблетки, содержавшие 750 мг фумарата азитромицина, 100 мг сорбитола и 10 мг стеарата магния, изготавливали путем прессования смеси порошков на прессе Carver. Таблетки помещали в лотковую машину для нанесения покрытия и покрывали их раствором полимера, содержащим ацетат целлюлозы (Eastman CA 398-10) и поли(этиленгликоль) (PEG 400) в ацетоне, в который добавляли мельчайшую лактозу до соотношения ацетат целлюлозы/полиэтиленгликоль/лактоза 40/40/20 и общего содержания твердых веществ 50 г/л. Процесс нанесения покрытия продолжали до тех пор, пока таблетки не получали желаемое количество пок-

рытия. Количества покрытия, эквивалентные 10%, 15%, 20%, 25% и 30% веса таблетки, успешно обеспечивали снижение скорости высвобождения азитромицина.

#### Пример 24

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток с перфорированным покрытием из этилцеллюлозы, которые доставляют азитромицин через центральное отверстие.

Таблетки, содержавшие 750 мг фумарата азитромицина, 100 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (Dow Methocel K100LV), изготавливали путем прессования смеси порошков на прессе Carver с использованием стандартной круглой пресс-формы и круглых плоских штампов диаметром 1,3 см. Таблетки помещали в лотковую машину для нанесения покрытия и покрывали их раствором, содержащим 10% этилцеллюлозы (Dow EC S-10) в ацетоне и этаноле, до тех пор, пока величина покрытия не достигала 20% от веса

таблетки. Покрытые оболочкой таблетки удаляли из машины и высушивали при 50°C в течение ночи. Затем через центр каждой таблетки просверливали 2 мм отверстие, чтобы создать лекарственную форму с замедленным высвобождением.

#### Пример 25

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток с перфорированным покрытием из этилцеллюлозы, которые доставляют азитромицин через центральное отверстие.

Таблетки, содержавшие 750 мг фумарата азитромицина, 100 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (Dow Methocel K100LV), изготавливали путем прессования смеси порошков на прессе Carver с использованием стандартной круглой пресс-формы и круглых плоских штампов диаметром 1,3 см. Таблетки помещали в потковую машину для нанесения покрытия и покрывали их раствором, содержащим 10% ацетата целлюлозы (Eastman 398-10) в ацетоне, до тех пор, пока величина покрытия не достигала 20% от веса таблетки. Покрытые оболочкой таблетки удаляли из машины и высушивали при 50°C в течение ночи. Затем через центр каждой таблетки просверливали 2 мм отверстие, чтобы создать лекарственную форму с замедленным высвобождением.

#### Пример 26

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток с перфорированным сополимерным покрытием из этиленвинилацетата, которые доставляют азитромицин через центральное отверстие.

Таблетки, содержавшие 750 мг фумарата азитромицина, 100 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (Dow Methocel K100LV), изготавливали путем прессования смеси порошков на прессе

Carver с использованием стандартной круглой пресс-формы и круглых плоских штампов диаметром 1,3 см. На таблетки наносили покрытие путем погружения их в раствор, содержащий 10% этиленвинилацетата (Aldrich Chemical Co) в метилэтилпирролидоне. Покрытые оболочкой таблетки затем высушивали при 50°C в течение ночи. Затем через центр каждой таблетки просверливали 2 мм отверстие, чтобы создать лекарственную форму с замедленным высвобождением.

#### Пример 27

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток с перфорированным покрытием, которые используют геометрический подход для линеаризации высвобождения азитромицина.

Таблетки изготавливали как в примере 26, за исключением того, что использовались конические штампы для получения возрастающей толщины таблетки от центра кнаружи под углом 30°. Эти таблетки полностью покрывали путем погружения их в 20% раствор ацетата целлюлозы (Eastman CA 398-10) в ацетоне. Таблетки высушивали на воздухе, а затем при температуре 50°C в течение ночи. Как и прежде, через центр каждой таблетки просверливали 1 мм отверстие, чтобы создать лекарственную форму с замедленным высвобождением.

#### Пример 28

Этот пример иллюстрирует изготовление полусферических гранул, имеющих отверстие в центре плоской поверхности.

Дигидрат азитромицина и порошок полиэтилена (PEP-315, Union Carbide) каждый перед использованием пропускали через сито меш 60. Были изготовлены следующие смеси

Азитромицин	Полиэтилен
3 г	7 г
4 г	6 г
5 г	5 г
6 г	4 г
7 г	3 г

Каждую смесь изготавливали путем смешивания порошков в течение 5 минут на мешалке Turbula. Аликвоты каждой смеси затем помещали в металлическую форму в виде полого цилиндра с круглым дном. Радиус кривизны дна формы был равен таковому цилиндрической секции (форма была разделена на две половины по оси цилиндра для того, чтобы можно было удалять содержимое). Для получения разных доз использовали формы двух размеров: в форму с радиусом 0,5 см загружали 280 мг смеси, получая гранулы, содержавшие 78, 104, 130, 156 и 182 мг лекарства, для смесей, описанных выше. В форму с радиусом 1 см загружали 2100 мг смеси, получая гранулы, содержавшие 630, 840, 1050, 1260 и 1470 мг лекарства, для смесей, описанных выше. Загруженную форму помещали в печь при температуре 150°C на 30 минут. После нагревания смеси прессовали в форме путем погружения в нее плотно прилегающего металлического плунжера. Плун-

жер удаляли и форму оставляли охлаждаться в течение 20 минут при комнатной температуре. Форму разъединяли и удаляли содержащее лекарство полусферические гранулы, после чего обрезами скальпелем неровности краев. Полусферические гранулы помещали на поддон плоскими поверхностями вниз и покрывали расплавленным парафином. Полученный блок парафина удаляли и разрезали на секции, содержавшие по одной грануле. Обнаженную поверхность каждой гранулы дополнительно покрывали расплавленным парафином. После отвердевания парафина в центре плоской поверхности полусферы через покрытие просверливали отверстие. Полученные полусферические гранулы демонстрировали замедленное высвобождение азитромицина. Эти гранулы можно использовать самостоятельно или помещать несколько гранул в желатиновые капсулы для создания более высоких унифицированных доз для введения людям или животным. Четыре

гранулы диаметром 1 см по этому примеру, содержащие 1470 мг азитромицина каждая, помещают в капсулу с внутренним диаметром 2 см и длиной 4 см, чтобы одна капсула содержала 5680 мг азитромицина

#### Пример 29

Этот пример иллюстрирует изготовление цилиндрических таблеток или болюсов, покрытых

оболочкой, которые доставляют азитромицин через прорезы на периферии оболочки

Смесь азитромицина изготавливали с 10% ГПМЦ и 2% стеарата магния и прессовали в формах в цилиндры с диаметром 1 см и 2 см. Длина цилиндров зависела от количества загружавшейся в форму смеси, как показано в таблице ниже

Диаметр (см)	Количество смеси (г)	Количество азитромицина (мг)	Длина (см)
1	1	880	1,3 (прибл.)
1	2	1760	2,6
1	3	2640	3,9
2	3	2640	0,84
2	6	5280	1,7
2	12	10560	3,4

Полученные этим способом цилиндры тщательно покрывали этилцеллюлозой (Dow EC S-100) путем погружения в 20% раствор этилцеллюлозы в ацетоне и высушивали при 50°C в течение ночи. Затем для нанесения вдоль периферии каждого цилиндра четырех равных по длине продольных прорезей приблизительно 0,5 мм шириной использовали острое лезвие, для получения лекарственной формы с замедленным высвобождением. Эти более крупные лекарственные формы особенно пригодны для лечения животных, особенно, жвачных, которые могут задерживать лекарственные формы в рубце в течение длительного времени

#### Пример 30

Этот пример иллюстрирует изготовление системы доставки, состоящей из капсулы с пористой гидрофобной мембраной, у которой имеется осмотическое выталкивающее отделение, благодаря которому поршень действует в любой композиции азитромицина

Капсула с пористой гидрофобной мембраной изготавливается следующим образом

Сначала глюкозу смалывают до размера частиц 230 меш. Смолотую глюкозу (15 г) затем смешивают с поли(D,L-лактоидом) (35 г, средний молекулярный вес 200000), а смесь перемешивают и смалывают. Навеску (1,15 г) полученных частиц затем помещают в разборную форму, где частицы прессуют в виде мембранных гильз с открытым концом. Длина этих мембранных гильз составляет 2,6 см, внутренний диаметр - 0,457 см и толщина стенки - 0,06-0,08 см. Мембранные гильзы помещают в воду при 37°C на 14 дней. Воду меняют через 3, 7 и 10 дней. Мембранные гильзы затем очищают 70% этанола/30% воды, затем водой и высушивают в вакууме

Затем хлорид натрия смалывают до размера частиц 230 меш. К смолотому хлориду натрия (6 г) добавляют натрийкарбоксиметилцеллюлозу (4 г) и смесь перемешивают до получения однородной осмотически эффективной композиции. Эту композицию прессуют в осмотически активные таблетки давлением 1000 фунтов для получения 100 мг цилиндрических таблеток с одним плоским

и одним выпуклым концом, диаметром приблизительно 0,457 см для соответствия внутренней форме мембранной гильзы

Нейтральный расширитель или поршень формируют путем комбинирования ультратина (0,5 г) и винатина (0,5 г) и помещения смеси в разборную форму для получения поршня, соответствующего мембранной гильзе

Таблетку с хлоридом натрия помещают в капсулу с гидрофобной мембраной. Поршень вставляют в капсулу на верхушку таблетки с хлоридом натрия. Освобождаемую композицию азитромицина (такую как суспензия азитромицина в поли(этиленгликоле) или другом суспендирующем агенте) затем наслаивают на верхушку поршня. Наконец, устройство запечатывают колпачком, который снабжен отверстием для выхода лекарства. При помещении в водную среду устройство впитывает воду путем осмоса. Это осмотическое пропитывание выталкивает поршень, который, в свою очередь, воздействует на композицию азитромицина, выталкивая ее через отверстие в колпачке с контролируемой скоростью

#### Пример 31

Этот пример иллюстрирует изготовление таблетки с pH-зависимой оболочкой из фталата ацетата целлюлозы

Ядра таблеток азитромицина изготавливали согласно формуле, описанной в табл. 31-1. Ядра таблеток изготавливали путем влажного гранулирования всех ингредиентов таблеток (кроме стеарата магния/лаурилсульфата натрия). Высушенные гранулы смешивали со смазывающей смесью стеарата магния/лаурилсульфата натрия, а затем прессовали их на прессе для таблетирования. Ядра таблеток затем покрывали оболочкой путем распыления раствора фталата ацетата целлюлозы (ФАЦ) в ацетоне на машине для нанесения покрытия распылением HCT-60 Hi-Coater® (Freund Ind. Corp., Токио). ФАЦ пластифицировали 25% (по весу) диэтилфталата (ДФ). На таблетки распыляли количество ФАЦ, достаточное для того, чтобы получить вес конечного полимерного покрытия, составляющий после высушивания 20% от веса гранулы таблетки без оболочки

Состав ядра таблетки азитромицина

Компонент	Вес (мг на таблетку)
Дигидрат азитромицина*	524,10
Прежелатинизированный крахмал**	54,00
Безводный двуосновной фосфат кальция	277,68
Натрий-кроскармеллоза #	18,00
Стеарат магния/лаурилсульфат натрия (90/10)	26,22
Всего	900

\* на основе теоретической мощности 95,4%

\*\* крахмал 1500

# Ac-Di-Sol (FMC Corp.)

#### Пример 32

Этот пример иллюстрирует изготовление таблетки с pH-зависимой оболочкой из ФАЦ и барьерным покрытием

Таблетки азитромицина изготавливали, как описано в примере 31. На таблетки наносили покрытие распылением раствора гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC, Colocron, Inc.) в воде с помощью HCT-60 Hi-Coater. Этим способом на таблетки было нанесено 5% (вес), относительно начального веса таблетки, барьерное покрытие из гидроксипропилметилцеллюлозы. Затем на таблетки распылением наносили еще одно покрытие из фталата ацетата целлюлозы (ФАЦ) и пластификатора ДЭФ (как описано в примере 31), с помощью HCT-60 Hi-Coater. На таблетки распыляли количество ФАЦ, достаточное для того, чтобы получить вес конечного полимерного покрытия, составляющий после высушивания 20% от веса таблетки без оболочки. Покрытие из ГПМЦ служит барьером между азитромицином и pH-чувствительной оболочкой из ФАЦ. Эта барьерная оболочка предупреждает преждевременное растворение (или ослабление) оболочки из ФАЦ, напри-

мер, при низких значениях pH в желудке, которое потенциально может быть вызвано локально высокими значениями pH внутри таблетки вследствие присутствия азитромицина

#### Пример 33

Этот пример иллюстрирует изготовление таблетки с pH-зависимой оболочкой и покрытием из акриловой смолы

Таблетки азитромицина изготавливали, как описано в примере 31. На таблетки наносили покрытие распылением акриловой смолы с помощью машины для нанесения покрытия HCT-60 Hi-Coater® (Freund Ind. Corp., Токио). Эта смола состояла из смеси 1:1 (вес/вес) Eudragit-L® и Eudragit-S®, которые представляют собой сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, продаваемые компанией Rohm Pharma Corporation (Дармштадт, Германия). Состав распыляемого покрывающего раствора приводится в табл. 33-1. Первый слой покрывающего состава Eudragit-L/S распыляли на таблетки с помощью Hi-Coater, а затем распыляли композицию Покрывающего Слоя. Общий вес нанесенного полимерного покрытия составлял 15% от веса гранулы таблетки без оболочки.

Таблица 33-1

Состав распыляемого покрытия Eudragit® для таблеток

Первый Слой	Части по весу
1:1 Eudragit-L/S 12,5% раствор	2000
Дибутилфталат	25
Тальк	50
Изопропиловый спирт/ацетон	до 4000
Покрывающий Слой (окрашенный)	Части по весу
1:1 Eudragit-L/S 12,5% раствор	1200
Тальк	140
Стеарат магния	40
Диоксид титана	50
Пигмент	50
ПЭГ-6000	20
Вода	40
Изопропиловый спирт/ацетон	до 3000

**Пример 34**

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток с pH-зависимой оболочкой из акриловой смолы и барьерным покрытием

Таблетки азитромицина изготавливали, как описано в примере 31. На таблетки затем наносили покрытие распылением раствора гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC, Colorcon, Inc.) в воде с помощью HCT-60 Hi-Coater. Этим способом на таблетки было нанесено 5% (вес), относительно начального веса таблетки, барьерное покрытие из гидроксипропилметилцеллюлозы. На таблетки наносили покрытие распылением акриловой смолы с помощью машины для нанесения покрытия HCT-60 Hi-Coater® (Freund Industries Corp., Токио). Эта смола состояла из смеси 1:1 (вес/вес) Eudragit-L® и Eudragit-S®, которые представляют собой сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, продаваемые компанией Rohm Pharma Corporation (Дармштадт, Германия). Состав распыляемого покрывающего раствора приводится в табл. 33-1. Первый Слой покрывающего состава Eudragit-L/S распыляли на таблетки с помощью Hi-Coater, а затем распыляли композицию Покрывающего Слоя. Общий вес нанесенного полимерного покрытия составлял 15% от веса гранулы таблетки без оболочки. Покрытие из ГПМЦ служит барьером между азитромицином и pH-чувствительной оболочкой из акриловой смолы. Эта барьерная оболочка предупреждает преждевременное растворение (или ослабление) оболочки из акриловой смолы, например, при низких значениях pH в желудке, которое потенциально может быть вызвано локально высокими значениями pH внутри таблетки вследствие присутствия азитромицина.

**Пример 35**

Этот пример иллюстрирует изготовление таблеток азитромицина с двойным покрытием с отсроченным высвобождением.

Таблетки азитромицина изготавливали, как описано в примере 31. На таблетки затем наносили покрытие распылением водной смеси этилцеллюлозы (ЭЦ) (Surelease, Colorcon Inc.) и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) (Opadry®, Colorcon Inc.)

в соотношении 70/30, с помощью HCT-60 Hi-Coater®. Этим способом на таблетки наносили покрытие ЭЦ/ГПМЦ в количестве 5% от начального веса таблетки. На таблетки наносили покрытие распылением акриловой смолы с помощью машины для нанесения покрытия HCT-60 Hi-Coater® (Freund Industries Corp., Токио). Эта смола состояла из смеси 1:1 (вес/вес) Eudragit-L® и Eudragit-S®, которые представляют собой сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, продаваемые компанией Rohm Pharma Corporation (Дармштадт, Германия). Состав распыляемого покрывающего раствора приводится в табл. 33-1. Первый Слой покрывающего состава Eudragit-L/S распыляли на таблетки с помощью Hi-Coater, а затем распыляли композицию Покрывающего Слоя. Общий вес нанесенного полимерного покрытия из акриловой смолы составлял 10% от веса гранулы таблетки без оболочки.

**Пример 36**

Этот пример иллюстрирует изготовление гранул с pH-зависимой оболочкой.

Гранулы азитромицина изготавливали следующим образом. Азитромицин, микрокристаллическую целлюлозу и воду (согласно составу табл. 36-1) смешивали в мешалке Hobart до получения пасты. Пасту пропускали через экструдер до получения нитей, затем подвергали сфероидизации, используя экструдер/сфероидизатор Fuji Paudal, до получения мелких гранул (диаметром приблизительно 1 мм), которые затем сушили. Эти гранулы впоследствии покрывали акриловой смолой с распылением на процессоре с орошаемым слоем Glatt GPCG-1. Эта смола состояла из смеси 1:1 (вес/вес) Eudragit-L® и Eudragit-S®, которые представляют собой сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, продаваемые компанией Rohm Pharma Corporation (Дармштадт, Германия). Состав распыляемого покрывающего раствора приводится в табл. 33-1. Первый Слой покрывающего состава Eudragit-L/S распыляли на гранулы с помощью процессора с орошаемым слоем, а затем распыляли композицию Покрывающего Слоя. Общий вес нанесенного полимерного покрытия составлял 10% от веса слоя гранул без оболочки.

Таблица 36-1

Состав гранул азитромицина примера 36

Компонент	мг/г
Дигидрат азитромицина*	951,61
Микрокристаллическая целлюлоза**	48,39
Вода #	270,00
Всего	1000,00

\*Объемная мощность 93,0%

\*\*Avice PH101

# испаряется из конечной лекарственной формы практически полностью

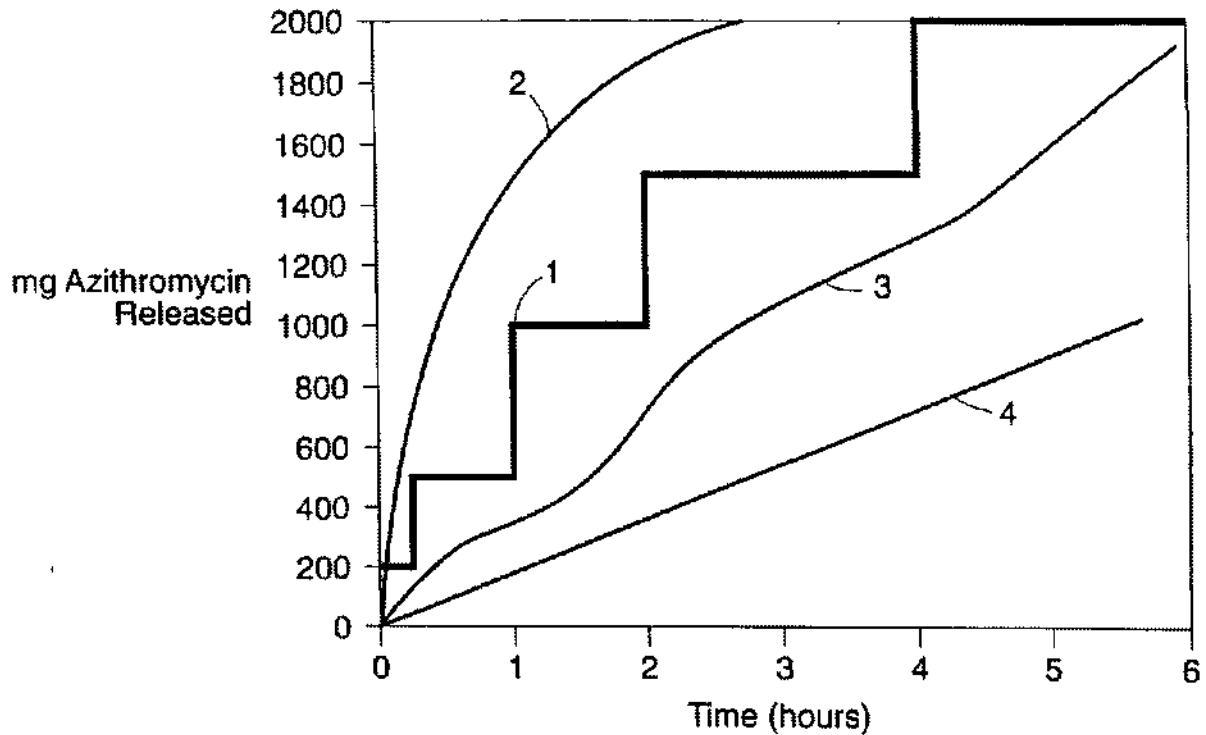
**Пример 37**

Этот пример иллюстрирует изготовление гранул с pH-зависимой оболочкой и барьерным покрытием из ГПМЦ.

Гранулы из азитромицина и микрокристаллической целлюлозы изготавливали как в примере 36. Эти гранулы покрывали водным раствором ГПМЦ (Opadry®, Colorcon Inc.) на процессоре с

орошаемым слоем Glatt GPCG-1. Конечное сухое барьерное покрытие из ГПМЦ составляет 5% от веса гранул без оболочки. Гранулы азитромицина, покрытые ГПМЦ, затем покрывали 25% (по весу) акриловой смолой, как описано в примере 36. Внутренне покрытие из ГПМЦ служит барьером между азитромицином и pH-чувствительным пок-

рытием из акриловой смолы. Эта барьерная оболочка предупреждает преждевременное растворение (или ослабление) оболочки из акриловой смолы, например, при низких значениях pH в желудке, которое потенциально может быть вызвано локально высокими значениями pH внутри таблетки вследствие присутствия азитромицина.



Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03