



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56143 (13) C2
(51) 7 A61K9/28,31/435,9/20МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) РАЗОВА ДОЗОВАНА ТВЕРДА ФОРМА РАПАМІЦИНУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ
(ВАРІАНТИ) ТА СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

1

(21) 98031295
(22) 13 03 1998
(24) 15 05 2003
(31) 08/815,015
(32) 14 03 1997
(33) US
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р
(72) Арвіндер Сінгх Нагі, US
(73) УАЙТ, US
(56) US A 5932243 23 08 94
EP A 0525960 03 02 94
US A 5932243 03 08 99
EP A 0868911 07 10 98
(57) 1 Разова дозована тверда форма рапаміцину, що містить серцевину та цукрове зовнішнє покриття, причому цукрове зовнішнє покриття містить
а) рапаміцин,
б) один або більше засобів, що модифікують поверхню, та
в) один або більше цукрів
2 Разова дозована форма згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що додатково містить одну або більше зв'язувальних речовин
3 Разова дозована тверда форма рапаміцину, що містить серцевину та цукрове зовнішнє покриття, причому цукрове зовнішнє покриття містить
а) рапаміцин в кількості, приблизно, 0,05 - 20 мг,
б) Pluronic F68 в кількості, приблизно, 0,008 - 10 мг, та
в) сахарозу в кількості до 99 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового зовнішнього покриття
4 Дозована форма згідно з п. 3, яка відрізняється тим, що сахароза міститься в кількості, приблизно, 40 - 99 % за вагою від ваги цукрового зовнішнього покриття
5 Разова дозована тверда форма рапаміцину, що містить серцевину та цукрове зовнішнє покриття, причому цукрове зовнішнє покриття містить
а) рапаміцин в кількості, приблизно, 0,05 - 20 мг,
б) Pluronic F68 в кількості, приблизно, 0,008 - 10 мг,
в) повідон в інтервалі, приблизно, 0,2 - 1,0 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового зовнішнього покриття,

2

г) мікрокристалічну целюлозу в кількості, приблизно, 0,1 - 3% за вагою в розрахунку на вагу цукрового зовнішнього покриття,
д) сахарозу в інтервалі, приблизно, 35 - 99 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття
6 Дозована форма згідно з п. 5, яка відрізняється тим, що Pluronic F68 міститься в кількості, приблизно, 0,25 - 10 мг
7 Дозована форма згідно з п. 6, яка відрізняється тим, що повідон міститься в кількості 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового покриття
8 Дозована форма згідно з п. 7, яка відрізняється тим, що мікрокристалічна целюлоза складає біля 1 % за вагою від ваги цукрового покриття
9 Дозована форма згідно з п. 5, яка відрізняється тим, що
а) рапаміцин міститься в кількості біля 1 мг,
б) Pluronic F68 міститься в кількості біля 0,5 мг,
в) повідон міститься в кількості біля 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,
г) мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості біля 1 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,
д) сахароза міститься в кількості, приблизно, 95 - 99 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття
10 Дозована форма згідно з п. 5, яка відрізняється тим, що
а) рапаміцин міститься в кількості біля 0,5 мг,
б) Pluronic F68 міститься в кількості біля 0,25 мг,
в) повідон міститься в кількості біля 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,
г) мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості біля 1 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,
д) вміст сахарози складає величину в інтервалі, приблизно, 96 - 99 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття
11 Дозована форма згідно з п. 5, яка відрізняється тим, що
а) рапаміцин міститься в кількості біля 3 мг,
б) Pluronic F68 міститься в кількості біля 1,5 мг,

(13) C2

(11) 56143

(19) UA

в) повідон міститься в кількості біля 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,

г) мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості біля 1 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття, та

д) кількість сахарози складає величину в інтервалі, приблизно, 90 – 96 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття

12 Дозована форма згідно з п 5, яка **відрізняється** тим, що

а) рапаміцин міститься в кількості біля 5 мг,

б) Pluronic F68 міститься в кількості біля 2,5 мг,

в) повідон міститься в кількості біля 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,

г) мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості біля 1 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття, та

д) кількість сахарози складає величину в інтервалі, приблизно, 80 – 96 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття

13 Дозована форма згідно з п 5, яка **відрізняється** тим, що

а) рапаміцин міститься в кількості біля 7,5 мг,

б) Pluronic F68 міститься в кількості біля 3,75 мг,

в) повідон міститься в кількості біля 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,

г) мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості біля 1 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття, та

д) сахароза міститься в кількості, приблизно, 75 – 90 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття

14 Дозована форма згідно з п 5, яка **відрізняється** тим, що

а) рапаміцин міститься в кількості біля 10 мг,

б) Pluronic F68 міститься в кількості біля 5 мг,

в) повідон міститься в кількості біля 0,5 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття,

г) мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості біля 1 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття, та

д) сахароза міститься в кількості, приблизно, 65 – 90 % за вагою в розрахунку на вагу цукрового захисного покриття

15 Спосіб отримання оральної дозованої таблетки рапаміцину, що полягає в приготуванні цукрового захисного покриття з використанням таких стадій

а) приготування рапаміцинової дисперсії в одному або більше засобах, що модифікують поверхню,

б) додавання одного або більше цукрів до дисперсії та її перемішування до розчинення,

в) введення до суміші води та перемішування суміші до розчинення, та напilenня захисного покриття на серцевину з подальшим висушуванням до розпилення на серцевині бажаної кількості рапаміцину

16 Спосіб згідно з п 15, який **відрізняється** тим, що додатково включає додавання однієї або більше зв'язувальних речовин до дисперсії до або після додавання в дисперсію цукру

17 Спосіб згідно з п 16, який **відрізняється** тим, що засіб, який модифікує поверхню, є Pluronic F68

18 Спосіб згідно з п 17, який **відрізняється** тим, що співвідношення між рапаміцином та Pluronic F68 становить від, приблизно, 2:1 до, приблизно, 6:1 за вагою

19 Спосіб згідно з п 18, який **відрізняється** тим, що співвідношення між рапаміцином та Pluronic F68 становить близько 2:1 за вагою

20 Спосіб згідно з п 19, який **відрізняється** тим, що цукор є сахарозою

21 Спосіб згідно з п 20, який **відрізняється** тим, що зв'язувальна речовина є повідоном та мікрокристалічною целюлозою

22 Спосіб згідно з п 21, який **відрізняється** тим, що кількість сахарози становить, приблизно, 35 – 99 % за вагою в розрахунку на вагу висушеного захисного покриття

23 Спосіб згідно з п 22, який **відрізняється** тим, що кількість повідону становить, приблизно, 0,2 – 1 % за вагою в розрахунку на вагу висушеного захисного покриття

24 Спосіб згідно з п 23, який **відрізняється** тим, що кількість мікрокристалічної целюлози становить, приблизно, 0,1 – 3 % за вагою в розрахунку на вагу сухого захисного покриття

Даний винахід стосується композицій, які містять рапаміцин або фармацевтичне придатні солі рапаміцину, призначених для перорального застосування з метою індукування імуносупресії та лікування відторгнення трансплантата, гомологічної хвороби (реакції "хазяїн проти трансплантата"), аутоімунної хвороби, захворювань, що пов'язані із запаленням, солідних пухлин, грибкових інфекцій, Т-клітинного лейкозу/лімфом дорослих особин та гіперпроліферативних судинних порушень

Попередній рівень техніки

Рапаміцин являє собою макролідний антибіо-

тик який виробляється *Streptomyces hygroscopicus*, що спочатку був відкритий як протигрибковий засіб. Ця речовина негативно впливає на ріст таких грибків як *Candida albicans* та *Microsporium gypseum* рапаміцин його одержання й антибіотична активність розкриті в патенті США № 3929992, виданому 30 грудня 1975 на ім'я Surendra Sehgal та ін. У 1977, Martel R R та ін. у *Canadian Journal of Physiological Pharmacology* 55, 48-51 (1977) повідомляли про імуносупресивні властивості рапаміцину по відношенню до експериментальному алергічному енцефаліту та ад'ювантному артриту. У

1989 р. Calne R. V. з співробітниками у журналі *Lancet*, 1989, № 2, С 227 та Morris R. E. і Meiser B. M. у *Medicinal Science Research*, 1989, № 17, С 809-10, незалежно один від одного повідомили про ефективність рапаміцину в інгібуванні відторгнення *in vivo* алогенної трансплантації. З'явилися численні статті, що описували імуносупресивні властивості та властивості рапаміцину інгібувати відторгнення, і були розпочаті клінічні дослідження із застосуванням рапаміцину в інгібуванні відторгнення трансплантата у людей.

Було показано, що рапаміцин як такий (патент США 4835171), або в комбінації з піцибанілом (патент США 4401653) має протипухлинну активність. R. Martel із співр. (*Can J Physiol Pharmacol* 55, 48 (1977)) показав, що рапаміцин має ефективність в експериментальній моделі алергічного енцефаломієліту, моделі розсіяного склерозу, у моделі ад'ювантного артриту, моделі ревматоїдного артриту, а також ефективно інгібує утворення IgE-подібних антитіл.

Імуносупресивні ефекти рапаміцину були описані в FASEB 3, 3411 (1989). Було також показано, що циклоспорин А та FK-506, інші макроциклічні молекули, також є ефективними імуносупресивними засобами, та, в зв'язку з цим, можуть застосовуватися для профілактики відторгнення трансплантата (FASEB 3, 3411 (1989), FASEB 3, 5250 (1989) R. V. Calne із співр., *Lancet* 1183(1978)).

Було показано, що рапаміцин інгібує відторгнення трансплантата у ссавців (патент США 5100899). Було також встановлено, що рапаміцин його похідні та проліки є цінними засобами при лікуванні легеневого запалення (патент США 5080899), системного червоного вовчка (патент США 5078899), таких алергічних шкірних ушкоджень як псоріаз (патент США 5286730), алергічних порушень кишечника (патент США 5286731), запалення очей (патент США 5387589), периферативних судинних порушень таких як рестеноз (патент США 5512781 та 5288711), карцином (патент США 5206018 і 4885171), а також кардіологічних запальних захворювань (патент США 5496832), а також у профілактиці початку інсулінозалежного цукрового діабету (патент США 5321009). Крім того, було також показано, що рапаміцин є цінним засобом в лікуванні Т-клітинної лейкоїдії/лімфоми (заявка на Європейський патент 525960 А1) і в лікуванні запалення очей (патент США 5387589).

У зв'язку з поганою розчинністю в маслі та воді, лише декілька рецептур рапаміцину виявилися задовільними. У патентах США 5516770 і 5530006 розкриваються рецептури для внутрішньовенного застосування, а в патентах США 5536729 і 5559121 описуються рідкі оральні рапаміцинові рецептури.

Було встановлено, що моно- і діацильовані похідні рапаміцину (етерифіковані в положеннях 28 і 45) є корисними речовинами в якості протигрибкових засобів (патент США 4316885), і вони використовуються для одержання водорозчинних проліків рапаміцину (патент США 4650803). Нещодавно правило нумерації для рапаміцину було змінено, у відповідності до цього, згідно з номенклатурою *Chemical Abstracts*, позиціями складное-

фірної етерифікації тепер є положення 31 і 42. В патенті США 5118678 описуються карбамати рапаміцину, що знаходять застосування як імуносупресивні, протизапальні, протигрибкові і протипухлинні засоби. В патенті США 5100883 описуються фторовані складні ефіри рапаміцину. У патенті США 5118677 розкриваються амідні складні ефіри рапаміцину. У патенті США 5130307 розкриваються аміноефіри рапаміцину. У патенті США 5117203 описуються сульфонати і сульфамати рапаміцину. У патенті США 5194447 розкриваються сульфонілкарбамати рапаміцину.

Основним імуносупресивним засобом, що використовується зараз для інгібування відторгнення алотрансплантата органа є SANDIMMUNE (циклоспорин). Циклоспорин представляє собою циклічний поліпептид, що складається з 11 амінокислот. Рецептатура SANDIMMUNE (IV) для внутрішньовенної ін'єкції являє собою у розрахунку на мл 50мг циклоспорину 650мг Cremophor® EL і спирт Ph. Helv. (32,9% об.), що містяться в стерильній ампулі (в атмосфері азоту). Для застосування такої суміші її розбавляють перед використанням 0,9% хлоридом натрію для ін'єкцій або 5% декстрозою для ін'єкцій (*Physicians' Desk Reference*, 45-е вид., 1991, С 1962-64, Medical Economics Company, Inc.). Макролідна молекула, означена як FK506, що має деяку структурну подібність до рапаміцину, також проходить у даний час клінічні дослідження на інгібування відторгнення алотрансплантата у людей. FK506 виділено з *Streptomyces tsukubaensis* і описано у патенті США № 4894366, виданому 16 січня 1990 р. на ім'я Okuhara із співр. R. Venkataraman із співр. у *Transplantation Proceed.*, 22, № 1, Suppl. 1, С 52-56 (лютий 1990) повідомив, що рецептатуру FK506 для внутрішньовенних ін'єкцій готують у вигляді 10мг/мл розчину FK506 у поліоксетилованому касторовому маслі (HCO-60, поверхнево-активний засіб) і спирті. Такий внутрішньовенний препарат слід розбавляти фізіологічним розчином або декстрозою і застосовувати шляхом вливання протягом 1-2 годин.

У *Physicians' Desk Reference* (45-е вид., 1991, С 2119, Medical Economics Company, Inc.) вказується, що SANDIMMUNE (циклоспорин) випускається в капсулах з концентрацією 25мг і 100мг, а також у вигляді розчину для перорального застосування в 50мл флаконах. 25мг капсули містять 25мг циклоспорину USP і спирт, причому USP дегидратується максимум на 12,7% за об'ємом 100мг капсули містять циклоспорин, USP у кількості 100мг і спирт, причому USP дегидратується максимум на 12,7% за об'ємом. Неактивними інгредієнтами в капсулах для перорального застосування можуть слугувати кукурудзяна олія, желатина, гліцерин, Labrafil M 2125 CS (поліоксетильовані глікозильовані гліцериди), червоний оксид заліза, діоксид титану та інші інгредієнти.

Розчин для перорального застосування випускається в 50мг флаконах, що містять циклоспорин USP 100мг та Ph. Helv. спирт у кількості до 125% об., розчинений в оливковій олії, Ph. Helv./Labrafil M 1944 CS (поліоксетильовані олеїнові гліцериди) зв'язувальне, що слід додатково розбавляти молоком, шоколадним молоком або апельсиновим соком перед оральним застосуван-

ням

IMURAN (азатиоприн, що випускається Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, N C) являє собою інший імуносупресивний засіб орального застосування, який можна застосовувати як такий або разом з іншими імуносупресивними засобами. Азатиоприн внесено до списку Physicians' Desk Reference (45-е вид., 1991, С 785-787, Medical Economics Company, Inc) як 6-[1-метил-4-гідроксипіридин-5-іл]тіопурин, який призначається для перорального застосування в таблетках із борозенками, що містять 50мг азатиоприну і такі неактивні інгредієнти, як лактоза, стеарат магнію, картопляний крохмаль, повідон та стеаринова кислота.

Короткий виклад сутності винаходу

Розробляються способи доставки лікарського засобу, призначені для доставки відповідного дозування медикаменту в організм пацієнта. У випадку рецептур для орального застосування, надзвичайно бажаною є розробка такої дозованої форми, що задовольняла б такому критерію і могла б ефективно застосовуватися, переважно, без контролю лікаря, як у клінічних, так і в неклінічних умовах.

Даний винахід стосується композицій, призначених для орального застосування рапаміцину. Було показано, що рапаміцин має імуносупресивну, протигрибкову, протизапальну активність і активність проти відторгнення трансплантату *in vivo*, а також інгібує проліферацію тимоцитів *in vivo*. У зв'язку з цим, такі рецептури можуть застосовуватися для лікування або інгібування відторгнення таких трансплантатів, як нирки, серце, печінка, легеня, кістковий мозок, підшлункова залоза (інсулоцити), рогівка, тонка кишка і шкірні алотрансплантати, а також ксенотрансплантати серцевого клапана, для лікування або інгібування гомологічної (вторинної) хвороби для лікування або інгібування таких аутоімунних захворювань як вовчак, ревматоїдний артрит, цукровий діабет важкої міостенії та розсіяний склероз, і таких захворювань запального характеру як псоріаз, дерматит, екзема, себорея, запальне захворювання кишечника, легеневе запалення (включаючи астму, хронічне обструкційне легеневе захворювання, емфізему, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт і т.п.), а також очний увеїт.

Було встановлено, що рапаміцин також має протипухлинну протигрибкову та антипроліферативну активність. У зв'язку з цим композиції згідно даного винаходу також можуть застосовуватися для лікування солідних пухлин, включаючи саркоми і карциноми, наприклад, астроцити, рак підшлункової залози, рак молочної залози, дрібноклітинний рак легень а також рак яєчника, Т-клітинної лейкемії/лімфоми дорослих, грибкових інфекцій, і таких гіперпроліферативних судинних захворювань, як рестеноз і атеросклероз.

Даний винахід також передбачає композиції, призначені для використання в індуванні імуносупресії у ссавців, що потребують такого лікування.

Загалом рецептури даного винаходу передбачають оральну таблетовану дозовану форму рапаміцину, що містить серцевину, покриту рапамі-

цином, та цукрове покриття, що містить один або більше засобів, які модифікують поверхню, і один або більше цукрів. Переважно, щоб цукрове покриття містило також одну або більше зв'язувальних речовин. Переважно, коли такі дозовані таблетки містять 0,05-20мг рапаміцину, і ще більш переважно, коли така таблетка містить 0,5-10мг рапаміцину.

Для приготування рапаміцинових оральних дозованих таблеток згідно даного винаходу, може використовуватися ряд засобів, що модифікують поверхню з метою утворення дисперсії з рапаміцином, який використовується в зовнішній захисній оболонці. Такі речовини можуть вибиратися з відомих фармацевтичних наповнювачів, що включають різні полімери, олігомери низької молекулярної ваги, природні продукти і засоби, що модифікують поверхню. Кращі модифікатори поверхні включають нейонні й аніонні засоби, що модифікують поверхню. Прикладами засобів, що модифікують поверхню без обмеження ними можуть служити Pluronic F68, хлористий бензалконовий, стеарат кальцію, цетостеариловий спирт, цетомакроголь емульгуючий віск, складні ефіри сорбіту, кополімерний діоксид кремнію, фосфати, додецилсульфат натрію, магній-алюміній силікат та триетаноламін. Більш переважно, в якості засобу, що модифікує поверхню, використовувати Pluronic F68 (що випускається BASF Corp).

Цукор, що використовується для одержання цукрового захисного покриття, описаного в даному винаході, являє собою такий цукристий продукт, як сахароза, що виробляється з буряків або очерету або з крохмалю-сахарид- або полісахарид-конвертованих джерел, що розглядаються, як придатні для одержання цукрового верхнього покриття. При використанні для одержання твердої дозованої форми даного винаходу, переважно застосовують в якості цукру сахарозу.

Зв'язувальні речовини, що використовуються для отримання рапаміцинових оральних таблеток, можуть включати аравійську камінь, холестерин, трагант, стеаринову кислоту, желатину, казеїн, лецитин (фосфатиди), кальцій, карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, фталат, мікрористалічну целюлозу, некриссталічну целюлозу, полівінілпіролідон (повідон, PVP), цетостеариловий спирт, цетиловий спирт, віск на основі складних цетилових ефірів, декстрин, лактозу, декстрозу, гліцерил моноолеат, гліцерил моностеарат, гліцерил пальмітостеарат, поліоксетилен алкілові ефіри, поліетиленгліколи, похідні поліоксетилену касторового масла, поліоксетилен стеарати та полівініловий спирт.

Описані у винаході дозовані таблетки містять рапаміцин в цукровій оболонці, що нанесена на серцевину таблетки. Така серцевина може бути фармацевтично інертною або може містити фармацевтично активний засіб. Термін "цукрове захисне покриття", що використовується в тексті опису винаходу, стосується рапаміцину, засобу, що модифікує поверхню, і цукру, які нанесені на серцевину. Якщо рецептура включає одну або більше зв'язувальних речовин вони також вважаються

частиною цукрового верхнього покриття

Нижче наведено кращий склад цукрового захисного покриття твердої дозованої таблетки що містить 0,05-20мг рапаміцину

- а) рапаміцин у кількості 0,05-20мг,
- б) Pluronic F68 у кількості 0,008-10мг,
- в) сахароза у кількості біля 40-99% від ваги цукрової оболонки

В рецептурах, описаних в даному винаході кількості інгредієнтів, вказані у відсотках, будуть змінюватися в залежності від ваги цукрового покриття. Звичайно, цукрове захисне покриття, описане у винаході, важить 40-200мг. Тому, у зазначеній вище рецептурі, кількість сахарози буде складати біля 20мг (біля 40% від ваги цукрового шару) для 50мг цукрового захисного покриття, що містить 20мг рапаміцину та 10мг Pluronic F68. Аналогічним чином, ваговий відсоток сахарози в цукровому захисному покритті може складати більше 99% цукрової захисної оболонки в тому випадку, коли 200мг верхнє цукрове покриття містить 0,05мг рапаміцину і 0,008мг Pluronic F68.

Нижче наведено кращий склад цукрової захисної оболонки твердої дозованої таблетки, що містить 0,05-20мг рапаміцину, в якій цукровий шар містить повідон та мікрокристалічну целюлозу

- а) рапаміцин у кількості від, приблизно, 0,05-20мг,
- б) Pluronic F68 у кількості від, приблизно, 0,008-10мг,
- в) сахароза в кількості, приблизно, 35-99% від ваги кінцевого верхнього покриття,
- г) повідон в інтервалі 0,2-1,0% за вагою в розрахунку на остаточну вагу зовнішньої оболонки,
- д) мікрокристалічна целюлоза в інтервалі 0,1-5,0% за вагою в розрахунку на остаточну вагу зовнішньої оболонки

Рапаміциновмісна оральна дозована таблетка, що включає зазначені вище складові, може бути отримана згідно з наступною методикою. Спочатку готують дисперсію рапаміцину в такому модифікаторі поверхні, як Pluronic F68, згідно з методом, розкритим у патент США 5145684 на який посилаються в даному описі. Така дисперсія звичайно має ефективний середній розмір часток менше приблизно 400нм. Звичайно бажано щоб співвідношення рапаміцин Pluronic F68 мало значення в інтервалі 61-21 причому співвідношення 2:1 є кращим. При використанні такого співвідношення 2:1 звичайно одержують дисперсію з концентрацією 150мг/мл і її використовують для приготування 0,05-20мг рапаміцинових оральних твердих дозованих таблеток. У випадку більш концентрованих таблеток (тобто 15-20мг рапаміцину) бажано підвищити концентрацію дисперсії наприклад, до 300мг/мл. До дисперсії рапаміцин/Pluronic F68 додають сахарозу і суміш перемішують до повного розчинення. Додають повідон та суміш перемішують до гарного змочування. Отриману суміш інтенсивно перемішують до розчинення. Додають мікрокристалічну целюлозу і продовжують перемішування до гарного змочування. Додають воду (біля 2-55мг), систему ретельно перемішують і отриману суміш наносять розпиленням на фармацевтично інертну серцевину невеликими порціями, проводячи сушіння повітрям після нанесення

кожної порції до формування таблетки бажаної концентрації. В ході операції приготування основна частина води видаляється, внаслідок чого в кожній таблетці запишається, приблизно, менше 5% води. Звичайно в кожній таблетці міститься менше 2% залишкової води. Рапаміциновмісні дозовані таблетки для орального застосування можуть бути необов'язково покриті кольоровою оболонкою і потім, якщо бажано, поліруючим покриттям. Кольорове покриття звичайно містить такий цукор, як сахарозу, і такий пігмент, як діоксид титану, а поліруюче покриття містить карнаубський віск, що може застосовуватися у вигляді дисперсії в такому розчиннику, як мінеральний спирт.

У тому випадку, коли серцевина є фармацевтично інертною, вона звичайно являє собою серцевину – плацебо, що може містити лактозу, мікрокристалічну целюлозу, PEG/6000 та інші зв'язувальні речовини та наповнювачі. Така серцевина може бути ізольована шелаком для запобігання руйнування в ході процесу нанесення зовнішньої оболонки. Сахарозне покриття може бути також створене зверху покриття із шелаку до нанесення захисного покриття.

Цукрове захисне покриття описане в даному винаході може бути створене до типової ваги в 50-200мг. При використанні описаного способу цукрове покриття вагою в 100мг що містить 0,05-20мг рапаміцину може бути приготоване з таких інгредієнтів згідно з описаною вище методикою

- а) рапаміцин у кількості приблизно, 0,05-20мг,
- б) Pluronic F68 в кількості приблизно, 0,008-10мг,
- в) сахароза в кількості приблизно, 35-99мг,
- г) повідон у кількості, приблизно, 0,2-1,0мг,
- д) мікрокристалічна целюлоза в кількості, приблизно, 0,1-3,0мг,
- е) вода у кількості 2-55мг (яка в основному видаляється під час обробки)

Передбачається, що при використанні рецептур даного винаходу як імуносупресивного або протизапального засобу вони можуть застосовуватися разом з одним або декількома іншими імунорегуляторними засобами. Такі хемотерапевтичні агенти з активністю проти відторгнення, включають але не обмежуються ними, такі речовини: азатіоприн, кортикостероїди, наприклад, преднізолон та метилпреднізолон, циклофосфамід, циклоспорин А, FK-506, OKT-3 та ATG. В результаті комбінації однієї або більше рецептур даного винаходу з такими іншими ліками або засобами для індукування імуносупресії або лікування запальних станів, можуть знадобитися менші кількості кожного з засобів для досягнення бажаного ефекту. Прикладі такої комбінаційної терапії були використані Stepkowski, чиї результати показали, що використання комбінації рапаміцину та циклоспорину А при субтерапевтичних дозуваннях значно пролонгує час виживання серцевого алотрансплантату (Transplantation Proc 23 507 (1991)).

Вимоги до дозувань можуть змінюватися в залежності від важкості симптомів захворювання і природи конкретного суб'єкта, якого лікують. Проектовані щоденні оральні дозування рапаміцину можуть складати 0,05-25мг, при кращих проекто-

ваних щоденних значеннях дозувань 0,5-10мг в тому випадку, коли рапаміцин використовується в комбінаційній терапії та 1-25мг в тому випадку коли рапаміцин використовується при монотерапії. Більш кращі передбачувані добові дози складають 2-5мг при використанні рапаміцину в комбінаційній терапії та 5-15мг при застосуванні рапаміцину в монотерапії.

Звичайно лікування починають із невеликих дозувань, менших за оптимальну дозу сполуки. Потім дозування підвищують до досягнення оптимального ефекту за даних обставин. Точні дозування встановлює терапевт, що лікує, на основі досвіду лікування конкретного суб'єкта. Як правило, рецептури даного винаходу найбільш бажано застосовувати при такій концентрації, що звичайно забезпечує ефективні результати, не викликаючи при цьому шкідливих або несприятливих побічних ефектів.

Дозована таблетована рецептура для орального застосування даного винаходу також може використовуватися для одержання оральних дозованих таблеток, що містять похідні рапаміцину, включаючи, але без обмеження ними, складні ефіри рапаміцину, карбамати, сульфати, прості ефіри, оксими, карбонати і т.п., що досить повно описані в патентній літературі.

Нижче наведені методи одержання й оцінки репрезентативних прикладів рапаміцинових твердих дозованих таблеток.

ПРИКЛАД 1

Далі описано приготування та оцінка 1мг рапаміцинової оральної дозованої таблетки, що містить 100мг цукрового захисного покриття. Формула

Інгредієнти* КІЛЬКІСТЬ

Час	A	Концентрація рапаміцину (нанограм/мл)/Номер мавпи				
		B	C	D	E	F
0год	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25год	0,00	0,27	0,00	0,26	0,00	0,00
0,5год	0,31	0,28	0,00	0,00	0,54	0,00
1,0год	0,41	3,39	4,08	3,43	1,68	0,39
2год	1,31	5,26	11,51	9,86	3,31	2,96
4год	9,04	4,08	20,23	31,37	3,12	2,36
8год	11,24	8,40	26,57	40,01	16,58	8,90
12год	11,20	7,83	22,95	42,64	11,33	8,27
16год	9,74	6,59	19,50	30,58	10,10	8,15
24год	7,92	5,62	14,37	18,34	6,48	7,17

Отримані результати демонструють той факт, що концентрації рапаміцину спостерігаються в сироватці після застосування типового орального дозування таблетки даного винаходу.

ПРИКЛАД 2

0,5мг рапаміцинову оральну дозовану таблетку, що містить 100мг цукрову оболонку, готували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Дисперсія містила рапаміцин та Pluronic F68 у співвідношенні 2:1, та її застосовували з концентрацією рапаміцину 150мг/мл. Нижче наведені кількості інгредієнтів, що використовуються.

Формула
Інгредієнти* Кількість
Рапаміцин 0,5мг

Рапаміцин 1мг
Pluronic F68 0,5мг
Сахароза 98,940мг
Повідон 0,510мг
Мікрокристалічна целюлоза 1,020мг
Вода 49,853мг

*До вказаних кількостей включено 2% припустимий надлишок, що враховує втрати при виробництві. Спосіб одержання

1. Дисперсію з розміром часток рапаміцину менше 400нм, що містить Pluronic F68, готували у згідно зі способом, описаним у патенті США 5L45684 із використанням співвідношення рапаміцин Pluronic F68 2:1. Застосовували дисперсію з концентрацією рапаміцину 150мг/мл.

2. Вводили сахарозу і здійснювали перемішування до розчинення сахарози.

3. Додавали повідон і суміш перемішували до гарного змочування.

4. Вводили мікрокристалічну целюлозу і систему перемішували до стану гарного змочування.

5. Додавали воду і систему добре перемішували.

6. Отриманий в результаті розчин порціями наносили розпиленням на фармацевтичне інертне серцевину, проводячи висушування повітрям між нанесенням порцій розчину.

Оцінка

На шести мавпах різновиду *Cynomolgus*, перерахованих нижче індексами A-F, застосовували приготувану вище рецептуру з дозуванням 3мг рапаміцину на мавпу та у зазначений в таблиці час після застосування дозування визначали такі концентрації рапаміцину в сироватці крові.

Pluronic F68 0,25мг
Сахароза 99,705мг
Повідон 0,510мг
Мікрокристалічна целюлоза 1,020мг
Вода 52,288мг

*До вказаних кількостей включено 2% припустимий надлишок, що враховує втрати при виробництві.

ПРИКЛАД 3

3,0мг рапаміцинову оральну дозовану таблетку, що містить 100мг цукрову оболонку, готували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Дисперсія містила рапаміцин та Pluronic F68 у співвідношенні 2:1, та її застосовували з концентрацією рапаміцину 150мг/мл. Нижче наведено кількості інгредієнтів, що використовуються.

Формула Інгредієнти*	Кількість
Рапаміцин	3,0мг
Pluronic F68	1,5мг
Сахароза	95,880мг
Повідон	0,510мг
Мікрокристалічна целюлоза	1,020мг
Вода	39,113мг
*До вказаних кількостей включено 2% припустимий надлишок, що враховує втрати при виробництві	

ПРИКЛАД 4

5,0мг рапаміцинову оральну дозовану таблетку, що містить 100мг цукрову оболонку, готували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1 Дисперсія містила рапаміцин та Pluronic F68 у співвідношенні 2:1, та її застосовували з концентрацією рапаміцину 150мг/мл. Нижче наведено кількості інгредієнтів, що використовуються.

Формула Інгредієнти*	Кількість
Рапаміцин	5,0мг
Pluronic F68	2,5мг
Сахароза	98,820мг
Повідон	0,510мг
Мікрокристалічна целюлоза	1,020мг
Вода	28,573мг

*До вказаних кількостей включено 2% припустимий надлишок, що враховує втрати при виробництві.

ПРИКЛАД 5

7,5мг рапаміцинову оральну дозовану таблетку, що містить 100мг цукрову оболонку, готували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Дисперсія містила рапаміцин та Pluronic F68 у співвідношенні 2:1, та її застосовували з концентрацією

рапаміцину 150мг/мл. Нижче наведено кількості інгредієнтів, що використовуються.

Формула Інгредієнти*	КІЛЬКІСТЬ
Рапаміцин	7,5мг
Pluronic F68	3,75мг
Сахароза	88,995мг
Повідон	0,510мг
Мікрокристалічна целюлоза	1,020мг
Вода	15,398мг

*До вказаних кількостей включено 2% припустимий надлишок, що враховує втрати при виробництві.

ПРИКЛАД 6

10мг рапаміцинову оральну дозовану таблетку, що містить 100мг цукрову оболонку, готували згідно з методикою, описаною в Прикладі 1. Дисперсія містила рапаміцин та Pluronic F68 у співвідношенні 2:1, та її застосовували з концентрацією рапаміцину 150мг/мл. Нижче наведено кількості інгредієнтів, що використовуються.

Формула Інгредієнти*	Кількість
Рапаміцин	10мг
Pluronic F68	5мг
Сахароза	85,170мг
Повідон	0,510мг
Мікрокристалічна целюлоза	1,020мг
Вода	2,223мг

*До вказаних кількостей включено 2% припустимий надлишок, що враховує втрати при виробництві.