



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 184 541** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/436, 9/36, A 61 P 31/10, 37/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000100944/14, 11.06.1998

(24) Дата начала действия патента: 11.06.1998

(30) Приоритет: 13.06.1997 US 08/874,965

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2001

(46) Дата публикации: 10.07.2002

(56) Ссылки: EP 0722720, 24.07.1996. EP 0525960, 03.02.1993. SU 1158030, 23.05.1985.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 13.01.2000

(86) Заявка РСТ:
US 98/12142 (11.06.1998)

(87) Публикация РСТ:
WO 98/56358 (17.12.1998)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская, 25,
стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:

АМЕРИКАН ХОУМ ПРОДАКТС КОРПОРЕЙШН
(US)

(72) Изобретатель: **НАДЖИ Арвиндер Сингх** (US)

(73) Патентообладатель:

АМЕРИКАН ХОУМ ПРОДАКТС КОРПОРЕЙШН
(US)

(74) Патентный поверенный:

Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ПРЕПАРАТЫ РАПАМИЦИНА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(57)

Изобретение относится к фармакологии и медицине, а именно к получению твердой дозированной формы препарата рапамицина, которая включает ядро и сахарное покрытие. Данное покрытие включает рапамицин, сахарозу и один или более связующих.

Техническим результатом изобретения является создание наиболее безопасной и удобной в применении лекарственной формы, обеспечивающей модифицированное высвобождение рапамицина. 3 с. и 13 з.п.ф-лы, 1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 184 541** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/436, 9/36, A 61 P**
31/10, 37/06

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000100944/14, 11.06.1998
(24) Effective date for property rights: 11.06.1998
(30) Priority: 13.06.1997 US 08/874,965
(43) Application published: 10.10.2001
(46) Date of publication: 10.07.2002
(85) Commencement of national phase: 13.01.2000
(86) PCT application:
US 98/12142 (11.06.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/56358 (17.12.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij
i Partnery", N.G.Lebedevoy

(71) Applicant:
AMERIKAN KHOUM PRODAKTS KORPOREJShN
(US)
(72) Inventor: NADZhl Arvinder Singkh (US)
(73) Proprietor:
AMERIKAN KHOUM PRODAKTS KORPOREJShN
(US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **RAPAMYCIN PREPARATIONS FOR ORAL USING**

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmacology, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to preparing a
solid dosed form of rapamycin that includes
a core and cover. This cover includes
rapamycin, sucrose and one or more binding

agents. Invention provides the development
of a medicinal form providing the modified
release of rapamycin. EFFECT: improved
safety and facility of medicinal form. 16
cl, 1 tbl, 6 ex

Изобретение относится к препаратам, содержащим рапамицин или фармацевтически приемлемые соли рапамицина, пригодным для орального применения с целью стимуляции иммуносупрессии и лечения отторжения при трансплантации, болезненной реакции реципиента на трансплантат, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, твердых опухолей, грибковых инфекций, Т-клеточного лейкоза/лимфомы у взрослых и гиперпролиферативных сосудистых нарушений.

Рапамицин представляет макролидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces hygroscopicus*, который впервые был открыт в качестве противогрибкового агента. Он противодействует росту таких грибов как *Candida albicans* и *Microsporium gypseum*. Рапамицин, его получение и активность антибиотика описаны в Патенте США 3929992 от 30 декабря 1975 (Surendra Sehgal и др.). В 1977 Martel R. R. и др. сообщали в *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, 55, 48-51 (1977) о иммуносупрессивных свойствах рапамицина относительно экспериментального аллергического энцефалита и артрита у взрослых. В 1989 Calne R.Y. и др. [Lancet, 1989, 2, стр. 227] и Morris R.E. и Meiser B.M. [Medicinal Science Research, 1989, 17, стр. 609-10] независимо сообщали об эффективности рапамицина в ингибировании отторжения *in vivo* при трансплантации аллотрансплантата. После описания свойств рапамицина по иммуносупрессии и ингибированию отторжения последовало много статей и начались клинические исследования по использованию рапамицина в ингибировании отторжения при трансплантации у человека.

Известно, что рапамицин сам по себе [Патент США 4885171] или его комбинация с пизибанилом (picibanil) [Патент США 4401653] проявляют противоопухолевую активность. R.Martel и др. [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)] раскрыли, что рапамицин эффективен в модели экспериментального аллергического энцефаломиелита, модели рассеянного склероза; в модели артрита у взрослых, модели ревматоидного артрита и эффективно ингибирует образование IgE-подобных антител (IgE-like antibodies).

Эффекты рапамицина по иммуносупрессии раскрыты в FASEB 3, 3411 (1989). Известно, что циклоспорин А (Cyclosporin A) и FK-506, другие макроциклические молекулы также являются эффективными иммуносупрессантами, следовательно, пригодны для предотвращения отторжения трансплантата [FASEB 3, 3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); R.Y.Calne и др., Lancet 1183 (1978)].

Известно, что рапамицин ингибирует отторжение трансплантата у млекопитающих [Патент США 5100899], а также что рапамицин, его производные и пролекарства пригодны при лечении легочного воспаления [Патент США 5080899], системной красной волчанки (Патент США 5078899), иммуновоспалительных кожных заболеваний, таких как псориаз [Патент США 5286730], иммуновоспалительных заболеваний кишечника [Патент США 5286731], глазных воспалений [Патент США 5387589],

гиперпролиферативных сосудистых нарушений, таких как рестеноз [Патент США 5512781 и 5288711], карцином [Патент США 5206018 и 4885171] и сердечных воспалительных заболеваний [Патент США 5496832] и для предотвращения приступов инсулинзависимого сахарного диабета [Патент США 5321009]. Кроме того, показано, что рапамицин полезен при лечении Т-клеточного лейкоза/лимфомы [Европейская Патентная Заявка 525960 A1] и при лечении глазного воспаления [Патент США 5387589].

Оказалось, что вследствие слабой растворимости в масле и воде удовлетворительными являются только некоторые препараты рапамицина. Патенты США 5516770 и 5530006 раскрывают препараты рапамицина для внутривенного применения. Патенты США 5536729 и 5559121 раскрывают жидкие препараты рапамицина для орального применения.

Известно, что моно- и диацелированные производные рапамицина (этерифицированные по 28 и 43 положениям) пригодны в качестве противогрибковых агентов [Патент США 4316885], и их используют для получения водорастворимых пролекарств рапамицина [Патент США 4650803]. Недавно были изменены условия нумерации атомов для рапамицина; теперь согласно номенклатуре Chemical Abstracts описанные выше сложные эфиры представляли бы производные по 31- и 42-положениям. Патент США 5118678 раскрывает карбаматы рапамицина, которые пригодны в качестве иммуносупрессантов, противовоспалительных, противогрибковых и противоопухолевых агентов. Патент США 5100883 раскрывает фторированные сложные эфиры рапамицина. Патент США 5118677 раскрывает сложные эфиры амидов (amide esters) рапамицина. Патент США 5130307 раскрывает сложные аминокислоты (aminoesters) рапамицина. Патент США 5117203 раскрывает сульфонаты и сульфаматы рапамицина. Патент США 5194447 раскрывает сульфонилкарбаматы рапамицина.

Важнейшим иммуносупрессантом, используемым в настоящее время для ингибирования отторжения при трансплантации аллотрансплантатов органов у человека, является SANDIMMUNE (циклоспорин). Циклоспорин представляет полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Препарат SANDIMMUNE (IV) представляет стерильную ампулу, которая содержит (на мл) 50 мг циклоспоринона, 650 мг Cremophor® EL и спирт Ph. Helv. (32,9% по объему) (под азотом). Для введения эту смесь перед использованием разбавляют 0,9% раствором хлорида натрия для инъекции (Sodium Chloride Injection) или 5% раствором декстрозы для инъекции (Dextrose Injection). [Physicians' Desk Reference, издание 45, 1991, стр. 1962-64, Medical Economics Company, Inc.]. В настоящее время клиническим испытаниям на ингибирование отторжения при трансплантации аллотрансплантатов органов у человека подвергают также макролидную молекулу, обозначенную FK506, которая имеет определенное структурное сходство с рапамицином. FK506 выделена из *Streptomyces tsukubaensis* и описана в

Патенте США 4894366 (Okuhara и др.) от 16 января 1990. R. Venkataramanan и др. в Transplantation Proceedings, 22 1, Suppl. , 1, стр. 52-56 (февраль 1990) сообщают, что получен препарат FK506 для внутривенных инъекций в виде раствора FK506 10 мг/мл в полиоксизтилированном касторовом масле (HCO-60, поверхностно-активное вещество) и спирте. Препарат для внутривенных инъекций следует разбавлять физиологическим раствором или декстрозой и использовать как вливание в течение 1-2 часов.

Physicians' Desk Reference [издание 45, 1991, стр. 2119, Medical Economics Company, Inc.] указывает, что SANDIMMUNE (циклоспорин) доступен в виде капсул по 25 мг и 100 мг и раствора для орального применения в 50 мл бутылочках. 25 мг капсулы содержат 25 мг циклоспорина, USP и спирт, USP, дегидратированный максимум до 12,7% по объему. 100 мг капсулы содержат 100 мг циклоспорина, USP и спирт, USP, дегидратированный максимум до 12,7% по объему. Капсулы для орального применения содержат неактивные ингредиенты: кукурузное масло, желатин, глицерин, Labrafil M 2125 CS (полиоксизтилированные гликолизированные (glycolysed) глицериды), красный оксид железа, сорбит, диоксид титана и другие. Раствор для орального применения имеется в виде 50 мг бутылочек, содержащих 100 мг циклоспорина, USP и спирт Ph. Helv. (12,5% по объему), растворенный в оливковом масле. Ph. Helv. /Labrafil M 1944 CS (полиоксизтилированные олеиновые глицериды) в качестве носителя, который перед оральным применением следует разбавлять молоком, шоколадным молоком или апельсиновым соком.

IMURAN (азатиоприн, от Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, N.C.) представляет другой иммуносупрессант для орального применения, который прописывают сам по себе или в сочетании с другими иммуносупрессантами. Physicians' Desk Reference [издание 45, 1991, стр. 785-787, Medical Economics Company, Inc.] определяет азатиоприн как 6-[1-метил-4-нитроимидазол-5-ил]тио]пурин, который приготовлен для орального применения в виде таблеток с оболочкой, содержащих 50 мг азатиоприна и неактивные ингредиенты: лактозу, стеарат магния, картофельный крахмал, повидон и стеариновую кислоту.

Способы доставки лекарственных препаратов предназначены для доставки пациенту приемлемой дозы лекарства. В случае препаратов для орального применения крайне желательно обеспечить дозированную форму препарата, которая удовлетворяет этим критериям и которую можно эффективно применять в любых клинических или неклинических ситуациях, предпочтительно саму по себе.

Настоящее изобретение относится к препаратам рапамицина, применимых орально. Известно, что рапамицин обладает иммуносупрессивной активностью, активностью против отторжения, противогрибковой и противовоспалительной активностью in vivo и ингибирует пролиферацию тимоцитов in vitro. Следовательно, такие препараты пригодны для лечения или ингибирования отторжения

при трансплантации аллотрансплантатов, таких как почка, сердце, печень, легкое, костный мозг, поджелудочная железа (островковые клетки), роговица, тонкая кишка и кожа, и ксенотрансплантатов сердечного клапана; для лечения или ингибирования болезненных реакций трансплантат против хозяина; для лечения или ингибирования аутоиммунных заболеваний, таких как волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет, миастения gravis и рассеянный склероз; и воспалительных заболеваний, таких как псориаз, дерматит, экзема, себорея, воспалительные заболевания кишечника, легочные воспаления (включая астму, хроническое легочное закупоривающее заболевание, эмфизему, острый респираторный дистресс-синдром, бронхит и подобное; и глазного увеита.

Известно также, что рапамицин обладает противоопухолевой, противогрибковой и антипролиферативной активностью.

Следовательно, препараты данного изобретения полезны также для лечения твердых опухолей, включая саркомы и карциномы, такие как астроцитомы, рак простаты, рак молочной железы, рак малых клеток легких и рак яичников; Т-клеточного лейкоза/лимфомы у взрослых; грибковых инфекций и гиперпролиферативных сосудистых заболеваний, таких как рестеноз и атеросклероз.

Настоящее изобретение включает также препараты для использования с целью стимуляции иммуносупрессии у нуждающегося в этом млекопитающего.

В основном препараты данного изобретения обеспечивают дозированную форму рапамицина в виде таблеток для орального применения, отличающуюся тем, что она включает ядро, которое покрыто рапамицином, и сахарное покрытие, содержащее один или более сахаров и один или более связующих. Предпочтительно, чтобы такие дозированные таблетки содержали 0,05-20 мг рапамицина, более предпочтительно, чтобы такие таблетки содержали 0,5-10 мг рапамицина.

Данное изобретение относится также к способу получения дозированной формы рапамицина в виде таблеток для орального применения, отличающийся тем, что включает напыление на ядро суспензии рапамицина в водном растворе, содержащем один или более сахаров и один или более связующих, и высушивание, до тех пор, пока на ядро не будет напылено необходимое количество рапамицина.

Сахар, используемый при получении описанного в данном изобретении сахарного покрытия, представляет собой сахарный продукт, такой как сахароза, продукт переработки свеклы или тростника, или продукты переработки источников крахмала, сахара или полисахарида, которые считают подходящими для получения сахарного покрытия. Для приготовления твердых дозированных форм данного изобретения предпочтительно, чтобы сахар представлял сахарозу.

Если при получении дозированных таблеток рапамицина для орального применения используют связующие, они могут включать смолу акации, трагакант, стеариновую кислоту, желатин, казеин,

лецитин (фосфатиды), кальций карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, металцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилакрилат, микрокристаллическую целлюлозу, некристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон (повидон, PVP), цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, парафин на основе цетиловых сложных эфиров (cetyl ester wax), декстраты (dextrates), декстрин, лактозу, декстрозу, глицерил моноолеат, глицерил моностеарат, глицерил пальмитостеарат, алкильные эфиры полиоксиэтилена, полиэтиленгликоли, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полиоксиэтиленстеараты, поливиниловый спирт и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана (sorbitan fatty acid esters).

Дозированные таблетки согласно изобретению обеспечивают рапамицин, содержащийся в сахарном покрытии, которое нанесено на ядро. Ядро может быть либо фармацевтически инертным, либо может содержать фармацевтически активный агент. Использованный в данном описании термин "сахарное покрытие" относится к рапамицину, сахару и связующему, которые покрывают ядро.

Далее приведен предпочтительный состав сахарного покрытия твердой дозированной таблетки, содержащей 0,05-20 мг рапамицина:

а) рапамицин в количестве примерно 0,05-20 мг;

б) сахароза в количестве примерно 50-99 вес.% сахарного покрытия;

в) один или более связующих в количестве примерно 0,1-10 вес.% сахарного покрытия.

В препаратах согласно изобретению указанные в процентах количества ингредиентов варьируются в зависимости от веса сахарного покрытия. Сахарное покрытие согласно изобретению обычно весит примерно 50-200 мг. Следовательно, в указанном выше препарате количество сахарозы составляет примерно 25 мг (около 50 вес.% сахарного покрытия) для 50 мг сахарного покрытия, содержащего 20 мг рапамицина и 10% (5 мг) связующих. Аналогично весовой процент сахарозы в сахарном покрытии может составлять более 99% сахарного покрытия, тогда 200 мг сахарного покрытия содержат 0,05 мг рапамицина и 0,1% (0,2 мг) связующих.

Далее приведен более предпочтительный состав сахарного покрытия твердой дозированной таблетки, содержащей 0,05-20 мг рапамицина, в которой сахарное покрытие содержит в качестве связующих повидон и микрокристаллическую целлюлозу:

а) рапамицин в количестве примерно 0,05-20 мг;

б) сахароза в количестве примерно 50-99 вес.% конечного покрытия;

в) повидон в количестве примерно 0,2-1,0 вес.% конечного покрытия;

г) микрокристаллическая целлюлоза в диапазоне примерно 0,1-3,0 вес.% конечного покрытия.

Дозированные таблетки для орального применения, содержащие рапамицин и имеющие указанный выше состав, можно приготовить следующим образом. При

получении указанного выше препарата используют примерно 40-60 мг воды для приготовления 100 мг сахарного покрытия; впоследствии воду удаляют в процессе получения. Кратко говоря, рапамицин либо перемалывают, применяя обычную технологию перемалывания, например на мельнице Фитца (Fitz) или шаровой мельнице, или измельчают на микронной мельнице, применяя обычную технологию микронного перемалывания, например при помощи мельницы Троста (Trost) или струйной мельницы. Перемолотый рапамицин обычно имеет размер частиц 10-400 микрон, а рапамицин, измельченный на микронной мельнице, обычно имеет размер частиц 0,5-10 микрон. Необходимое количество воды нагревают примерно до 65-70°C, добавляют сахарозу и хорошо перемешивают до растворения сахарозы. Раствор охлаждают примерно до 30-40°C. Добавляют повидон и энергично перемешивают до растворения. К смеси добавляют рапамицин и хорошо перемешивают до однородной дисперсии рапамицина. Добавляют микрокристаллическую целлюлозу и смесь перемешивают, обеспечивая однородную суспензию. Если необходимо, дополнительно добавляют воду и во время нанесения покрытия суспензию непрерывно перемешивают. Эту смесь напыляют на ядро небольшими порциями и сушат на воздухе между нанесением порций до тех пор, пока не получают таблетки с необходимой концентрацией. В процессе производства основное количество воды удаляют, поэтому в каждой таблетке остается примерно менее 5% воды. Обычно в каждой таблетке присутствует менее 2% остаточной воды. При желании на дозированные таблетки для орального применения, содержащие рапамицин, необязательно можно нанести цветное покрытие, а затем глянцевое покрытие. Цветное покрытие обычно содержит сахар, такой как сахароза, и пигмент, такой как диоксид титана, а глянцевое покрытие содержит воск карнаубы, который можно наносить в виде дисперсии в растворителе, таком как минеральные спирты.

Если ядро является фармацевтически инертным, оно обычно представляет ядро-плацебо, которое может содержать лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, FEG-6000 и другие связующие и наполнители. Ядро можно изолировать при помощи шеллака для предотвращения разрушения в процессе нанесения покрытия. Перед нанесением внешнего покрытия можно также поверх шеллака нанести покрытие из сахарозы.

Описанное в данном изобретении сахарное покрытие может иметь обычный вес примерно 50-200 мг. Применяя описанный здесь способ, получают 100 мг сахарного покрытия, содержащего 0,05-20 мг рапамицина, из следующих ингредиентов, следуя описанной выше процедуре:

а) рапамицин в количестве примерно 0,05-20 мг;

б) сахароза в количестве примерно 50-99 мг;

в) повидон в количестве примерно 0,2-1,0 мг;

г) микрокристаллическая целлюлоза в

количестве примерно 0,1-3,0 мг;

д) вода в количестве 40-60 мг (в основном удаляют в процессе обработки).

В случае когда препараты согласно изобретению используют в качестве иммуносупрессантов или противовоспалительных агентов, их можно применять в сочетании с одним или большим количеством иммунорегуляторных агентов. Такие химиотерапевтические агенты против отторжения включают (но не ограничены этим) азатиоприн, кортикостероиды, такие как преднизолон и метилпреднизолон, циклофосфамид, циклоспорин А, FK506, ОКТ-3 и АТГ. При комбинировании одного или более препаратов настоящего изобретения с другими подобными лекарствами или агентами для стимуляции иммуносупрессии или лечения воспалительных симптомов могут требоваться меньшие количества каждого из агентов для достижения желательного эффекта. Основания такой комбинационной терапии были установлены Stepkowski, чьи результаты показывают, что применение комбинации рапамицина и циклоспорина А в субтерапевтических дозах значительно продлевает время жизни эллотрансплантата сердца [Transplantation Proc. 23:507 (1991)].

Необходимые дозы можно варьировать в зависимости от тяжести имеющихся симптомов и конкретного пациента. Дневные дозы рапамицина должны составлять 0,05-25 мг, предпочтительно 0,5-10 мг, если рапамицин используют в комбинационной терапии, и 1-25 мг, если рапамицин используют в монотерапии. Более предпочтительные дневные дозы составляют 2-5 мг, если рапамицин используют в комбинационной терапии, и 5-15 мг, если рапамицин используют в монотерапии.

Обычно начинают лечение с небольшой дозы, меньшей, чем оптимальная доза данного соединения. Затем дозу увеличивают до оптимально достижимого эффекта при данных обстоятельствах. Точную дозировку для конкретного пациента определяет лечащий врач на основе своего опыта. Вообще, наиболее желательно принимать препараты данного изобретения при концентрации, которая обычно обеспечивает эффективные результаты, не вызывая каких-либо опасных или вредных побочных эффектов.

Препарат согласно изобретению в виде дозированных таблеток для орального приема можно также применять для изготовления дозированных таблеток для орального приема, содержащих производные рапамицина, включая (но не ограничиваясь этим) сложные эфиры рапамицина, карбаматы, сульфаты, простые эфиры, оксиды, карбонаты и подобные производные, которые хорошо известны из патентной литературы.

Далее приведен способ получения и оценки представленных примеров твердых дозированных таблеток рапамицина.

ПРИМЕР 1

Способ получения и оценки 3,0 мг дозированной таблетки рапамицина для орального приема, содержащей 100 мг сахарного покрытия.

Формула:

Ингредиент* - Количество, мг

Рапамицин - 3,06

Сахароза - 97,41

Повидон - 0,510

Микрокристаллическая целлюлоза - 1,020

Вода - 54,92

* В эти количества включены сверх 2% в счет производственных потерь.

Указания к получению:

1. Нагревают воду до 65-70°C, добавляют сахарозу и хорошо перемешивают до растворения. Раствор охлаждают примерно до 30-40°C.

2. Добавляют повидон и энергично перемешивают до растворения.

3. К смеси добавляют перемолотый или измельченный на микронной мельнице рапамицин и хорошо перемешивают до получения однородной дисперсии рапамицина.

4. Добавляют микрокристаллическую целлюлозу и смесь перемешивают, обеспечивая однородную суспензию.

5. Полученный раствор напыляют порциями на фармацевтически инертное ядро и между нанесением порций сушат на воздухе.

Оценка

Шести обезьянам *Cynomolgus mokus*, указанным ниже как А-С, вводят полученный выше препарат при дозе 3 мг рапамицина на обезьяну и затем определяют концентрации рапамицина в сыворотке в указанное время после введения дозы (см. таблицу).

Полученные результаты показывают, какие концентрации рапамицина обнаруживают в сыворотке после введения представленных дозированных таблеток для орального применения данного изобретения.

ПРИМЕР 2

Согласно процедуре, описанной в Примере 1, получают 0,5 мг дозированную таблетку рапамицина для орального приема, содержащую 100 мг сахарного покрытия. Далее приведены количества использованных ингредиентов.

Формула:

Ингредиент* - Количество, мг

Рапамицин - 0,510

Сахароза - 99,96

Повидон - 0,510

Микрокристаллическая целлюлоза - 1,020

Вода - 54,92

* В эти количества включены сверх 2% в счет производственных потерь.

ПРИМЕР 3

Согласно процедуре, описанной в Примере 1, получают 1,0 мг дозированную таблетку рапамицина для орального приема, содержащую 100 мг сахарного покрытия. Далее приведены количества использованных ингредиентов.

Формула:

Ингредиент* - Количество, мг

Рапамицин - 1,02

Сахароза - 99,45

Повидон - 0,510

Микрокристаллическая целлюлоза - 1,020

Вода - 54,92

* В эти количества включены сверх 2% в счет производственных потерь.

ПРИМЕР 4

Согласно процедуре, описанной в Примере 1, получают 5,0 мг дозированную таблетку рапамицина для орального приема, содержащую 100 мг сахарного покрытия.

Далее приведены количества использованных ингредиентов.

Формула:

Ингредиент* - Количество, мг

Рапамицин - 5,10

Сахароза - 95,37

Повидон - 0,510

Микрокристаллическая целлюлоза - 1,020

Вода - 54,92

*В эти количества включены сверх 2% в счет производственных потерь.

ПРИМЕР 5

Согласно процедуре, описанной в Примере 1, получают 7,5 мг дозированную таблетку рапамицина для орального приема, содержащую 100 мг сахарного покрытия. Далее приведены количества использованных ингредиентов.

Формула:

Ингредиент* - Количество, мг

Рапамицин - 7,65

Сахароза - 92,82

Повидон - 0,510

Микрокристаллическая целлюлоза - 1,020

Вода - 54,92

*В эти количества включены сверх 2% в счет производственных потерь.

ПРИМЕР 6

Согласно процедуре, описанной в Примере 1, получают 10 мг дозированную таблетку рапамицина для орального приема, содержащую 100 мг сахарного покрытия. Далее приведены количества использованных ингредиентов.

Формула:

Ингредиент* - Количество, мг

Рапамицин - 10,2

Сахароза - 90,27

Повидон - 0,510

Микрокристаллическая целлюлоза - 1,020

Вода - 54,92

*В эти количества включены сверх 2% в счет производственных потерь.

Формула изобретения:

1. Твердая дозированная форма рапамицина, содержащая ядро и сахарное покрытие, причем указанное сахарное покрытие содержит (а) рапамицин в количестве примерно 0,05-10 мг,

(б) сахарозу в количестве примерно 50-99 вес. % сахарного покрытия и

(в) в качестве связующего повидон с производными целлюлозы в количестве примерно 0,1-10 вес. % сахарного покрытия.

2. Дозированная форма по п. 1, отличающаяся тем, что средний размер частиц рапамицина составляет 0,5-400 мкм.

3. Дозированная форма по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве связующих веществ содержит повидон в количестве примерно 0,2-1,0 вес. % конечного покрытия и микрокристаллическую целлюлозу в количестве примерно 0,1-3,0 вес. % конечного покрытия.

4. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия.

5. Дозированная форма по п. 4, отличающаяся тем, что микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1,0 вес. % указанного сахарного покрытия.

6. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что (а) рапамицин

содержится в количестве примерно 6,5 мг, (б) сахароза содержится в количестве примерно 95-99 вес. % указанного сахарного покрытия, (в) повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия и (г) микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1 вес. % указанного сахарного покрытия.

7. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что (а) рапамицин содержится в количестве примерно 1 мг, (б) сахароза содержится в количестве примерно 94-99 вес. % указанного сахарного покрытия, (в) повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия и (г) микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1 вес. % указанного сахарного покрытия.

8. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что (а) рапамицин содержится в количестве примерно 3 мг, (б) сахароза содержится в количестве примерно 90-99 вес. % указанного сахарного покрытия, (в) повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия и (г) микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1 вес. % указанного сахарного покрытия.

9. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что (а) рапамицин содержится в количестве примерно 5 мг, (б) сахароза содержится в количестве примерно 85-98 вес. % указанного сахарного покрытия, (в) повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия, (г) микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1 вес. % указанного сахарного покрытия.

10. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что (а) рапамицин содержится в количестве примерно 7,5 мг, (б) сахароза содержится в количестве примерно 80-97 вес. % указанного сахарного покрытия, (в) повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия, (г) микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1 вес. % указанного сахарного покрытия.

11. Дозированная форма по п. 3, отличающаяся тем, что (а) рапамицин содержится в количестве примерно 10 мг, (б) сахароза содержится в количестве примерно 75-96 вес. % указанного сахарного покрытия, (в) повидон содержится в количестве примерно 0,5 вес. % указанного сахарного покрытия, (г) микрокристаллическая целлюлоза содержится в количестве примерно 1 вес. % указанного сахарного покрытия.

12. Способ получения дозированной таблетки рапамицина для орального применения по п. 1, заключающийся в том, что включает напыление на ядро суспензии рапамицина в водном растворе, содержащем сахарозу и повидон с микрокристаллической целлюлозой, и высушивание до тех пор, пока на ядро не будет напылено необходимое количество рапамицина.

13. Способ получения дозированной таблетки рапамицина для орального применения по п. 1, заключающийся в том,

что включает получение сахарного покрытия по следующим стадиям: (а) перемалывание или измельчение на микронной мельнице для получения рапамицина со средним размером частиц 0,5-400 мкм, (б) добавление сахарозы к достаточному количеству воды для растворения сахарозы; при этом указанная вода имеет температуру 65-70°C, (в) охлаждение раствора до 30-40°C, (г) добавление повидона и перемешивание до растворения, (д) добавление к раствору измельченного рапамицина и перемешивание до получения однородной дисперсии, (е) добавление одного или более дополнительных связующих и перемешивание до получения однородной

суспензии, напыление покрытия на ядро и высушивание до тех пор, пока на ядро не будет напылено необходимое количество рапамицина.

5 14. Способ по пп. 12 и 13, отличающийся тем, что количество сахарозы составляет примерно 50-99 вес. % высушенного покрытия.

10 15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что количество используемого в качестве связующего повидона составляет примерно 0,2-1 вес. % высушенного покрытия.

15 16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что количество используемой в качестве связующего микрокристаллической целлюлозы составляет примерно 0,1-3 вес. % высушенного покрытия.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2184541 C2

Время	Конц.рапамицина (наногрaмм/мл)		Номер обезьяны
	A	B	
0 час	0,00	0,00	0,00
0,25 час	4,53	0,00	1,01
0,5 час	7,85	0,49	2,26
1,0 час	8,43	1,12	4,02
2 час	4,51	1,58	4,34
4 час	3,94	2,68	2,76
8 час	6,50	5,33	6,67
12 час	6,01	3,88	5,25
16 час	5,31	3,69	5,04
24 час	3,94	3,40	4,96

RU 2184541 C2