

2016/10

2019

P

szabályozott felszabadítású dózisforma
Azitromicin szabályozott felszabadítású dózisformát

77530

KIVONAT

A találmány tárgya azitromicinből és gyógyászatilag elfogadható hordozóból álló szabályozott felszabadítású dózisforma, amely emlős általi fogyasztás után az azitromicint az emlős gyomor-bélrendszerében olyan sebességgel szabadítja fel, hogy a felszabadított azitromicin össz-mennyisége a következő:

nem több, mint 4 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első 15 percben,

maximum 10 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első órában,

maximum 20 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első két órában,

maximum 30 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első négy órában, és

nem több, mint 40 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első hat órában.

Jell. sz. -

1998 02/13

7076/88

20019

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Azitromicin szabályzott felszabadítású dózisformái

A találmány tárgya jobb mellékhatású profillal rendelkező azitromicin szabályzott hatóanyag felszabadítású dózisformái, eljárás a dózisforma előállítására, mikrobiális fertőzés kezelésére oly módon, hogy a szabályzott hatóanyag felszabadítású dózisformában lévő azitromicint emlősöknek - beleértve az embert is - adagoljuk.

Az azitromicin a 9a-aza-9a-metil-9-dezoxo-9a-homoeritromicin A generic neve, amely eritromicin A-ból származó szélesspektrumú antimikrobiális vegyület. Az azitromicint - függetlenül egymástól - feltalálta Bright, a 4 474 768 számú USA-beli szabadalmi leírásban leírtak szerint, és Kobrehel és munkatársai a 4 517 359 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Ezekben a szabadalmi leírásokban szerepel, hogy az azitromicin és bizonyos származékai antimikrobiális tulajdonságokat mutatnak, és ennek megfelelően hasznos antibiotikumok.

Széles körben ismeretes, hogy az azitromicin orális adagolása bizonyos pacienseknél káros gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat eredményezhet, ilyenek például a hasmenés, a gör-

csölés, a szédülés és a hányás. Az azitromicin kombinált klinikai vizsgálatait, melyek 3995 paciensekre terjedtek ki, valamennyi dózisszintet kombinálva azt mutatták, hogy a paciensek 9,6 %-ánál gyomor-bélrendszeri mellékhatások léptek fel. A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik a hasmenés (3,6 %), a szédülés (2,6 %) és alhasi fájdalom (2,5 %) [Hopkins, Am. J. Med. 91 (suppl 3A) 40S-45S (1991)].

A gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulása magasabb dózisoknál gyakoribb, mint az alacsony dózisoknál. Így például a szokásos 5-napos azitromicin terápia az 1. napon 500 mg-ot jelent, majd a 2., 3., 4. és 5. napon 250 mg-ot. Ennél a terápiánál a különböző gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulása a következőképpen oszlott meg: 5 % hasmenés (laza széklet), 3 % alhasi fájdalom és 3 % szédülés [Zithromax (Pfizer védjegy) kapszula csomagolás betét]. 1 g egyszeri orális dózis után a különböző gasztrointesztinális mellékhatások előfordulása a következő volt: 7 % hasmenés/laza széklet, 5 % szédülés és 2 % hányás (Zithromax kapszula csomagolás betét).

Az is ismeretes, hogy az azitromicin az állatoknál, például kutyáknál is gasztrointesztinális mellékhatásokat okozhat.

Egy olyan azitromicin javított dózis forma, amely orális adagolásnál nagyobb azitromicin dózisokat tenne lehetővé, például 2 g-ban, és viszonylag csökkentett mellékhatásokat okozna, az azitromicin egyszeri dózisának terápiás alkalmazását ki szélesítené, és ennek megfelelően javítaná lényegesen az adagolás lehetőségét. Hasonlóképpen a javított dózisforma, amely csökkentené a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulását alacsony dózisoknál, szintén jelentős volna.

A jelen találmány olyan azitromicin szabályzott hatóanyag-leadású dózisformára vonatkozik, amely az ekvivalens dózist szolgáltató, jelenleg piaci forgalomban lévő, azonnali hatóanyag-felszabadulású azitromicin kapszula dózisformákhoz képest csökkenti a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulását és/vagy súlyosságát. A dózisforma úgy működik, hogy elég lassan szabadítja fel az azitromicint, és így a mellékhatások csökkennek. A dózisforma úgy is működhet, hogy a benne lévő azitromicin tömeget a GI (gyomor-bélrendszer) traktus és a duodenum távolságának arányában szabadítja fel. Előállíthatók a nyújtott hatású felszabadulású orális dózisformák, vagy pedig a késleltetett felszabadulású orális dózisformák, továbbá olyan orális dózisformák, amelyekben a késleltetett hatású és a nyújtott hatású formák kombinálva vannak. A szabályzott kifejezés magában foglalja a nyújtott és a késleltetett felszabadulást is. Azok a dózisformák, amelyek több mint 70 %-át szabadítják fel az azitromicin tartalmuknak, egy fél óra alatt vagy ennél rövidebb idő alatt, nem szabályzott felszabadulásúak, és ezért nem tartoznak a találmányhoz.

A találmány kiterjed az olyan nyújtott hatású dózisformákra, amelyek azitromicint és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak, és amely a kezelt emlősben fogyasztás után olyan sebességgel szabadítják fel az azitromicint az emlős gyomor-bél traktusában, hogy a felszabadult azitromicin össz-mennyisége:

nem több, mint 4 mg azitromicin/ emlős testsúly kg az első 15 percben a fogyasztás után,

nem több, mint 10 mg azitromicin/emlős testsúly kg az első órában a fogyasztás után,

nem több, mint 20 mg azitromicin/emplős testsúly kg a fogyasztás után az első két órában,

nem több, mint 30 mg azitromicin/emplős testsúly kg a fogyasztás után az első négy órában, és

nem több, mint 40 mg azitromicin/emplős testsúly kg a fogyasztás után az első hat órában.

Ezeket a kritériumokat a továbbiakban tömeg kritériumoknak nevezzük.

A találmány egy speciális aspektusa szerint kiterjed a találmány az azitromicin orális késleltetett hatású dózisformájára, amely azitromicint és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz, és amely nem szabadít fel több mint 10 % azitromicint a gyomorban, és amely nem szabadít fel több mint további 10 % azitromicint a dózisforma duodénumba történő belépése után az első 15 perc alatt.

Amint a hatóanyag belép a duodénumba és disztálisan mozdul el a bélszegmenssen keresztül és azon túl legalább 15 percig, az a sebesség már nem döntő, amelynél a dózisforma azitromicint szabadít fel, ameddig lényegében valamennyi felszabaduló azitromicin felszívódik és nem pedig kiválasztódik.

Egy további speciális aspektusa a találmánynak a nyújtott hatású dózisforma, amely azitromicint és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz, és amely az össz azitromicin mennyiséget felszabadítja az emésztés után a következő sebességgel:

nem több mint 200 mg-ot az első 15 percben a fogyasztás után,

összesen nem több mint 500 mg-ot a fogyasztás utáni első órában,

összesen nem több mint 1000 mg-ot a fogyasztás utáni első két órában,

összesen nem több mint 1500 mg-ot a fogyasztás utáni első négy órában,

összesen nem több mint 2000 mg-ot a fogyasztás utáni első hat órában.

Az előző kritériumokat idő kritériumoknak nevezzük. Az azitromicin felszabadulás mennyisége, amely az éppen leírtnál alacsonyabb, szintén a találmányhoz tartozik, és még jobb mellékhatás profilt eredményezhet, különösen az 50 testsúly kg alatti paciensek esetében, például gyerekeknél. Ily módon például egy azitromicin felszabadulási mennyiség (azaz az a mennyiség, amely az összes, azaz kumulatív felszabadított mennyiséget jelenti), például a fogyasztás utáni első 15 percen 200 mg-nál kevesebb, a fogyasztás utáni első órában 400 mg-nál kevesebb, a fogyasztás utáni első két órában 750 mg-nál kevesebb, a fogyasztás utáni első négy órában 1250 mg-nál kevesebb, és a fogyasztás utáni első hat órában 1500 mg-nál kevesebb a találmányhoz tartozó felszabadítási profilon belül van, és még hasznosabb lehet a mellékhatások csökkentésében. Amint a fogyasztás utáni első hat óra elmúlik, már nem döntő az a mennyiség, amelyben a dózisforma felszabadítja az azitromicint, például hogyha az elején a dózisforma több mint 2 g azitromicint tartalmazott. A sebességnek természetesen elég nagynek kell lenni ahhoz, hogy a gyógyhatás érvényesüljön, azaz gyógyászatilag elegendő azitromicint kell szolgáltatni a dó-

zisformának, mielőtt a dózisforma kiválasztódik a széklettel együtt.

Az 1. ábra például azt a hipotetikus hatóanyag felszabadítási hármás és négyes profilt mutatja egy dózisformára, amely a találmányhoz tartozik. A vastag lépcsőszerű vonal az 1. ábrán valószínűleg az idő kritérium felszabadítási profilját definiálja, a 2. profil jelentése a találmányhoz nem tartozó hipotetikus felszabadítási profilt mutatja. Megjegyezzük, hogy bár az időbeli és tömegbeli kritériumok 6 órára kiterjedő felszabadítási profilt definiálnak, a találmány szerinti dózisforma lényegében valamennyi azitromicin tartalmát felszabadíthatja jóval a 6 óra előtt, ha máskülönben beleillik a definiált sebességbe. A találmány szerinti, viszonylag alacsony mennyiségű azitromicint tartalmazó dózisformák (például 1000 mg alattiak), lényegében valamennyi azitromicin tartalmukat felszabadíthatják néhány órán belül.

A "fogasztás" kifejezés lényegében szinonim a "lenyelés" kifejezéssel.

A találmány különösen olyan alkalmazásra felel meg, amelynek során viszonylag nagy mennyiségű azitromicint adagolunk a paciensnek. A dózisforma azitromicin tartalma előnyösen legalább 1 g, és lehet 7 g is, vagy ennél nagyobb. A dózisformában lévő mennyiség előnyösen 1,5 - 4 g, még előnyösebben 1,5 - 3 g. A dózisforma lehet egységes, mint például a bolus esetében, vagy osztott, például két vagy három részre osztott, például a kapszula vagy tabletták esetében, melyeket egyidőben, vagy körülbelül egy időben vesznek be.

Az azitromicint a találmány szerinti dózisformában gyógyászati lag elfogadható sóik formájában és vízmentes, valamint hidratált formáikban is adagolhatjuk. Valamennyi forma a találmányhoz tartozik. Előnyösen az azitromicint dihidrátja formájában adagolhatjuk, melynek leírása megtalálható például a 0 298 650 A2 számú európai szabadalmi bejelentésben. Ha az azitromicinre hivatkozunk, gyógyászati mennyiségben vagy felszabadított mennyiségben, az igénypontokban, akkor aktív azitromicinre gondolunk, azaz nem-só, nem-hidratált makrolid molekulára amelynek molekulatömege 749.

A találmány szerinti dózisformák tehát szabályzott felszabadítású készítmények.

A nyújtott hatású dózisforma lehet tabletta, kapszula vagy többféle részecskéből álló forma, vagy egységdózis csomagolású, amit az irodalomban helyenként "sachet"-nek nevezünk.

A "tabletta" magában foglalja a préselt tablettákat, a bevont tablettákat, a mátrix tablettákat, az ozmóztis tablettákat és más, irodalomból ismert formákat, melyek leírása az alábbiakban következik.

A "kapszula" kiterjed az olyan kapszulákra, amelyekben a kapszula teste a fogyasztás után szétesik és felszabadítja a rész komponenseket, melyek a kívánt nyújtott hatást biztosítják, valamint kiterjed olyan kapszulákra is, amelyekben a kapszula teste lényegében érintetlen marad a gyomor-bél traktusban való tartózkodás ideje alatt.

A "több részecske" kifejezés olyan dózisformára vonatkozik, amely több részből áll, melyek összessége eredményezi a kívánt gyógyászati lag hasznos azitromicin dózist. A részecskék

átmérője általában 50 mikrontól 0,3 cm-ig terjed, előnyösen 100 mikrontól 1 mm-ig. Az ilyen és más fogalmak alkalmazását az alábbiakban részletezzük. A több részecskéből álló készítmény előnyös a nyújtott hatású változatnál, mert beosztható dózisformák az állatok súlya (például ló esetében) szerint, az előzőleg részletezett súlykritériumoknak megfelelően, és ezt egyszerűen úgy hajtjuk végre, hogy az állat súlyának megfelelően beosztjuk a dózisformában lévő részecskék számát.

A találmány kiterjed továbbá a nyújtott hatású dózisformájú azitromicinek előállítására oly módon, hogy az azitromicin hatóanyagot granuláljuk egy kötőanyaggal együtt, lényegében azonnal azután bevonjuk a granulált anyagot egy polimer bevonattal, amely biztosítja az azitromicin szabályzott permeabilitását, majd további bevonattal látjuk el, amely egy további szabályzott permeabilitású polimerből áll, mindaddig, ameddig elegendő mennyiségű polimert nem alkalmazunk a kívánt nyújtott hatás elérésére.

A találmány kiterjed továbbá mikrobiális fertőzések kezelési eljárására oly módon, hogy a kezelést igénylő emlősnek, illetve a humán pacienseknek gyógyászatilag hatékony mennyiségű azitromicint adagolunk szabályzott hatóanyag-felszabadítású orális dózisformában, amely az azitromicint a fent leírt felszabadítási sebességgel szabadítja fel.

A késleltetett felszabadítású megoldásoknál a dózisforma formája lehet tablettá, kapszula, több részecske, szuszpenzió vagy sachet, feltéve, hogy a dózisforma az azitromicin mennyiség nagy részét a nyombéltől távolabb eső gyomor-bél rendszer traktus régióiba szállítja. Számos dózisforma megvalósítás

és/vagy szerkezet alkalmazható a cél elérésére. Ezek részletezése az alábbiakban következik. Többszörösen betölthetők a több részecskéből álló vagy gyöngyből vagy más részecskéből álló dózisformák a zselatin kapszulába vagy tablettává préselhetők.

A találmány célja az azitromicin által indukált gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulásának és súlyosságának csökkentése. Ez különösen nagy dózisoknál fontos, például 2 g és ennél nagyobb dózisoknál, amelyeknél viszonylag magas a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulása. Ezt a célt úgy érjük el, hogy minimalizáljuk az azitromicin duodénumba kerülését, legalább az azitromicinnel kezelt paciensek egy részénél, és ezáltal csökkentjük az azitromicin által indukált gasztrointesztinális mellékhatások össz-előfordulását és súlyosságát.

A feltalálók számos kísérletet végeztek emberen, amelyekben megvizsgálták a gasztrointesztinális mellékhatások előfordulását és súlyosságát azitromicin intravénás, orális és duodenális (orron keresztüli intubációval) és ileális (orron keresztül intubáció útján) adagolással. A kísérletek azt mutatták, hogy a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulása viszonylag alacsony intravénás adagolás után, még 5,4 g orális dózisnak megfelelő dózisok esetében is. Így - bár nem kívánjuk korlátozni a hatásmechanizmust vagy annak elméletét - az orálisan adagolt azitromicin gasztrointesztinális mellékhatásai feltehetőleg az azitromicin és a bélfal közötti lokális kölcsönhatások következménye. Ezen kívül az orron keresztüli intubációs kísérletek azt mutatták, hogy a duodenális azitromicin adagolás

sokkal komolyabb gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat okoz, mint az ileális adagolás. A feltalálók ennek megfelelően meghatározták, hogyha az azitromicint oly módon adagolják, hogy a nyombél nincs a gyógyszer nagy koncentrációinak kitéve, akkor ez a gyomor-bélrendszeri mellékhatások csökkenését eredményezi.

Ha az azitromicint orálisan adagoljuk a szokásos nem-szabályzott hatóanyag-felszabadítású kapszulákban, akkor viszonylag kiterjedt gyógyszer hatásnak van a nyombél kitéve. Ha az azitromicint a szokásos enteroszolvens dózisformákban adagoljuk, melyek megakadályozzák a gyógyszer gyomorban történő jelentős oldódását, ez is eredményezheti, hogy a nyombélre nagyobb arányú azitromicin dózis esik. Ennek megfelelően a találmány további tárgya olyan dózisformák előállítása, amelyek gyógyászatilag hasznos azitromicin dózisokat eredményeznek, miközben csökken az azitromicin lokalizált hatása a gyomor-bél traktusban, különösen a nyombélben, ezáltal csökkennek a gyomor-bélrendszeri mellékhatások.

Megjegyezzük, hogy a szabályzott hatóanyag-felszabadítású különböző típusú dózisformák ismertek és alkalmazásuk is ismert módon történik úgy, hogy a rövid felezési idejű vegyületek adagolási gyakorisága csökken, és ezáltal csökken a plazma koncentrációkban lévő fluktuáció, bizonyos esetekben javul a biztonság, illetve a hatékonysági profil. Mint-hogy az azitromicin eltávolítása az emberi szervezetből hosszú, körülbelül 69 órás felezési idővel jellemezhető, meglepő, hogy egy szabályzott hatóanyag-felszabadítású, akár nyújtott hatású vagy késleltetett dózisforma ilyen hasznos eredményez.

Az 1. ábra a felszívódási profil grafikus illusztrációja, széles értelemben definiálva az idő kritériumok által (1. profil), továbbá a találmányhoz tartozó több hipotetikus azitromicin felszabadulási profil (3. és 4. profil) és hipotetikus hatóanyag-felszabadulású profil, amely a találmány oltalmi körén kívül esik (2. profil).

Az alkalmazás céljára különböző szabályzott hatóanyag-felszabadítású dózisformákat írtak le az azitromicin esetében, részben mint nyújtott hatású, részben mint késleltetett hatású formákat. A korlátozó szándék nélkül a nyújtott hatású dózisformák az azitromicin esetében azok, amelyek lassan szabadítják fel az azitromicint, a késleltetett felszabadítású dózisformák pedig azok az azitromicin formák, amelyek kevés vagy egyáltalán semennyi azitromicint nem szabadítanak fel egy előre meghatározott ideig, majd az azitromicint gyorsan vagy nyújtott hatásban szabadítják fel. A szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos nyújtott hatású formák a késleltetett hatású formák alá esnek és fordítva. Így például a nyújtott hatású ozmózisos pumpa készülék egyszersemind nyújtott hatású és késleltetett hatású készülékként fogható fel. A találmány magában foglalja az azitromicin valamennyi szabályzott hatóanyag-felszabadítású dózisformáját, amelyek az itt leírt in vitro tesztek közül az egyikben vagy mind a kettőben előfordulnak (lásd a "példákat").

Nyújtott hatású hatóanyag-felszabadítás

A találmány szerinti nyújtott hatású dózisformákat szélesen interpretálhatjuk, a megvalósítási formákat a művelet kialakítási formái és elve szerint osztályozhatjuk csoportokba. Az első csoportba tartoznak a mátrixrendszerek, amelyekben az

azitromicin egy másik anyag mátrixába van beágyazva vagy diszpergálva, amely másik anyag késlelteti az azitromicin felszabadulását egy vizes közegben, azaz a gyomor-bélrendszer traktus belső folyadékában. Ha az azitromicin ilyenfajta mátrixban van diszpergálva, akkor a gyógyszer felszabadulása elsősorban a mátrix felületéről történik. Ily módon a gyógyszer azon készülék felületéről szabadul fel, amely tartalmazza a mátrixot, miután a mátrixon keresztül diffundál, vagy amikor a készülék felülete erodál, miközben a gyógyszer felszabadul. Bizonyos esetekben egyidejűleg működhet mindkét mechanizmus. A mátrixrendszerek nagyok lehetnek, például tabletta méretűek, (körülbelül 1 cm-esek), vagy lehetnek kicsik ($<0,3$ cm-nél kisebbek). A rendszer lehet egységes, például bolus, vagy osztott több alegységre, például több kapszula képezhet egy dózist, melyeket lényegében egyidejűleg adagolunk, vagy állhat több részecskéből, ezt neveztük fent több részecskés dózisformának. A több részecske többféleképpen formálható, például használható kapszula burokba töltendő por formájában, vagy önmagában is használható élelmiszerrel összekeverve, például fagylalttal az íz javítására.

A mátrixrendszer mérete befolyásolhatja az azitromicin felszabadulás sebességét, és ezért egy nagy mátrixrendszer, mint például a tabletta általában különböző összetételű, lehet kicsitől több részecskésig. A mátrixrendszer méretének hatása az azitromicin felszabadulásának kinetikájára a diffúzió tanulmányozásából jól ismert beosztási viselkedést követi. Illusztrálásképpen a következő táblázat az azitromicin diffúziós koefficiensét mutatja, amely ahhoz szükséges, hogy a különböző méretű

mátrixrendszerek esetében elérjük a jellemző 10 órás felszabadulási időt.

Radius (cm)	Diffúziós koefficiens (cm ² /s)
0,025 (50 µm átmérő)	$1,7 \times 10^{-10}$
0,1 (2 mm átmérő)	3×10^{-7}
0,5 (1 cm átmérő)	7×10^{-6}

A fenti táblázat azt szemlélteti, hogy a diffúziós koefficiens nagyságrendileg változnak, ahogy a készülék kívánt mérete változik. A magas és alacsony értékek a körülbelüli felső és alsó korlátokat jelentik a találmány szerinti mátrix készülékeknél. Azaz, a 10^{-10} körüli értéknél alacsonyabb diffúziós koefficiens mutató anyagok valószínűleg alkalmatlanok a találmány céljára, minthogy az azitromicin számára majdnem teljesen impermeábilisak. Azok az anyagok, amelyek 7×10^{-6} -nál magasabb diffúziós koefficiensűek, valószínűleg szintén alkalmatlanok, mivel azonnali vagy gyors felszabadítást eredményeznek. A diffúziós koefficiens skála alsó végén lévő anyagok polimerek, például cellulóz-acetát. Fordítva, a skála felső végénél lévő anyagok például hidrogének. Az egyes készülékek diffúziós sebességét a kiválasztott anyagnak vagy anyagoknak megfelelően lehet alakítani.

Ugyanígy módon, de más szavakkal általában a találmány szerinti nyújtott hatású készülékeket úgy kell kialakítani, hogy az azitromicint maximum 6 óra alatt, de lehetőleg még hosszabb idő alatt szabadítsák fel. A készüléket az $RT = r^2/D$ egyenlet szerint lehet kialakítani, ahol az RT jelentése a tartalmazott dózis teljes felszabadulási ideje, r jelentése a készülék sugara és D jelentése az azitromicin diffúziós koefficiense a mátrix

anyagban. Az egyenlet ismét azt illusztrálja, hogy a megfelelő dózisformákat a készülék mérete és a mátrix anyag diffúziós koefficiense függvényében kell kialakítani. Ha nem alkalmazhatunk gömb alakú dózisformát, akkor az r természetesen egy másik megfelelő irodalomból ismert dimenzióval helyettesíthető, ilyen például egy kocka félvastagsága, egy ellipszoid rövid tengelye, stb.

További illusztrálás céljából $50\ \mu\text{m}$ körüli átmérőjű részecskében egy nyújtott hatású mátrix előállítására valószínű polimer, például cellulóz-acetát vagy hasonló anyagú mátrix anyagra van szükség, a lassan diffundáló mátrix anyag hajlamos ki-egyenlíteni a kis részecskenagyságból eredő gyors diffúziós tendenciát. Ezzel ellentétben, ahhoz, hogy nyújtott hatású felszabadulást kapjunk egy nagy, például $1\ \text{cm}$ -es készülékben, valószínű olyan anyagra lesz szükség, amely leginkább folyadék, például hidrogél (lásd fent). A közbenső méretű készülékeknél, amelyek $1\ \text{mm}$ átmérőjűek, közbenső jellemzőjű mátrix anyagra van szükség.

Azt is megjegyezzük, hogy az azitromicin hatásos diffúziós koefficiense egy sűrű anyagban növelhető a kívánt értékig, ha lágyítószer, pórust vagy pórus indukáló adalékot adagolunk hozzá az irodalomból ismert módon. Használhatunk lassan hidratáló anyagokat is a kívánt közbenső diffúziós arányok elérésére. A mátrix készülékekből az azitromicin felszabadulását befolyásoló változók sokfélesége rugalmasságot engedélyez a különböző anyagú, méretű és felszabadulási idővel rendelkező készülékek tervezésében. A találmány tárgyához tartozó, külön-

böző azitromicin felszabadulás profilok módosulatait az alábbiakban részletezzük.

Egy előnyös megvalósítás szerint egy sokrészescskéjű mátrix sok azitromicin-tartalmú részescskéből áll, ahol minden részescske egy vagy több segédanyagot tartalmazó azitromicin elegyet tartalmaz, amely segédanyagokat úgy választjuk meg, hogy a mátrix korlátozni tudja az azitromicin kioldási sebességét egy vizes közegben. Erre a célra általában vízben oldhatatlan mátrix anyagokat használunk, ilyenek például a viasz, cellulóz vagy más vízben oldhatatlan polimerek. Szükség esetén a mátrix anyagokat adott esetben vízzoldékony anyagokkal együtt is formálhatjuk, mely utóbbiakat kötőanyagként vagy permeabilitás módosító szerként használtunk. Az ilyen dózisformák előállításánál hasznos mátrix anyagok lehetnek például mikrokristályos cellulóz, például Avicel (FMC, Philadelphia, PA védjegye), ideértve a mikrokristályos cellulóz olyan fokozatait, amelyekhez kötőanyagokat, például hidroxipropilmetilcellulózt adtunk, továbbá lehetnek viaszok, például paraffin, módosított növényi olajok, karnauba viasz, hidrogénezett ricinusolaj, méhviasz, valamint szintetikus polimerek, például polivinil-klorid, polivinil-acetát, vinil-acetát és etilénkopolimerek, polisztirol, stb. Adott esetben a mátrixba adagolhatunk vízzoldékony kötőanyagokat vagy felszabadulást módosító szereket is, ilyenek például a vízzoldékony polimerek, például hidroxipropilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, metilcellulóz, poli-(N-vinil-2-pirrolidinon) (PVP), poli(etilén-oxid) (PEO), poli(vinil-alkohol) (PVA), xantángumi, karrageenan, és más ilyen természetes és szintetikus anyagok. Ezen kívül fel-

szabadulás módosító szerként használhatunk még vízoldékony anyagokat, például cukrokat vagy sókat. Előnyös vízoldékony anyagokhoz tartoznak még a laktóz, szacharóz, glükóz, mannit, valamint HPC, HPMC és PVP.

A mátrix többszemcsés anyag előállítására előnyös az extrudálási, illetve a gömbösítési eljárás. Erre a célra az azitromicint kötőanyaggal nedvesítjük, melyet perforált lemezen vagy kézi lyukasztógépen keresztül extrudálunk és egy rotációs lemezre helyezünk. Az extrudátum ideálisan részekre törik, melyeket gömbszerű anyagok, spheroidok vagy legömbölyített rudak formájában kör alakúan helyezünk el egy rotációs lemezen. Egy előnyös eljárás illetve készítmény víz használatát is magában foglalja, hogy a keveréket megnedvesítsük, a keverék 75 % mikrokristályos cellulózból áll, melyet ennek megfelelően 80 - 25 % azitromicinnel keverünk össze.

A többrészececskéjű mátrix előállításának további előnyös eljárása a viasz granulátumok előállítása. Ebben az eljárásban kívánt mennyiségű azitromicint folyékony viasszal összekeverünk, és így homogén elegyet kapunk, melyet lehűtünk, majd egy szitán keresztül granulátumot állítunk elő. Előnyös mátrix anyagok a viaszos anyagok, különösen előnyösek a hidrogénezett ricinusolaj és a karnaubaviasz, valamint a sztearil-alkohol.

A többrészececskéjű mátrix előállításának további előnyös változata szerint szerves oldószert alkalmazunk, hogy elősegítsük az azitromicin és a mátrix anyag összekeverését. Ezt a technikát alkalmazhatjuk, ha egy olyan mátrix anyag alkalmazása szükséges, amely nem eléggé magas olvadáspontú, és amely anyag hogyha olvadt állapotban alkalmaznánk, a gyógyszer

mátrixanyag lebomlását eredményezné, vagy egy elfogadhatatlan olvadék viszkozitás jönne létre, és ezáltal meggátolná az azitromicin és a mátrixanyag összekeveredését. Az azitromicint és a mátrix anyagot mérsékelt mennyiségű oldószerrel egyesítve pépet képezhetünk, melyet szitán keresztülengedve granulátum keletkezik, amelyből az oldószert eltávolítjuk. Egy másik módszer szerint az azitromicint és a mátrixanyagot elegendő mennyiségű oldószerrel egyesítve a mátrixanyagot teljesen feloldhatjuk, és a kapott, adott esetben szilárd gyógyszerészcskéket tartalmazó oldatot permetezve szárítjuk, és így kapjuk a részecske dózisformát. Ez a technika akkor előnyös, hogyha a mátrixanyag nagy molekulatömegű szintetikus polimer, mint például cellulóz éter vagy cellulóz észter. Az eljáráshoz rendszerint alkalmazott oldószerek közé tartozik az acetón, etanol, izopropanol, etil-acetát és kettő vagy több elegye.

Ha az azitromicin mátrix több részecskés anyagot előállítottuk, akkor ez összekeverhető préselhető segédanyagokkal, például laktózzal vagy mikrokristályos cellulózzal, dikalcium-foszfáttal, stb., és a keveréket tablettává sajtoljuk. Szintén eredményesen alkalmazhatunk szétesést elősegítő szereket, például nátrium-keményítő-glikolátot vagy térhálós polivinil-pirrolidont, az ily módon előállított tabletták szétesnek, hogyha vizes közegbe helyezzük őket, például a gyomor-bél traktusban, és ezáltal kapjuk a több részecskés mátrixot, amelyből az azitromicin felszabadul.

Egy további mátrixrendszer megvalósítási forma a hidrofil mátrix tabletták, amely azitromicint és hidrofil polimert tartalmaz elegendő mennyiségben ahhoz, hogy az azitromicin feloldását

kellőképpen lehessen szabályozni. A mátrix előállításához hidrofíl polimerként használhatunk hidroxipropilmetilcellulózt (HPMC), hidroxipropilcellulózt (HPC), poli(etilén-oxid)-ot, polivinil-alkoholt, xantángumit, karbomert, karrageenant és zooglant. Előnyös anyag a HPMC. Más hidrofíl polimereket is használhatunk. Használatban a hidrofíl anyag megduzzad víz hatására, illetve esetleg fel is oldódik a vízben. Az azitromicin felszabadulása részben a mátrixból történő diffundálással és részben a mátrix eróziójával történik. Az azitromicin oldódási sebesség ezekben a hidrofíl mátrix tablettákban szabályozható az alkalmazott hidrofíl polimer mennyiségével és molekulatömegével. Általában nagyobb mennyiségű hidrofíl polimer alkalmazása csökkenti az oldódás sebességét, ahogy ugyanezt teszi a nagy molekulatömegű polimer alkalmazása is. Ha alacsony molekulatömegű polimert használunk, akkor ez növeli az oldódási sebességet. Az oldódási sebességet szabályozhatjuk továbbá vízzoldékony adalékok, például cukrok, sók vagy oldódó polimerek adagolásával is. Ilyen adalék lehet például cukor, például laktóz, szacharóz vagy mannit, továbbá sók, például nátrium-klorid, kálium-klorid, nátrium-hidrogén-karbonát és vízzoldékony polimerek, például PNVP vagy PVP, alacsony molekulatömegű HPC vagy HPMC vagy metil-cellulóz. Általában a készítményben lévő oldódó anyag töredékének növelése növeli a felszabadulási sebességet. Egy mátrix tabletta rendszerint 20 - 90 tömeg% azitromicint és 80 - 10 tömeg% polimert tartalmaz.

Egy előnyös mátrix tabletta körülbelül 50 - 80 tömeg% azitromicint, 15 - 35 % körüli HPMC-t, 0 - 35 % körüli laktózt, 0 - 15 % körüli PVP-t, 0 - 20 tömeg% körüli mikrokristályos cel-

lulózt és 0,25 - 2 tömeg% körüli magnézium-sztearátot tartalmaz.

A mátrix rendszerek mint osztály gyakran a mátrixból a gyógyszer nem állandó felszabadulását eredményezik. Ez a gyógyszer felszabadulás diffúziós mechanizmusának következménye lehet, és a dózisforma geometriájának módosítását lehet használni ahhoz, hogy a gyógyszer felszabadulási sebességét állandóbbá tegyünk, ahogy azt az alábbiakban részletezzük.

Egy további változat szerint egy azitromicin mátrix tablettát egy nem áthatolható bevonattal látunk el, és egy nyílást készítünk, például egy kör alakú lyukat vagy egy derékszögű nyílást vágunk, amelyen a tablettá tartalma a vizes gyomor-bélrendszeri traktusba kijut. Ez a megvalósítási forma megtalálható a 4 792 448. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amelyet leírásunkba referenciaként építünk be. A nyílás rendszerint olyan méretű, hogy az alatta lévő azitromicin készítmény felülete a készülék felületének kevesebb mint 40 %-át, előnyösen kevesebb mint 15 %-át tegye ki.

Előnyösen az azitromicin mátrix tablettát a felületi részen impermeábilis anyaggal vonjuk be, például a tablettának egy vagy mindkét oldalát, vagy a tablettá sugárirányú felületét.

Egy előnyös módszer szerint azitromicin mátrix tablettát impermeábilis anyaggal vonjuk be, és a gyógyszer szállításához egy nyílást vágunk, melyet a bevonaton keresztül fúrt lyuk készíttéssel kapunk. A lyuk lehet csak a bevonaton keresztül, vagy kiterjedhet a tablettá belsejébe mint egy passzázs.

Egy másik előnyös megoldás szerint az azitromicin mátrix tablettát impermeábilis anyaggal vonjuk be, és a gyógyszer

szállítására szolgáló passzázst az egész tablettán keresztül fúrt passzázs kialakításával érjük el.

Egy másik előnyös megvalósítás szerint egy azitromicin mátrix tablettát impermeábilis anyaggal vonunk be, és a gyógyszer szállításához egy vagy több passzázst alakítunk ki úgy, hogy az impermeábilis bevonatból egy vagy több csíkot eltávolítunk, vagy a bevonaton egy vagy két vágást végzünk előnyösen a tablettá radiális felületén vagy tetején. Előnyösen az azitromicin mátrix tablettát kúp formájában alakítjuk ki, és az impermeábilis anyaggal teljesen bevonjuk.

A gyógyszer szállításához a passzázst úgy alakítjuk ki, hogy a kúp hegyét levágjuk.

Egy további előnyös változat szerint az azitromicin mátrix tablettát félgömb formájában alakítjuk ki, és teljesen bevonjuk az impermeábilis anyaggal, a gyógyszer transzportjához szükséges passzázst pedig úgy alakítjuk ki, hogy a félgömb lapos felületének közepébe egy lyukat fúrunk.

Egy további előnyös megoldás szerint az azitromicin mátrix tablettát félhenger formájára alakítjuk, és teljesen bevonjuk egy impermeábilis anyaggal. A gyógyszer transzportához szükséges passzázst úgy alakítjuk ki, hogy az impermeábilis bevonatba egy vágást vágunk, vagy egy csíkot eltávolítunk belőle a félhenger tengelye mentén, a félhenger lapos felületének középvonala mentén.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fent leírt geometriai módosulatok ekvivalensen állíthatók elő több mint egy módszerrel. Így például a gyógyszer transzportját elősegítő passzázs előállításához vágást vagy fúrást használtunk, de ezt

más műveletekkel is megoldhatjuk, például olyan technikával, amellyel a kívánt parciális bevonatot közvetlenül kapjuk.

"Impermeábilis anyagon" olyan anyagot értünk, amely elegendő sűrűségű és impermeábilis az azitromicinnel szemben úgy, hogy lényeges azitromicin transzport ne mehessen végbe az anyagon keresztül a gyógyszer felszabadulás időtartama alatt, azaz több órától 1 napig. Ilyen bevonatot kaphatunk, ha elég alacsony diffúziós koefficienssel rendelkező bevonóanyagot választunk ki az azitromicinhez, és ezt elég sűrűn alkalmazzuk. Az impermeábilis bevonatok kialakítására szolgáló anyagok lényegében olyan anyagok, amelyekben az azitromicin diffúziós koefficiense 10^{-7} cm²/sec-nél kisebb. Megjegyezzük, hogy az előző koefficiens teljesen elegendő lehet egy fent tárgyalt mátrix készülékhez. A most tárgyalt típusú készülékben, amelyet makroszkópikus nyílással láttunk el, az ilyen diffúziós koefficienssel rendelkező anyag azonban, és majdnem bármilyen nem-folyadék halmazállapotú membránanyag, ezzel szemben az azitromicinnel van szemben, mert bár impermeábilis, de a transzport nagyobb része a nyíláson keresztül megy végbe. Előnyös bevonóanyagokhoz tartoznak a filmképző polimerek és viaszok. Különösen előnyösek a termoplasztikus polimerek, például polietilén-ko-vinil-acetát, polivinil-klorid, etil-cellulóz és cellulóz-acetát. Ezek az anyagok az azitromicin kívánt alacsony áthatolási sebességét mutatják, ha 100 µm-nél nagyobb sűrűségű bevonatként történik az alkalmazásuk.

Egy további nyújtott hatású mátrix rendszer azitromicint tartalmaz hidrogél mátrixban diszpergálva. Ez a forma a fent

tárgyalt hidrofil mátrix tablettától annyiban különbözik, hogy ez esetben a hidrogél nem az erodálható granulátum préselt tabletta, hanem inkább egy monolitikus polimer hálózat. Az irodalomból ismert, hogy a hidrogél vízzel duzzadó hálózati polimer. A hidrogélek előnyös anyagok a mátrixokhoz, mert vizet tudnak abszorbeálni, vagy olyanná alakíthatók, hogy nagy térfogatú vizet tudnak tartalmazni. Ezáltal elősegítik a szolvatált gyógyszer diffúzióját a mátrixon belül. A gyógyszer diffúziós koefficiensek a hidrogélekben jellegzetesen magasak, és az erősen vízzel duzzadt géleknél a gyógyszer diffúziós koefficiense a gélben megközelítheti a tiszta vízben mutatott értéket. Ehhez a magas diffúziós koefficiens viszonylag nagy készülékekből teszi lehetővé a gyakorlati felszabadulási sebességeket, azaz nem szükséges mikrorészecskéket képezni. Bár a hidrogél készülékek előállíthatók azitromicinnel, tölthetők, tárolhatók és teljesen hidratált állapotban adagolhatók, előnyös, hogyha a tárolásuk, adagolásuk száraz állapotban történik. A stabilitás és könnyen kezelhetőség szempontján kívül a száraz állapotú hidrogél adagolás jó azitromicin felszabadulási kinetikát eredményez. A hidrogélek előállításához előnyös anyagok a hidrofil, vinil és akril-polimerek, poliszacharidok, például kalcium-alginát és polietilén-oxid. Különösen előnyösek a poli-(2-hidroxi-etil-metakrilát), a poli(akrilsav), poli(metakrilsav), poli(N-vinil-2-pirrolidinon), poli(vinil-alkohol) és ezek egymással képezett kopolimerjei, valamint hidrofób monomerekkel, például metil-metakriláttal, vinil-acetáttal képzett monomerek, stb. Előnyösek továbbá a hidrofil poliuretánok, amelyek nagy polietilén-oxid blokkokat tartalmaznak. Más előnyös anyagok például az

interpenetráló polimer hálózathálóból álló hidrogélek, melyek úgy állíthatók elő, hogy az éppen említett hidrofíll és hidrofób monomerekből álló komponenseket adjuk hozzá, vagy ezekkel kondenzálva polimerizáljuk.

A találmány szerinti nyújtott hatású azitromicin dózisformák egy másik csoportját képezik a membrán moderált vagy reservoir rendszerek. Ebben a csoportban egy azitromicin reservoir-t egy sebesség korlátozó membrán vesz körül. Az azitromicin az irodalomból jól ismert tömeg szállítás mechanizmus révén hatol át a membránon, ez magában foglalja a membránon belüli oldódást, de nem korlátozódik erre, majd a membránon keresztüli diffundálást vagy a folyadékkal töltött pórusokon keresztül történő diffundálást a membránon belül. Ezek az egyéni reservoir rendszer dózisformák lehetnek nagyok, mint az egyetlen nagy reservoir-t tartalmazó tabletta esetében, vagy lehetnek multipartikulárisak, mint a több reservoir részecskét tartalmazó kapszula esetében, és mindegyik egyenként van egy membránnal bevonva. A bevonat lehet nem-porózus, és mégis az azitromicin számára permeábilis, például az azitromicin közvetlenül diffundálhat a membránon keresztül, vagy lehet porózus. Ahogy a találmány egyéb megvalósítási formái esetében is, a transzport mechanizmusa feltehetőleg nem kritikus.

Az irodalomból ismert nyújtott hatású bevonatokat a membrán előállítására is használhatjuk, különösen polimer bevonatokat, például cellulóz-észtert vagy -étert, vagy akril polimert vagy polimerek elegyét. Előnyösek az etil-cellulóz, cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-butirát. A polimert alkalmazhatjuk szerves oldószeres oldatként vagy vizes diszperzióként vagy

látexként. A bevonási műveletet elvégezhetjük egy standard készületben, például fluidágyas bevonóban vagy Wurster-féle bevonóban vagy rotációs ágybevonóban.

Kívánt esetben a bevonat permeabilitását két vagy több anyag keverésével módosíthatjuk. Különösen hasznos eljárás a bevonat porozitásának igazítására abból áll, hogy egy előre meghatározott mennyiségű, finom eloszlású vízoldékony anyagot, például cukrot vagy sókat vagy vízoldékony polimereket adagolunk a használandó membránképző polimer oldatához vagy diszperziójához, például vizes latexhez. Ha a dózisformát a gyomor-bélrendszer traktus vizes közegébe juttatjuk, akkor ezeket a vízoldékony membrán adalékokat kimossuk a membránból, és így pórusokat hagyunk vissza, melyek megkönnyítik a gyógyszer felszabadulását. A membrán bevonatot lágyítószer hozzáadásával is módosíthatjuk, ahogy ez az irodalomból ismert.

A membrán bevonat alkalmazási eljárásának egy különösen hasznos változata abból áll, hogy a polimer bevonatot feloldjuk olyan oldószerek elegyében, amelyeket úgy választunk meg, hogy ahogy a bevonat megszárad, az alkalmazott bevonó oldatban egy fázis inverzió megy végbe, és ez porózus szerkezetű membránt eredményez. A bevonó rendszer ilyen típusának számos példáját találhatjuk meg az 1990. március 7-én közzétett 0 357 369 B1 számú európai szabadalmi leírásban, melyet leírásunkba referenciaként építünk be. Általában a membrán mechanikus megerősítéséhez nincs szükség támasztékra,

A membrán morfológiája nem döntő jelentőségű, ameddig a felsorolt permeabilitási jellemzők megvannak. A membrán lehet

amorf vagy kristályos, és bármilyen eljárással előállított bármilyen morfológiai kategóriája lehet, például egy érintkező felületi polimerizált membrán (vékony sebességkorlátozó bőr porózus támasztékon), porózus hidrophil membrán, porózus hidrophób membrán, hidrogén membrán, ion membrán és egyéb anyagok, melyeket az azitromicinre vonatkoztatva szabályzott permeabilitás jellemez.

Hasznos reservoir rendszer lehet egy burokkal rendelkező kapszula, amely a sebességkorlátozó membrán anyagát tartalmazza, beleértve az előzőleg tárgyalt bármilyen membrán anyagot, és amely egy azitromicin gyógyszerkészítménnyel van töltve. Ennek a konfigurációnak a különös előnye az, hogy a kapszulát a gyógyszerkészítménytől függetlenül elő lehet állítani, és így olyan eljárási körülmények között állítható elő a kapszula, melyek különben károsan érintenék a gyógyszert. A burokkal rendelkező kapszula előnyös változatát a porózus vagy permeabilis polimerből állíthatjuk elő, melyeket hő formálási eljárással kapunk. Különösen előnyös a kapszula burok egy aszimmetrikus membrán formájában, azaz olyan membrán formájában, amely az egyik felületén egy vékony bőrt tartalmaz, és amelynek a legnagyobb sűrűségét az igen permeabilis porózus anyag képezi. Az aszimmetrikus membrán kapszula előállítási eljárása előnyösen egy oldószer csere fázis inverzióból áll, melynek során kapszula alakú öntőformára rávitt polimer oldattal elválasztjuk a fázisokat úgy, hogy az oldószert egy elegyedő nem oldószerezrel cseréljük le. A találmány szerint használható aszimmetrikus membránok példáit az említett 0 357 369 B1 számú európai szabadalmi leírásban találhatjuk.

A reservoir rendszerek egy előnyös csoportját képezik a multipartikuláris rendszerek, ahol minden részecskét egy olyan polimer bevonattal látunk el, amely a nyújtott hatást biztosítja az azitromicinnek. A multipartikuláris részecskék mindegyike tartalmaz azitromicint és egy vagy több kiszínezéshez szükséges segédanyagot. Az egyes részecskék mérete - mint már említettük - általában 50 μm és 3 mm közötti, bár hasznosak lehetnek a tartományon kívül eső mérettel rendelkező gyöngyök is. Általában a gyöngyök azitromicint és egy vagy több kötőanyagot tartalmaznak, rendszerint olyan dózisformák előállítására kívánatos, melyek kicsik és könnyen nyelhetők le, és előnyösek a segédanyagokhoz képest nagy azitromicin mennyiséget tartalmazó gyöngyök. Az ilyen gyöngyök kiszínezéséhez hasznos kötőanyagok közül megemlíthetők a mikrokristályos cellulóz, például Avicel[®], (FMC Corp.), a hidroxipropil-cellulóz (HPC), a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) és hasonló anyagok vagy ezek kombinációi. Általában a granulálásnál és a tablettázásnál szükséges kötőanyagokat, például keményítőt, előgelesített keményítőt és poli(N-vinil-2-pirrolidinon)-t (PVP) is használhatjuk a többrészecskéjű készítmények előállítására.

A reservoir rendszerhez tartozó azitromicin multipartikuláris készítményeket az irodalomból ismert módon állíthatjuk elő, például extrudálással vagy szferonizálással (gömbképzéssel), nedves granulálással, fluidágyas granulálással és rotációs ágyas granulálással. Ezen kívül a készítmények úgy is előállíthatók, hogy az azitromicin készítményt (a gyógyszert és a segédanyagokat) egy magházra építjük fel (például egy páratlan magként) gyógyszer rétegezési technológiával, például por be-

vonással vagy az azitromicin készítményt úgy alkalmazzuk, hogy egy megfelelő kötőoldatban az azitromicin oldatot vagy diszperziót a magházra permetezzük egy fluidáló ágyban, például Wurster bevonóban vagy rotációs készülékben. A készítmény és az eljárás példaként említhető az azitromicin és hidroxipropilcellulóz összetételű készítmény vizes diszperziójának permetezése. Az azitromicint előnyösen a vízoldékonysági határán túl kell a vizes készítménybe bevinni.

Előnyös módszer a multipartikuláris magok előállítására az extrudálási vagy szferonizálási (gömbképzési) eljárás, ahogy azt már a mátrix többrészesekéjű készítményeknél megvitattuk. A módszer előnyös megvalósítása szerint vizet használunk 5 - 75 % mikrokristályos cellulózt, és a 95 - 25 % azitromicint tartalmazó keverék nedvesítésére. Különösen előnyös az 5 - 30 mikrokristályos cellulózt és a 95 - 70 % azitromicint tartalmazó elegy alkalmazása.

Az irodalomból ismert nyújtott hatású bevonatot, különösen polimer bevonatokat használhatunk a membrán előállítására a reservoir rendszerekhez. A polimer bevonó anyagok, a készülék és a bevonási módszerek előnyös változatait is már előzőleg tárgyaltuk.

A bevont multipartikuláris készítményből az azitromicin felszabadulásának sebességét szabályozhatjuk gyógyszer tartalmú mag összetételével és kötőanyag tartalmával, valamint a bevonat sűrűségével és permeabilitásával, és a multipartikuláris készítmény felület- és térfogatarányával. A szakember számára nyilvánvaló, hogyha a bevonat sűrűségét növeljük, akkor a felszabadulási sebesség csökken, míg hogyha a bevonat

permeabilitását növeljük vagy növeljük a multipartikuláris készítményben a felület/térfogat arányt, akkor a felszabadulási sebesség is nő. Kívánt esetben a bevonat permeabilitását két vagy több anyag összekeverésével módosíthatjuk. A bevonatok egy előnyös sorozata vízben oldhatatlan és vízben oldható polimerek elegyéből áll, például etil-cellulózból és hidroxipropilmetil-cellulózból. Különösen hasznos bevonat változat a finomeloszlású vízdékony anyag, például cukrok vagy sók hozzáadása. Ha vizes közegbe helyezzük, akkor ezek a vízdékony membrán adalékok kilúgozódnak a membránból, és ezáltal a visszamaradó pórusok megkönnyítik a gyógyszer szállítását. A membrán bevonatot úgy is módosíthatjuk, hogy lágyítószerrel, például az irodalomból ismert lágyítószer adagolunk hozzá. A membrán bevonat különösen előnyös változata szerint oldószerek elegyét használjuk, amelyeket úgy választunk meg, hogy a bevonat megszáradjon, és ekkor az alkalmazott bevonó oldatban fázis inverzió lép fel, és ez porózus szerkezetű membránt eredményez.

A multipartikuláris készítmény előnyös változata 95 % azitromicint tartalmaz, és az egyes részecskék etil-cellulóz vizes diszperziójával vannak bevonva, és száradás után folyamatos filmet képez.

Egy további előnyös változatot kapunk, ha az azitromicin gyöngyök méretben kisebbek mint $400\ \mu\text{m}$, és be vannak vonva etil-cellulózból vagy cellulóz-acetátból álló fázis inverziós membránnal.

Különösen előnyös változatot kapunk, ha az azitromicin gyöngyök mérete kisebb mint $400\ \mu\text{m}$, és bevonjuk a gyöngyöket

etil-cellulóz vizes diszperziójával, amely száradás után folyamatos filmet képez.

Még egy különösen előnyös változat szerint az azitromicin gyöngyök mérete kisebb mint $300\text{ }\mu\text{m}$, és be vannak vonva etil-cellulóz vizes diszperziójával, és ez száradás után folyamatos filmet képez.

Az azitromicin nyújtott hatású dózisformáinak harmadik csoportját képezik az ozmotikus szállítású készítmények vagy ozmotikus pumpák, ahogy az irodalomban ismeretesek. Ezek az ozmotikus pumpák egy magot tartalmaznak, amely egy ozmotikus hatású készítményt tartalmaz, amelyet egy szemipermeábilis membrán vesz körül. A szemipermeábilis ebben az összefüggésben azt jelenti, hogy a víz át tud hatolni a membránon, de vízben oldott anyagok nem tudnak áthatolni. A használat során a készülék a magkészítmény ozmotikus aktivitása következtében vizet szív magába. A környező membrán szemipermeábilis természete miatt a készülék tartalma (beleértve a gyógyszert és a segédanyagokat) nem tud a membrán nem-porózus régióin keresztülhatolni, és az ozmózis nyomás révén kénytelen a készüléket egy olyan nyíláson vagy passzázsra keresztül elhagyni, amelyet a dózisformába előbb előre belevittünk, vagy amely a GI, azaz a gyomor-bél traktusban in situ keletkezett, úgy, hogy a bevonatban az ozmotikus nyomás hatására szándékosan beleépített gyenge pontok felrobbannak. Az ozmotikusan hatásos készítmény vízdoldékony anyagokat foglal magánban, amelyek kolloid ozmotikus nyomást és vízzel duzzasztott polimereket eredményeznek. A gyógyszer maga, ha igen jól oldódik vízben, az elegy ozmotikusan haté-

kony komponense lehet. Az azitromicin fumarát oldékonysága pH 7-nél körülbelül 100 mg/ml, és ez körülbelül 3 atmoszféra ozmotikus nyomásnak felel meg, amely elég ahhoz, hogy bizonyos ozmotikus hajtóerőt képviseljen. Azonban az azitromicin dihidrát oldékonysága egy önpufferezett oldatban, azaz pH > 8 értéken sokkal alacsonyabb. Ezért az azitromicin ozmotikus hatékonysága a készítményben lévő savas pufferek jelenlététől függ. A gyógyszerkészítményt elválaszthatjuk az ozmotikusan hatékony komponensektől egy mozgatható válaszfal vagy dugattyú segítségével.

A szemipermeábilis membrán készítéshez használt anyagok közé sorolhatjuk a poliamidokat, poliésztereket és cellulóz-származékokat. Előnyösek a cellulóz-éterek és -észterek. Különösen előnyös a cellulóz-acetát, cellulóz-acetát-butirát és az etil-cellulóz. Különösen hasznosak azok az anyagok, amelyek spontán egy vagy több kijárat passzázst képeznek, vagy a gyártás során, vagy a környezetbe helyezés során. Ezek az előnyös anyagok lehetnek porózus polimerek, melyek pórusai a gyártás során a fázis inverzióval keletkeznek (lásd fent), vagy pedig a membránban lévő vízdoldékony komponens oldódásával jönnek létre.

A szemipermeábilis membránok előállításánál különösen hasznosak az ozmotikus szállítási készülékekben a porózus hidrofób polimerek, melyek leírása megtalálható a 08/096 144. alapszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben (benyújtva 1993, július 22.). Ezek igen permeábilisak a vízre nézve, de igen kevésbé permeábilisak a vízben oldott anyagokra nézve. Ezen anyagoknak igen magas a víz

permeabilitása a számos jelenlévő mikroszkópikus pórust tekintve (azaz a molekuláris dimenzióknál sokkal nagyobb pórusoknál). A porozitásuk ellenére ezek az anyagok nem engedik át a vizes oldatban lévő molekulákat, mert a folyékony víz nem nedvesíti a pórusokat. A gőzfázisban lévő víz könnyen át tud hatolni az ezen anyagokból készült membránokon.

Az ozmotikus szállításra szolgáló készülék előnyös csoportja egy kétfázisú tablettából áll. A tabletta bevonat víz számára permeábilis membránt tartalmaz, amely azonban lényegében permeábilis az azitromicin és a mellette lévő segédanyagok számára. A bevonat egy vagy több kijárat passzázst tartalmaz, amely kapcsolatban van a gyógyszer szállítását biztosító azitromicin tartalmú fázissal. A tabletta mag két fázist tartalmaz, az egyik fázis az azitromicin készítményt tartalmazza, és a másik az expandálható hidrogélt, további ozmotikus szerrel vagy azok nélkül.

Vizes közegben a tabletta a membránon keresztül vizet szív magába, ezáltal az azitromicin készítmény adagolható vizes készítménnyé alakul, a hidrogél fázis kiterjed és nyomul az azitromicin készítménnyel szemben, és ezzel kiszorítja a kijárat passzázson az azitromicin készítményt.

Az azitromicin szállítási sebességét olyan tényezők szabályozzák, mint a bevonat permeabilitása és sűrűsége, a hidrogél fázis víz aktivitása és a készülék felületi területe. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a bevonat sűrűségének növelése csökkenti a felszabadulás sebességét, míg a bevonat permeabilitásának növelése vagy a hidrogél fázis víz aktivitá-

sának vagy a készülék felületi területének növelése növeli a felszabadulási sebességet.

Az azitromicin készítmény előállításának anyagai például az azitromicinen kívül a hidroxipropilmetilcellulóz, a polietilén-oxid, a poli(N-vinil-2-pirrolidinon) vagy a PVP és más, gyógyászatilag elfogadható hordozók. Ezen kívül ozmózis szabályzó szerek, például cukrok vagy sók, különösen szacharóz, mannit vagy nátrium-klorid is alkalmazhatók. A hidrogél fázis képzésére alkalmas anyagok közül megemlíthetők a nátriumkarboximetilcellulóz, a polietilén-oxid, a poliakrilsav, a nátrium-(poliakrilát) és más, nagy molekulásúlyú hidrofil anyagok. Különösen hasznosak a polietilén-oxidok, melyek molekulatömege 4 000 000 és 7 500 000 közötti, és a 200 000 és 1 000 000 molekulásúly közötti nátriumkarboximetilcellulóz.

A bevonat képzésére hasznosak a cellulóz-észterek és cellulóz-éterek, valamint a cellulóz-észter-éterek. Előnyösek a cellulóz-acetát és az etilcellulóz.

A kijárat passzázsának az azitromicin készítményt tartalmazó tabletta oldalán kell elhelyezkedni. Több mint egy ilyen kijárat passzázs lehet, ezt a kijárat passzázszt mechanikai vagy lézer forrással lehet előállítani, vagy úgy, hogy egy a tablettán egy nehezen bevonható területet hozunk létre a tabletta préselés során ideális szerszám segítségével. A készülékből az azitromicin szállítás sebességét optimalizálhatjuk úgy, hogy optimális terápiás hatást lehessen az emlősnél elérni az azitromicin szállításával.

Az azitromicin nyújtott hatású dózisformák negyedik csoportját képezik a bevont hidrogél tabletták és multipartikuláris

készítmények, lásd a szintén függő 07/296 464 alapszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést, melyet EP 378404 B1 számon tették közzé 1994. augusztus 31-én. A bevonat hidrogél tabletták egy tabletta magot tartalmaznak, amely azitromicinből és duzzadó anyagból, előnyösen hidrogél polimerből áll, melyet egy membrán von be, és amely lyukakat vagy pórusokat tartalmaz, amelyeken keresztül a hidrogél vizes környezetben az azitromicint extrudálja, illetve kiviszi. A membrán továbbá tartalmazhat polimer vagy alacsony molekulásúlyú vízoldékony porozigéneket is, melyek oldódnak a vizes környezetben, és olyan pórusokat hoznak létre, amelyeken keresztül a hidrogén és az azitromicin extrudálhat. A porozigének vízoldékony polimerek, például hidroxipropilmetilcellulóz, és alacsony molekulásúlyú anyagok, például glicerin, szacharóz, glükóz és nátrium-klorid. Ebben a negyedik nyújtott hatású azitromicin dózis formában a membrán anyag bármilyen filmképző polimert tartalmazhat, beleértve a vízzel szemben permeábilis vagy impermeábilis polimereket, amelyek biztosítják, hogy a tabletta magon leülepedő membrán porózus vagy vízoldékony porozigéneket tartalmaz. Hasonlóan állíthatók elő a többreszecskéjű készítmények vagy gyöngyök, amelyek egy azitromicinből és duzzadó anyagú magból állnak, és amelyek porózus vagy porozigén tartalmú membránnal vannak bevonva.

Minthogy a találmány célja, hogy a gyomor-bél felső traktusa minél kevésbé legyen kitéve az azitromicin nagy koncentrációinak, a találmány szerinti dózisformák egy különösen előnyös ötödik csoportját képezik azok a formák, amelyek késleltetik a nyújtott hatású azitromicin felszabadulását. Példaképpen ezt

egy olyan tablettával lehet illusztrálni, amely egy azitromicin tartalmú magból áll, amely mag először olyan polimer anyaggal van bevonva, amely az azitromicin nyújtott hatású felszabadulását idézi elő, és egy második bevonat pedig késlelteti a gyógyszer felszabadulását, amikor a dózisformát beveszik. Az első bevonatot a tablettára vagy a köré alkalmazzák, a második bevonatot az első bevonatra, illetve a köré alkalmazzák.

A tablettát az irodalomból jól ismert módon állíthatjuk elő, és gyógyászati lag hatékony mennyiségű azitromicint, valamint a tablettá előállításához szükséges segédanyagokat tartalmazza.

Az első bevonat az irodalomból jól ismert nyújtott hatású bevonat lehet, például polimer bevonat, amellyel a membránt állítjuk elő, ahogy azt a reservoir rendszereknél leírtuk. Előnyös polimer bevonó anyagok, a készülék és a bevonási módszerek is már szerepelnek a fent leírtak között.

A tablettá második bevonatának előállításához olyan irodalomból ismert polimereket használhatunk, amelyeket a késleltetett hatóanyag felszabadítású gyógyszerekhez használnak enteroszolvens bevonatként. Ezek leginkább pH-érzékeny anyagok, például cellulóz-acetát-ftalát, cellulóz-acetát-trimellitát, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalát, poli(vinil-acetát)-ftalát és akril kopolimerek, például Eudragit L-100 (Röhm Pharma) és hasonló anyagok, és a részletes leírásukat a "Késleltetett felszabadulás" fejezet alatt találjuk. A késleltetett felszabadulású bevonat sűrűségét beállítva kapjuk a kívánt késleltetési tulajdonságot. Általában a vastagabb bevonatok jobban ellenállnak az erózióknak, ennek megfelelően hosszabb ideig késleltetik a

hatóanyag felszabadulását. Az előnyös bevonatok 300 μm -tól körülbelül 3 mm-ig terjedő vastagságúak.

Bevétel után a kétszer bevont tabletta keresztülhalad a gyomron, ahol a második bevonat megakadályozza az ott lévő túlnyomóan savas körülmények között az azitromicin felszabadulását. Amint a tabletta elhagyja a gyomrot, és belép a vékonybélbe, ahol a pH magasabb, a második bevonat erodál, vagy a választott anyag fizikokémiai tulajdonságainak megfelelően oldódik. A második bevonat eróziója vagy oldódása után az első bevonat megakadályozza az azitromicin azonnali és gyors felszabadulását, és úgy irányítja a felszabadulást, hogy megakadályozza a nagy koncentrációk létrejöttét, ezáltal minimalizálja a mellékhatásokat.

Egy további változat egy olyan többrészesekéjű készítmény, amelyben minden részecske kétszeresen a fent leírt módon a tablettákhoz hasonlóan be van vonva először egy olyan polimerrel, amely az azitromicin nyújtott felszabadulását biztosítja, majd egy másik polimerrel, amely késlelteti a gyomor-bél traktusban a környezetbe történő felszabadulást, amikor a dózisformát fogyasztják. A gyöngyök azitromicint tartalmaznak, továbbá tartalmazhatnak még a kissereléshez szükséges egy vagy több segédanyagot. A multipartikuláris készítmények közül előnyösek azok a készítmények, amelyek nagy arányban tartalmazzák a kötőanyaghoz képest az azitromicint. A multipartikuláris készítmények előállítása a fent leírt módon történhet a reservoir rendszerek előállításánál megadott módon, beleértve az extrudálást és a szferonizálást (gömbképzést), a nedves granu-

lálást, a nedves ágyas granulálást és a rotációs ágyas granulálást, a magház képzést, stb.

A nyújtott hatású bevonat az irodalomból ismert. Különösen ide tartoznak a polimer bevonatok, a membrán előállítását már a reservoir rendszereknél tárgyaltuk. Előnyös polimer bevonóanyagok és készülékek és bevonási módszerek is már fent szerepelnek.

A nyújtott hatású bevont többreszecskejű készítményből az azitromicin felszabadulásának sebességét, azaz mielőtt a késleltetett felszabadulást biztosító bevonatot megkapnák, valamint a bevonatot módosító eljárásokat is azok a tényezők szabályozzák, amelyeket már a reservoir rendszerű azitromicin több részecskejű készítményeknél tárgyaltunk.

A második membrán vagy kettős bevonatú multipartikuláris készítmény bevonata egy olyan késleltetett hatású bevonat, amelyet az első nyújtott hatású bevonatra viszünk fel, ahogy a tablettáknál már leírtuk, és ugyanazokból az anyagokból képezhető a bevonat. Meg kell jegyezni, hogy az úgynevezett enteroszolvens anyagok lényegesen különböznek a szokásos enteroszolvens dózisformák előállításánál történő alkalmazásoktól. A szokásos enteroszolvens formáknál az a cél, hogy a gyógyszer felszabadulását addig késleltessük, ameddig a dózisforma el nem hagyja a gyomrot, és ezután a dózist a nyombélbe szállítja. Az azitromicin adagolása közvetlenül és teljesen a nyombélbe nem kívánatos azonban a mellékhatások miatt, és ezeket minimalizálni kell vagy el kell kerülni a találmány céljának megfelelően. Ezért ha a szokásos enteroszolvens polimereket használjuk, akkor ezeket lényegesen vastagabban kell fel-

vinni, mint a szokásos gyakorlatban azért, hogy a gyógyszer felszabadulását addig késleltessük, ameddig a dózisforma az alacsonyabb gyomor-bél traktust el nem éri. Előnyös azonban a nyújtott vagy szabályozott azitromicin szállítást akkor eszközölni, miután a késleltetett hatású bevonat feloldódott vagy erózált, és ezért a késleltetett felszabadulás jellemzőket kombinálni lehet a nyújtott hatású jellemzővel, és a késleltetett felszabadulási rész önmagában is eleget tehet vagy nem szükségeszerűen tesz eleget az USP enteroszolvens kritériumoknak. A késleltetett hatású bevonat vastagságát úgy állítjuk be, hogy a kívánt késleltető tulajdonságot kapjuk. Általában a vastagabb bevonatok jobban ellenállnak az erózióknak, és ezért hosszabb késleltetést eredményeznek.

Késleltetett felszabadulás

A találmány szerinti első késleltetett hatóanyag felszabadulású változat egy pH-függő bevont tabletta, amely tabletta magot tartalmaz, azitromicinből, szétesést elősegítő szerből, keletkező anyagból és egy vagy több gyógyászati hordozóból áll, és ez a mag be van vonva egy anyaggal, előnyösen egy polimerrel, amely lényegében oldhatatlan és impermeábilis a gyomor pH-jánál, és amely oldhatóbb és permeábilisabb a vékonybél pH-jával. A bevonó polimer előnyösen lényegében oldhatatlan és impermeábilis 5-ös pH alatti értéknél, és vízzoldékony 5-nél nagyobb pH-nál. Az is előnyös, hogyha a tabletta magja olyan mennyiségű polimerrel van bevonva, amely elegendő ahhoz, hogy biztosítsa, hogy lényegében a dózisformából azitromicin ne szabaduljon fel, ameddig a dózisforma el nem hagyta a gyomrot, és nem tartózkodott legalább 15 percig vagy ennél

hosszabb ideig, előnyösen 30 percig, vagy hosszabb ideig a vékonybélben, és így biztosítsa azt, hogy minimális mennyiségű azitromicin szabaduljon fel a nyombélben. Alkalmazhatók a pH-érzékeny polimer vízben oldhatatlan polimerrel képezett elegyei is. A tabletták 10 - 80 tömeg% polimerrel vannak bevonva az azitromicint tartalmazó tabletta magra vonatkoztatva. Az előnyös tabletták 15 - 50 tömeg% polimerrel vannak bevonva az azitromicin tabletta magra vonatkoztatva.

A pH-érzékeny polimerek, melyek viszonylag oldhatatlanok és impermeábilisak a gyomor pH-ja mellett, de oldékonyabbak és permeábilisabbak a vékonybél pH-jánál és a vastagbél pH-jánál, lehetnek poliakril-amidok, ftalát-származékok, például szénhidrátok savanyú ftalátjai, amiláz-acetát-ftalát, cellulóz-acetát-ftalát és más cellulóz-észter-ftalátok, cellulóz-éter-ftalátok, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, hidroxipropil-etil-cellulóz-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, metil-cellulóz-ftalát, polivinil-acetát-ftalát, polivinil-acetát-hidrogén-ftalát, nátrium-cellulóz-acetát-ftalát, keményítő savanyú ftalát, sztirol-maleinsav-dibutil-ftalát kopolimer, sztirol-maleinsav polivinil-acetát-ftalát kopolimer, sztirol és maleinsav kopolimerek, poliakrilsav-származékok, például akrilsav és akrilsav-észter kopolimerek, polimetakrilsav és észterek, poliakril-metakrilsav kopolimerek, sellak és vinil-acetát és kronsav kopolimerek.

Az előnyös pH-érzékeny polimerekhez tartozik a sellak; ftalát-származékok, különösen cellulóz-acetát-ftalát, polivinil-acetát-ftalát és hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, poliakrilsav-származékok, különösen az akrilsavval kevert poli-metil-

-metakrilát és akrilsav-észter kopolimerek és vinil-acetát és krotonsav kopolimerek.

A cellulóz-acetát-ftalátot (CAP) felvihetjük az azitromicin tablettákra, hogy ezzel elérjük az azitromicin késleltetett felszabadulását, ameddig az azitromicin tartalmú tabletta el nem hagyja az érzékeny nyombél régiót, azaz az azitromicin felszabadulását késlelteti a gyomor-bél traktusban körülbelül 15 per-
cig, előnyösen 30 per-
cig azután, hogy az azitromicin tartalmú tabletta a gyomorból a nyombélbe távozik. A CAP bevonatú ol-
dat egy vagy több lágyítószer-
t is tartalmazhat, például dietil-
-ftalátot, polietilén-glikol 400-t, triacetint, triacetin-citrátot, propilén-glikolt és más, irodalomból ismert anyagot. Lágyító-
szerként előnyösen dietil-ftalátot és triacetint alkalmazhatunk. A CAP bevonó készítmény egy vagy több emulgeálószer-
t, pél-
dával poliszorbát 80-t is tartalmazhat.

Metakrilsav és metil-metakrilát anionos akril kopolimerjei is különösen hasznosak, mint bevonóanyagok az azitromicin fel-
szabadulásának késleltetésére az azitromicin tartalmú tablet-
tákból, ameddig a tabletták el nem mozdulnak a vékonybélbe, amely a duodénumtól távol esik.

Az ilyen típusú kopolimerek a Röhm Pharma Corp. cégtől szerezhetők be Eudragit-L[®] és Eudragit-S[®] védjegyzett termék-
ként. Az Eudragit-L[®] és Eudragit-S[®] metakrilsav és metil-
-metakrilát anionos kopolimerjei. A szabad karboxilcsoportok és az észterek egymás közötti aránya körülbelül 1:1 az Eudragit-
-L[®]-ben és 1:2 az Eudragit-S[®]-ben. Használhatók az Eudragit-L[®] és az Eudragit-S[®] elegyei is. Az azitromicin tartalmú tabletták bevonására ezeket az akrilsav bevonatú polimereket szerves

oldószerben vagy szerves oldószerek elegyében kell oldani. Oldószerként erre a célra használhatunk acetont, izopropil-alkoholt és metilén-kloridot. Általában célszerű a bevonó akril kopolimerek előállításánál 5 - 20 % lágyítószer alkalmazása. Lágyítószerként használhatunk polietilén-glikolokat, propilén-glikolokat, dietil-ftalátot, dibutil-ftalátot, ricinusolajat és triacetint.

Az azitromicin felszabadulása előtti késleltetési időt azután, hogy a pH-függő bevont tabletta dózisforma elhagyta a gyomrot, szabályozhatjuk az Eudragit-L[®] és Eudragit-S[®] bevonatban lévő viszonylagos mennyiségének és a bevonat vastagságának megválasztásával. Az Eudragit-L[®] filmek pH 6,0 fölött oldódnak, az Eudragit-S[®] filmek pH 7,0 fölött oldódnak, és az elegyek közbelső pH-értékek mellett oldódnak. Minthogy a duodénum pH-ja körülbelül 6, és a vastagbélé pedig körülbelül 7, az Eudragit-L[®] és az Eudragit-S[®] elegyeiből álló bevonatok megvédik a duodénumot az azitromicintől. Ha az azitromicin felszabadulását addig kell késleltetni, ameddig az azitromicin tartalmú pH-függő bevont tabletta eléri a vastagbelet, akkor Eudragit-S[®]-t lehet használni bevonóanyagként, mint ahogy azt Dew és munkatársai is írják a Br. J. Clin. Pharmac. 14 (1982) 405-408. szakirodalmi helyen. Ahhoz, hogy az azitromicint 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig késleltessük a felszabadulásban azután, hogy a dózisforma elhagyja a gyomrot, bevontként előnyösen 9:1 - 1:9 arányú Eudragit-L[®] és Eudragit-S[®] elegyet, előnyösen 9:1 - 1:4 arányú Eudragit-L[®] és Eudragit-S[®] elegyet használunk. A bevonat a nem bevont tabletta mag 3 - 70 tömeg%-át teszi ki

előnyösen. Előnyösen a bevonat 5 - 50 tömeg%-át teszi ki a tablettamagnak.

Egy másik változat szerint pH-függő bevont gyöngyöket használunk, ahol a gyöngyök átmérője 0,5 - 3 mm, és amely azitromicint és hordozót tartalmaz bevonva egy vagy több fent említett pH-érzékeny polimerrel. A bevont gyöngyöket kapszulába helyezhetjük, vagy pedig tablettává préselhetjük, és közben ügyelni kell arra, hogy elkerüljük a polimer bevonat károsodását az egyes gyöngyökön a tablettázás folyamán. Előnyösek azok a bevont gyöngyök, amelyek lényegében nem szabadítanak fel azitromicint a dózisformából, ameddig a gyöngyök el nem hagyják a gyomrot, és körülbelül 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig tartózkodnak a vékonybélben, és így biztosítják, hogy minimális mennyiségű azitromicin szabaduljon fel a duodénumban. Használhatók pH-érzékeny polimer és vízben oldhatatlan polimer elegyei is. Mint említettük, az azitromicin-tartalmú gyöngyöket olyan polimer elegyekkel vonhatjuk be, melyeknek oldékonysága különböző pH-nál változik. Így például az előnyös bevonatok 9:1 - 1:9 arányban tartalmazznak Eudragit-L® és Eudragit-S® anyagokat, még előnyösebben az Eudragit-L® és Eudragit-S® egymáshoz viszonyított aránya 9:1 - 1:4. A bevonat 5 - 200 tömeg%-át képezheti a bevonatlan gyöngy magnak. A bevonat előnyösen a gyöngy mag 10 - 100 tömeg%-át teszi ki.

Egy további változat szerint "pH-függő bevont részecske", azaz a kicsi azitromicin tartalmú részecskék, melyeknek átmérője 0,01 - 0,5 mm, előnyösen 0,05 - 0,5 mm, egy vagy több fent említett pH-érzékeny polimerrel vannak bevonva. A bevont ré-

szecskéket kapszulába helyezhetjük vagy tablettává préselhetjük, ügyelve arra, hogy elkerüljük az egyes részecskéken a tablettázás során bekövetkező polimer bevonat károsodást. Előnyösek azok a bevont részecskék, amelyek lényegében nem szabadítanak fel azitromicint a dózisformából, ameddig a részecskék a gyomrot el nem hagyják, és 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig tartózkodnak a vékonybélben, biztosítva ezáltal, hogy minimális mennyiségű azitromicin szabaduljon fel a nyombélben. Ide tartoznak a pH-érzékeny polimer vízben oldhatatlan polimerrel képezett elegyei is. Az előnyös azitromicin tartalmú részecskék 25 - 200 tömeg% polimerrel vannak bevonva a bevonatlan azitromicin tartalmú részecske mag tömegére vonatkoztatva.

Egy további változat a pH-függő bevont tablettá, a pH-függő bevont gyöngy és a pH-függő bevont részecske változatok módosításából áll. Az azitromicin-tartalmú mag tablettá, gyöngy vagy részecske először egy határbevonattal lesz ellátva, majd bevonjuk egy pH-függő bevonattal. A határbevonat szerepe abból áll, hogy elválassza az azitromicint a pH-függő bevonattól. Minthogy az azitromicin egy bázis, ezért az azitromicin hidrálása a magban a pH-függő bevonat mikrokörnyezetében a pH növelését szolgálja, ezáltal a pH-függő bevonat idő előtti permeabilizálódását vagy oldódását indítja meg, és ez az azitromicin dózis egy részének vagy egészének idő előtti felszabadulását eredményezi a gyomorban vagy a duodénumban. A megfelelő határbevonatok vízdékvány anyagokból, például cukorból, szacharózból vagy vízdékvány polimerekből, például hidroxipropil-cellulózból, hidroxipropil-

-metil-cellulózból, stb. állnak. Előnyösek a hidroxipropil-cellulóz és a hidroxipropilmetil-cellulóz. A határbevonat a bevonatlan azitromicin tartalmú tabletta, gyöngy vagy részecske mag 1 - 15, előnyösen 2 - 10 tömeg%-át teszi ki.

Az azitromicin tartalmú tabletták, gyöngyök és részecskék bevonását ismert berendezés alkalmazásával hajthatjuk végre. Így például az azitromicin tartalmú tablettamagokat bevonhatjuk egy tányéros bevonó, például Hi-Coater (Freund Corp.), vagy Accela-Cota (Manesty Corp., Liverpool) készülék segítségével. Az azitromicin tartalmú gyöngyöket és részecskéket előnyösen egy fluidizált ágy bevonóval, például Wurster bevonóval vonhatjuk be, például Glatt Corporation (Ramsey, NJ) cég berendezésével. A gyöngyöket bevonhatjuk rotációs granulátorral is, például CF-granulátorral, amely a Freund Corp. terméke.

További változat szerint ("repedő ozmotikus mag eszköz") az azitromicint egy ozmotikus repedő szerkezetbe építjük be, amely a tabletta magból vagy az azitromicin tartalmú gyöngymagból áll, és adott esetben egy vagy több ozmagenst tartalmaz. Az ilyen típusú készítményeket általában Baker írta le a 3 952 741. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Ozmagensekre példaképpen említhetők a cukrok, például glükóz, szacharóz, mannit, laktóz, stb., valamint sók, például nátrium-klorid, kálium-klorid, nátrium-karbonát, stb., vízoldékony savak, például borkősav, fumársav, stb. Az azitromicin tartalmú tablettamagot vagy gyöngymagot egy polimerrel vonjuk be, amely félig áteresztő membránt képez, azaz olyan membránt, amely a vizet átengedi, de lényegében nem engedi át az azitromicint. Ilyen félig áteresztő membránt szol-

gátlató polimerekre példaképpen említhető a cellulóz-acetát, cellulóz-acetát-butirát, etil-cellulóz, előnyösen cellulóz-acetát. A félig áteresztő bevonó membrán állhat egy vagy több viaszból is, például rovar és állati viaszból, például méhviaszból, növényi viaszból, például karnauba viaszból és hidrogénezett növényi olajokból. Egy polietilénglikol, például polietilénglikol 6000 és egy hidrogénezett olaj, például hidrogénezett ricinusolaj olvasztott elegyét is használhatjuk bevonatként, lásd Yoshino [Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 185-190. oldal] izoniazid tablettái. Előnyös félig áteresztő bevonóanyagok a cellulóz-észterek és cellulóz-éterek, poliakrilsav-származékok, például poliakrilátok és poliakrilát-észterek, polivinil-alkoholok és polialkének, például etilén-vinil-alkohol kopolimer. Előnyös félig áteresztő bevonóanyagok a cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-butirát.

Ha a találmány szerinti bevont tablettát vagy szakító ozmotikus magot tartalmazó gyöngyöt vizes környezetbe helyezzük, akkor víz megy át a félig áteresztő membránon keresztül a magba, ezáltal feloldva az azitromicin és az ozmagens egy részét, így kolloid ozmotikusnyomás jön létre, amely a félig áteresztő membrán repedését és az azitromicin vizes környezetben való felszabadulását eredményezi. A gyöngy vagy tablettamag méreteinek, geometriájának, az ozmagens azonosságának és mennyiségének, és a félig áteresztő membrán vastagságának megválasztásával meg lehet választani azt az időintervallumot, amely eltelik a dózisforma vizes környezetbe kerülése és a mellékelt azitromicin felszabadulása között. A szakember számára nyil-

vánvaló, hogyha növeljük a dózisforma felület:térfogatarányát, és növeljük az ozmagens ozmotikus hatását, akkor ez csökkenti ezt az időintervallumot, míg a bevonat vastagságának növelése növeli ezt az időtartamot.

A találmány szerinti előnyös ozmotikus repedő eszközök azok, amelyek lényegében nem eredményeznek azitromicin felszabadulást a dózisformából, ameddig a dózisforma el nem hagyja a gyomrot, és a vékonybélben 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig tartózkodik, biztosítva ezáltal, hogy a nyombélben minimális mennyiségű azitromicin szabaduljon fel. Egy szakító ozmotikus mag tabletta vagy gyöngy olyan tablettát vagy gyöngy magot tartalmaz, amelynek azitromicin tartalma 25 - 95 %, és ozmagens tartalma 0 - 60 %, és gyógyászati segédanyagként, például kötőanyagként és kenőanyagként 5 - 20 %-ot tartalmaz. A félig áteresztő membrán bevonat a tablettán, előnyösen egy cellulóz acetát bevonat 2 - 30, előnyösen 3 - 10 tömeg%-ban van jelen a tabletta magra vonatkoztatva. A félig áteresztő membrán bevonat egy gyöngyön, ami előnyösen egy cellulóz-acetát bevonat, a gyöngymag 2 - 80, előnyösen 3 - 30 tömeg%-át teszi ki.

Egy repedő ozmotikus eszköz nem rendelkezik olyan mechanizmussal, amely érzékelné, hogy a szerkezet elhagyta a gyomrot és belépett a duodénumba. Így az ilyen típusú szerkezet a vizes közegbe való belépés után előre meghatározott időben szabadítja fel az azitromicint, azaz a lenyelés után. Egy éheztetett állapotban a nem emészthető, nem széteső szilárd anyagok, például a találmány szerinti szakító ozmotikus mag

szerkezetek a gyomorból az emésztésközi migráló mioelektrikus komplex (IMMC) III-as fázisa alatt ürülnek ki, ami körülbelül minden 2 órában lép fel az embernél. Az IMMC állapotától függően az éheztetett állapotban történő adagoláskor egy repedő ozmotikus mag szerkezet majdnem azonnal az adagolás után elhagyhatja a gyomrot, vagy az adagolás után egészen 2 óráig. Egy evés utáni állapotban a körülbelül 11 mm-nél kisebb átmérőjű, nem emészthető és nem széteső szilárd anyagok lassan ürülnek ki a gyomorból, a táplálék tartalmával együtt [Khosla and Davis, Int. J. Pharmaceut. 62 (1990) R9-R11]. Ha a nem emészthető, nem széteső szilárd anyag 11 mm átmérőnél nagyobb méretű, azaz egy tipikus tabletta mérete körüli, akkor addig marad a gyomorban, ameddig az étel meg nem emésztődik, és az IMMC III fázisa alatt a duodénumba távozik, miután az egész étel megemésztődik, illetve elhagyja a gyomrot. Előnyös, hogyha az azitromicin felszabadulását 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig késleltetjük azután, hogy a dózisforma elhagyja a gyomrot. Egy repedő ozmotikus mag szerkezet, amely az azitromicint körülbelül 1,5 órával az emésztés után szabadítja fel, csökkenti a gyomor-bél rendszeri mellékhatások előfordulását és súlyosságát azoknál a pacienseknél, akik az azitromicint ilyen szerkezetben kapják. Egy előnyös repedő ozmotikus mag szerkezet az azitromicint körülbelül 2,5 órával azután szabadítja fel, hogy belép a vizes közegbe, azaz emésztés után, hogy megbízhatóbban biztosítsa, hogy a szerkezet az azitromicint a duodénumtól távol szabadítja fel éheztetett állapotban történő adagolás esetén. Egy még előnyösebb repedő ozmotikus mag szerkezet

az azitromicin felszabadítását körülbelül 4 órával azután kezdi meg, hogy belép a vizes közegbe. Ez a 4 órás késés elősegíti a táplálkozás utáni adagolást, és lehetővé teszi, hogy a tele gyomorban a tartózkodási idő 3,5 óra körüli legyen, majd további 30 perc késés következik azután, hogy a dózisforma elhagyja a gyomrot. Ily módon az azitromicin felszabadulása a legérzékenyebb gyomor-bélrendszeri traktusban, a duodénumban minimálisra csökkenthető.

Egy további változat szerint egy "repedő bevont duzzadó magot" állítunk elő, azaz egy azitromicin tartalmú tablettát vagy gyöngyöt készítünk, amely tartalmaz még 25 - 70 % duzzadó anyagot, azaz például egy duzzadó kolloidot, például zselatint, lásd Milosovich, 3 247 066 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírását. Előnyös duzzadó mag anyagok a hidrogélek, azaz hidrofil polimerek, amelyek vizet felvéve megduzzadnak, például polietilén-oxidok, poliakrilsav-származékok, például polimetil-metakrilát, poliakrilamidok, polivinil-alkohol, poli-N-vinil-2-pirrolidon, karboxi-metil-cellulóz, keményítő, stb. Előnyös duzzadó hidrogélek a polietilén-oxidok és karboxi-metil-cellulóz. A kolloid és hidrogéltartalmú azitromicint tartalmazó mag tablettákat vagy gyöngyöket legalább részben bevonnjuk egy félig áteresztő membránnal. A félig áteresztő membránt adó polimerekre példaképpen említhetők a cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-butirát, és etil-cellulóz, előnyösen cellulóz-acetát. A félig áteresztő bevonó membrán állhat egy vagy több viaszból is, például rovar vagy állati viaszból, például méhviaszból és növényi viaszokból, például karnauba viaszból és hidrogénezett növényi olajokból. Bevonatként használható egy

polietilénглиkol, például polietilénглиkol 6000 és egy hidrogénezett olaj, például hidrogénezett ricinusolaj olvasztott elegye is. Lásd az izoniazid tablettákat, Yoshino [Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 185-190. oldal]. Előnyös félig át-eresztő bevonóanyagok a cellulóz-észterek és cellulóz-éterek, poliakrilsav-származékok, például poliakrilátok és poliakrilát-észterek, polivinil-alkoholok és polialkének, például etilén-vinil-alkohol kopolimer. Különösen előnyös félig át-eresztő bevonóanyagok a cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-butirát.

Ha egy repedő bevont duzzadó magot tartalmazó bevont tablettát vagy gyöngyöt vizes közegbe helyezünk, akkor a víz áthalad a félig át-eresztő membránon a magba, megduzzasztja a magot és így a félig át-eresztő membrán repedését és az azitromicin vizes közegbe való felszabadulását eredményezi. A gyöngy és tablettamag méretének, geometriájának, a duzzadó szer azonosságának és mennyiségének és a félig át-eresztő membrán vastagságának megválasztásával megválasztható az az időintervallum, amely a dózisforma vizes közegbe való helyezése és az azitromicin felszabadulása között eltelik. Előnyös repesztő bevonó duzzadó mag szerkezetek azok, amelyek lényegében nem eredményeznek azitromicin felszabadulást a dózisformából, ameddig a dózisforma el nem hagyja a gyomrot, és a vékonybélben 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig tartózkodik, biztosítva ezáltal, hogy az azitromicin minimális mennyisége szabaduljon fel a nyombélben.

Egy repesztő bevont duzzadó mag tabletta vagy gyöngy olyan tabletta vagy gyöngymagot tartalmaz, amelynek azitromicin tartalma 25 - 75 %, duzzadóanyag tartalma, például hidrogél tartalma 15 - 60 %, és 0 - 15 % ozmagenst is tartalmaz kívánt esetben; továbbá 5 - 20 % más gyógyászati segédanyagot, például kötőanyagot vagy kenőanyagot is tartalmazhat. A félig áteresztő membrán bevonat egy tablettán előnyösen egy cellulóz-acetát bevonat, amely 2 - 30 %, előnyösen 3 - 10 tömeg%-át teszi ki a tabletta magnak. A gyöngyön a félig áteresztő membránbevonat előnyösen egy cellulóz-acetát bevonat, amely a gyöngymag 2 - 80, előnyösen 3 - 30 tömeg%-át teszi ki.

Egy repedő bevont duzzadómag szerkezet nem rendelkezik mechanizmussal annak érzékelésére, hogy a szerkezet a gyomrot elhagyta, és belépett a duodénumba. Így az ilyen típusú szerkezetek azitromicin tartalmukat előre meghatározott időben szabadítják fel azután, hogy belépett a vizes közegbe, azaz nyelés után, ugyanúgy, ahogy a repedő ozmotikus mag szerkezetekre leírtuk, és ugyanezek a megfontolások érvényesek a repedő bevont duzzadómag szerkezetek előállításánál.

Egy további változat szerint egy pH által gerjesztett ozmotikus repedő szerkezetű azitromicint építünk egy ilyen típusú szerkezetbe az 5 358 502. számú függő amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint. Ez a szerkezet azitromicinből és adott esetben egy vagy több ozmagensből áll, amelyet legalább részben egy félig áteresztő membrán vesz körül. A félig áteresztő membrán átereszti a vizet, és lényegében nem ereszti át az azitromicint és az ozmagenst. Ugyanazokat az ozmagenseket használhatjuk, mint a repedő ozmotikus mag

szerkezetnél. Félig áteresztő membrán anyagként is ugyanazokat használjuk. Egy pH-trigger a félig áteresztő membránhoz kapcsolódik. A pH-trigger eszközt 5-ön felüli pH-val aktiváljuk, és ez az azitromicin hirtelen szállítását indítja el. Eszerint a pH-trigger egy membránból vagy olyan polimer bevonatból áll, amely körülveszi a félig áteresztő bevonatot, a pH-trigger bevonat egy polimert tartalmaz, amely lényegében nem áteresztő, és oldhatatlan a gyomor pH-tartományában, de áteresztővé és oldhatóvá válik a duodenum pH-ja mellett, azaz pH 6-nál.

pH-érzékeny polimerekre példaképpen megadhatók a poliakril-amidok, ftalát-származékok, például szénhidrát ftalát, savanyú ftalátok, amilóz-acetát-ftalát, cellulóz-acetát-ftalát, vagy más cellulóz-észter-ftalátok, cellulóz-éter-ftalátok, hidroxipropil-cellulóz-ftalát, hidroxipropil-etil-cellulóz-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, metil-cellulóz-ftalát, polivinil-acetát-ftalát, polivinil-acetát-hidrogén-ftalát, nátrium-cellulóz-acetát-ftalát, keményítő sav-ftalát, sztirol-maleinsav-dibutil-ftalát kopolimer, sztirol-maleinsav polivinil-acetát-ftalát kopolimer, sztirol és maleinsav kopolimerek, poliakrilsav-származékok, például akrilsav és akril-észter kopolimerek, polimetakrilsav és észtereik, poliakril-metakrilsav kopolimerek, sellak és vinil-acetát és krotonsav kopolimerek.

Előnyös pH-érzékeny polimerek a következők: sellak, ftalát-származékok, különösen cellulóz-acetát-ftalát, polivinil-acetát-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, poliakrilsav-származékok, különösen polimetil-metakrilát akrilsavval keverve és akrilsav-észter kopolimerek, és vinil-acetát, valamint

krotonsav kopolimerek. A fent leírt módon a cellulóz-acetát-ftalát Aquateric® néven latexként hozzáférhető (FMC Corp., Philadelphia, PA védjegye), és az akril-kopolimerek Eudragit-R® és Eudragit-L® néven férhetők hozzá. A megfelelő alkalmazáshoz ezeket a polimereket lágyítószerekkel kell lágyítani. A pH-trigger bevonat is tartalmaz polimer elegyeket, például cellulóz-acetátot és cellulóz-acetát-ftalátot. További alkalmas elegy Eudragit-R®-t és Eudragit-S®-t tartalmaz; a kettő aránya és a bevonat vastagsága határozza meg a trigger érzékenységét, azaz azt a pH-t, amelyen a külső pH trigger bevonat gyengül vagy feloldódik.

A pH-triggerrel működő ozmotikus repedő szerkezet általában a következőképpen működik: orális bevétel után a félig átteresztő bevonatot körülvevő pH-trigger bevonat, amely viszont körülveszi az azitromicin tartalmú magtablettát vagy gyöngyöt, a gyomorban nem oldódik fel és érintetlen marad. A gyomorban a víz áthatolhat a pH-trigger bevonaton és a félig átteresztő bevonaton, vagy pedig nem hatol be, így megindul a mag hidrálása, amely mag az azitromicint és az adott esetben jelenlévő ozmagenst tartalmazza. Miután a szerkezet elhagyja a gyomrot és belép a vékonybélbe, a pH-trigger bevonat gyorsan szétesik és feloldódik, a víz áthatol a félig átteresztő bevonaton, feloldja az azitromicint és az adott esetben jelenlévő ozmagenst a magon belül. Minthogy a kolloid ozmotikus nyomás a félig átteresztő bevonaton keresztül meghaladja a küszöbértéket, a félig átteresztő bevonat felbomlik, a szerkezet megreped és felszabadul az azitromicin. Az az előnyös, ha ez a repedés és az azitromicin felszabadulás 15 perc múlva vagy ennél később, előnyösen 30

perc múlva vagy ennél később történik azután, hogy a pH-trigger ozmotikus repedőszerkezet elhagyja a gyomrot, belép a duodénumba, és így minimalizálja azt a hatást, amellyel az érzékeny duodénium az azitromicinnek van kitéve.

Egy pH-triggeres ozmotikus repedőszerkezetnél a késleltett idő vagy a halasztott idő a magban lévő ozmagens megválasztásával és mennyiségével, a félig áteresztő bevonat megválasztásával és a félig áteresztő bevonat vastagságának megválasztásával szabályozható. Szakember számára nyilvánvaló, hogy például egy vastagabb félig áteresztő bevonat nagyobb időkésleltetést eredményez azután, hogy a szerkezet elhagyja a gyomrot. Egy előnyös pH-trigger ozmotikus repedőszerkezet egy azitromicin gyöngy vagy tablettamag, amely adott esetben ozmagent tartalmaz, és 3 - 20 tömeg% cellulóz-acetát membránnal van bevonva, amely be van vonva egy 3 - 20 tömeg%-os membránnal, melynek összetétele cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-ftalát 1:1 arányú elegye. Egy másik előnyös pH-trigger ozmotikus repedőszerkezet egy adott esetben ozmagens tartalmú gyöngy vagy azitromicin gyöngy vagy tablettamag, amely 3 - 20 tömeg% cellulóz-acetát membránnal van bevonva, és amely be van vonva egy 3 - 20 tömeg%-os membránnal, amely Eudragit-L® és Eudragit-S® 9:1 - 1:1 arányú elegyből áll.

Előnyösen, minthogy a pH-trigger ozmotikus repedőszerkezet rendelkezik olyan mechanizmussal, amely érzékeli, hogy a szerkezet a gyomrot elhagyja, nem lényeges a gyomor ürülésének paciensek közötti változása.

Egy további változat szerint egy pH-triggeres repedő bevont duzzadó mag esetében a tablettamag vagy gyöngy, amely

azitromicint tartalmaz, és egy duzzadó anyag egy félig áteresztő bevonatot kap, amely továbbá egy pH-érzékeny bevonattal van bevonva. A mag készítmény és a duzzadóanyag megválasztása már szerepel a repedő bevont duzzadó mag leírásánál. A félig áteresztő bevonóanyag és a pH-érzékeny bevonóanyag leírása is szerepel a pH-trigger ozmotikus mag változatnál. Ez a szerkezet részletesen szerepel a 08/023 227 alapszámú, 1993. február 25-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben.

A pH-trigger repedő duzzadómag változat általában a következőképpen működik. Orális bevétel után a pH-trigger bevonatot, amely körülveszi a félig áteresztő bevonatot, amely viszont az azitromicin tartalmú mag tablettát vagy gyöngyöt veszi körül, feloldatlan és érintetlen állapotban marad a gyomorban. A gyomorban a víz elkezdhet a pH-trigger bevonaton és a félig áteresztő bevonaton keresztül behatolni, így elkezdődhet a mag hidrálása, a mag az azitromicint és a vízben duzzadó anyagot, előnyösen egy hidrogélt tartalmaz. Amikor a pH-trigger repedő duzzadómag szerkezet elhagyja a gyomrot, és belép a vékonybélbe, a pH-trigger bevonat gyorsan szétesik és feloldódik, a víz áthatol a félig áteresztő bevonaton, feloldja az azitromicint és a magon belül megduzzasztja a vízzel duzzadó anyagot. Ahogy a duzzadó nyomás a félig áteresztő bevonaton keresztül egy küszöbértéket meghalad, a félig áteresztő bevonat szétbomlik, a szerkezet felreped és azitromicin szabadul fel. Előnyös, ha ez a felrepedés és azitromicin felszabadulás 15 perc múlva vagy ennél később, előnyösen 30 perc múlva következik be azután, hogy a pH-trigger repedő duzzadómag szerkezet el-

hagyja a gyomrot és belép a duodénumba, így minimalizálja azt a hatást, amely az azitromicin által éri az érzékeny duodénomot.

A pH-trigger repedő duzzadómag szerkezetet, a késleltetett időt vagy halasztott időt szabályozhatjuk a magban lévő duzzadóanyag mennyiségének és típusának megválasztásával, a félig áteresztő bevonat megválasztásával, és a félig áteresztő bevonat vastagságának megválasztásával. Szakember számára nyilvánvaló, hogy például egy vastagabb félig áteresztő bevonat hosszabb késleltetést eredményez azután, hogy a szerkezet elhagyta a gyomrot. Egy előnyös pH-trigger repedő duzzadómag szerkezet azitromicin gyöngyöt vagy tablettamagot tartalmaz, egy szintetikus hidrogéllal, előnyösen karboxi-metil-cellulózzal együtt, amely be van vonva 3 - 20 tömeg% cellulóz-acetát membránnal, amely viszont 3 - 20 tömeg% membránnal van bevonva, melynek összetétele cellulóz-acetát és cellulóz-acetát-ftalát 1:1 arányú elegye. Egy másik előnyös pH-trigger repedő duzzadómag szerkezet azitromicin gyöngyöt vagy tablettamagot tartalmaz egy szintetikus hidrogéllal, előnyösen karboxi-metil-cellulózzal együtt, amely be van vonva 3 - 20 tömeg% cellulóz-acetát membránnal, mely viszont 3 - 20 tömeg% Eudragit-L® és Eudragit-S® 9:1 - 1:1 arányú membránnal van bevonva.

Minthogy a pH-trigger repedő duzzadómag szerkezet előnyösen rendelkezik egy olyan mechanizmussal, amely érzékeli azt, hogy a szerkezet a gyomrot elhagyja, nem döntő a gyomor kiürülés paciensek közötti változékonysága.

Egy további változat szerint egy enzim trigger által alátámasztott folyékony membrán szerkezet olyan azitromicint tar-

talmaz, amely a PCT/US 93/07 463 számú, WO 94/12159 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés szerinti dózisforma szerint van kisserelve. Ez a változat általában egy tabletta vagy gyöngy formájú, amely tartalmaz azitromicint, segédanyagokat, egy mikroporózus hidrofób hordozómembránt, amely legalább részben körülveszi a hatóanyagot, és tartalmaz egy, a hordozómembrán pórusain belül levő hidrofób folyadékot. Az azitromicin és a segédanyagok egy kapszula burokba helyezhetők, amely egy mikroporózus hidrofób membránt tartalmaz a kapszula burok pórusain belül levő hidrofób folyadékkal együtt. A hidrofób folyadék lényegében nem ereszti át a vizes közeget és az azitromicin tabletta vagy gyöngymag készítményt. A hidrofób folyadék változásra képes, mégpedig úgy, hogy lényegében áteresztővé válik a vizes közeg vagy azitromicin készítmény számára. Azután, hogy ezt a változatot az emlős elfogyasztja, beleértve az embert is, az azitromicin felszabadulása a gyomor-bél rendszerben legalább 15 percig vagy ennél tovább, előnyösen 30 percig késlekedik azután, hogy a dózisforma a gyomrot elhagyja, és tovább halad a duodénumba.

Egy azitromicin enzim trigger hordozójú folyékony membrán szerkezetben a hordozóval ellátott hidrofób folyadék előnyösen olyan folyadék, mely a vékonybélben meggy keresztül enzimkatalizált folyamaton, és nem a gyomorban. Ilyen hidrofób folyadékok a trigliceridek, zsírsav-anhidridek, koleszterin zsírsav-észterek, hidrofób aminosav észterek. Előnyös trigliceridek a triolein, a trikaprilin, a trilaurin olívaolaj, pálmaolaj, kókuszdióolaj, szezámagolaj, kukoricaolaj, mogyoróolaj, szójababolaj, stb. Előnyös zsírsavanhidridek a kaprilsav-anhidrid, laurilsav-

-anhidrid, mirisztinsav-anhidrid, stb. Használhatók hidrofób folyadék elegyek is. A mikroporózus hidrofób hordozó membrán anyagai közül említhetők a cellulóz-észterek, polikarbonátok, polialkének, polisztirolok, polivinil-észterek, polisziloxánok, poliakrilátok és poliéterek. Előnyösen a hidrofób mikroporózus membrán, amely hidrofób folyadékot is tartalmaz, nem ereszti át az azitromicint, ameddig a gyomor-bélrendszeri enzimek a hidrofób olajban az alább részletezett változást nem katalizálják.

Az alkalmazás környezetében, azaz a vékonybélben lipázok és észterázok bontják le a fent említett hidrofób olajokat, ezáltal olyan felületaktív anyagokat szabadítanak fel a mikroporózus membrán pórusaiban, amelyek vizes csatornákat hoznak létre, melyeken keresztül a szerkezet magjában az azitromicin ki lép a mikroporózus hidrofób hordozó membránon keresztül. Az azitromicin felszabadulása egyszerű diffúzióval, ozmotikus pumpálással, ozmotikus repedéssel vagy a duzzadóanyag, például hidrogél jelenlétének következtében repedéssel történik a szerkezet azitromicin tartalmú magjába.

Egy azitromicin enzim-trigger alátámasztott folyékony membrán szerkezetben hidrofób olajokat használtunk, amelyek a vékonybél proteázok anyagai, például karboxi-peptidáz és kimotripszin. Példaképpen olajként említhetők az aminosav származékok hidrofób észterei.

Egy további változatban bakteriálisan lebontható bevonó szerkezetet állítunk elő, melynek során azitromicin tartalmú tablettákat vagy gyöngyöket egy olyan anyaggal vonunk be, amely lényegében nem ereszti át a gyomorban az azitromicint és a vékonybélben sem, és a bevonóanyagot baktériumok vagy

bakteriálisan felszabadított enzimek, például azoreduktázok bontják le a vastagbélben, és így szabadítják fel az azitromicint. Miután a vastagbélben a bevonóanyag lebomlik, az azitromicin felszabadul. Ennek a változatnak az a lényege, hogy minimalizálja a vékonybél felső duodenális régiójában az azitromicin hatást. Bevonóanyagokként említhetők az etilénesen telítetlen monomerek polimerjei, amelyek szubsztituált vagy szubsztituálatlan divinil-azobenzollal vannak térhálósítva a 4 663 308 és 5 032 572 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint. Más bevonóanyagok lehetnek lebontható poliszacharidok, például pektin és alginin, és ezen lebontható poliszacharidok és filmképző polimerek, például etil-cellulóz, metil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz elegyei, stb. Az ilyen típusú poliszacharid bevonatok leírása megtalálható Depascali és munkatársai, EP 485840. számú szabadalmi leírásában, és Roehr és Steinicke, DD-296840; és Ashford és Fell, Capsugel Symposia Series; Current Status on Targeted Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract; 1993; 133-142. szakirodalmi helyeken.

A bakteriálisan lebontható bevonószerkezethez tartoznak a gyöngy vagy tabletta magok, amelyek 25 - 90 % azitromicint és további tablettázó segédanyagokat, például kötőanyagot, kenőanyagot tartalmaznak, melyek azopolimerrel vagy poliszacharid membránnal vannak bevonva, és amelyek tömege 5 - 80, előnyösen 10 - 50 tömeg% a tabletta vagy gyöngymagra vonatkoztatva.

Egy további változat szerint egy duzzadó dugós szerkezetet állítunk elő, vagyis azitromicint és megfelelő segédanyagokat

és hordozókat viszünk egy nem oldódó fél-kapszulába, amelyet egy hidrogél dugóval zárunk le az egyik végén. Ez a hidrogél dugó vizes közegben megduzzad, és egy előre meghatározott ideig tartó duzzadás után elhagyja a kapszulát, és ezzel kaput nyit, amelyen keresztül az azitromicin el tudja hagyni a kapszulát, és így a vizes közegbe szállítódik. Azok az előnyös hidrogél dugaszolt kapszulák, amelyek lényegében a dózisformából nem szabadítják fel az azitromicint, ameddig a dózisforma el nem hagyja a gyomrot, és 15 percig vagy ennél hosszabb ideig, előnyösen 30 percig vagy ennél hosszabb ideig nem tartózkodik a vékonybélben, így módon biztosítva, hogy minimális azitromicin szabaduljon fel a duodénumban. A hidrogéllel dugaszolt kapszulák leírása a WO 90/19168 számú közzétételi iratban található. Egy azitromicin duzzadó dugós szerkezetet úgy lehet előállítani, hogy azitromicint egy nem oldódó fél-kapszula burokbá töltünk, amelyet számos anyagból állíthatunk elő, ilyenek lehetnek például a polietilén, polipropilén, polimetil-metakriklát, polivinil-klorid, polisztirol, poliuretánok, politetrafluor-etilén, nylon, poliformaldehid, poliészter, cellulóz-acetát és nitrocellulóz. A kapszulaburok nyitott végét ezután egy hidrogélképző anyagból képezett henger alakú dugóval bedugaszoljuk, ez a hidrogélképző anyag lehet homo- vagy kopolialkilén-oxid, amelyet izocianáttal vagy telítetlen ciklusos étercsoportokkal térhálósítunk a WO 90/09168 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés szerint. A hidrogél dugó összetételét és hosszát úgy választjuk meg, hogy minimalizáljuk az azitromicin felszabadulását a gyomorban és duodénumban, hogy csökkentsük a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulását és súlyosságát. A

bedugaszolt félkapszulát végül vízoldékony anyaggal, például zselatinnal lezárjuk, a félkapszulát az azitromicin tartalmú, nem oldódó félkapszula hidrogéllal bedugaszolt vége fölé helyezzük. Egy előnyös megoldás szerint a duzzadó dugós szerkezet esetében a lezárt szerkezetet pH-érzékeny enteroszolvens polimerrel vagy polimer eleggyel vonjuk be, például cellulóz-acetátftaláttal vagy metakrilsav és metil-metakrilát kopolimerekkel. Az enteroszolvens polimerbevonat tömege általában a bevonatlan lezárt kapszula 2 - 20 %-a, előnyösen 4 - 15 %-a. Amikor ezt az előnyös enteroszolvens bevonattal ellátott duzzadó dugós szerkezetet orálisan vesszük be, az enteroszolvens bevonat megakadályozza a gyomorban az azitromicin felszabadulását. Ez az enteroszolvens bevonat gyorsan feloldódik, például 15 perc alatt a duodénumban, ezáltal a hidrogél dugó duzzadása beindul, és a hidrogél dugó kilép, és a beépített azitromicin a gyomor-bél traktusba kerül 15 perccel, vagy még ennél is később, vagy előnyösen 30 perccel vagy ennél is később azután, hogy a dózisforma a gyomorból a duodénumba távozik. A duzzadó dugós szerkezet nem megtöltött prototípusát Scherer DDS Limited, Clydebank, Scotland-tól "Pulsincap™" néven lehet beszerezni.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a különböző bevont azitromicin tablettákat, gyöngyöket és részecskéket standard bevonó berendezéssel, például tányérbevonóval lehet bevonni (például Hi-Coater, Freund Corp.; Accela-Cota, Manesty, Liverpool), továbbá alkalmazhatunk fluidizált ágybevonókat, például Wurster bevonókat (Glatt Corp., Ramsey, NJ és Aeromatic Corp., Columbia, MD) valamint rotációs granulátorokat, például CF-Granulátor (Freund Corp). A mag tablettákat standard tablet-

tázógépen állítjuk elő, például Killian tablettázógépen. Az azitromicint tartalmazó gyöngyöket és részecskéket fluidizált ágy granulátorokban állítjuk elő, vagy rotációs granulátorokat és extrudáló/szferonizáló berendezést is használhatunk.

A találmány szerinti késleltetett hatóanyag felszabadulást biztosító megoldások olyan szilárd dózisformák, amelyeket orálisan adagolhatunk, és amelyek azitromicinből és gyógyászatilag elfogadható hordozóból állnak, és amelyek az emlős gyomorban maximum 10 % azitromicint szabadítanak fel, és amelyek 15 perccel azután, hogy az emlős duodenumába belépnek, nem szabadítanak fel még további 10 % hatóanyagot. Az azitromicin felszabadulásának a gyomorban vagy duodenumban bekövetkező időzítését különböző módon tesztelhetjük, például röntgensugár kiértékeléssel, magmágneses rezonancia leképezéssel, gamma-szcintigráfiával vagy a gyomor és nyombél tartalmának csőbevezetés útján történő közvetlen mintavételével. Ezeket a teszteket azonban, bár lehetséges, de nehéz emberen végrehajtani. Kényelmesebb teszt a késleltetett felszabadulás vizsgálatára az a kétfázisú in vitro oldódási teszt, amely 15 percig vizsgálja az azitromicin felszabadulást egy szimulált gyomornedvben, és 15 percig teszteli az azitromicin felszabadulását egy szimulált bélnedvben. Ez a kétfázisú in vitro teszt a késleltetett hatóanyag felszabadulású dózisformában az alábbiakban következik részletesebben. A leírásban közölt bizonyos késleltetett felszabadulású formák esetében az azitromicin felszabadulást a nyombélben lévő hasnyálmirigy lipáz jelenléte indítja be. A lipáz által beindított késleltetett felszabadulású dózisformák in vitro értékelésére 5 mg/ml sertés hasnyálmirigy

lipázt (Sigma Chem., St. Louis, MO) visszünk az oldóközegbe az oldási teszt második lépéséhez.

A találmányt a következő példákkal illusztráljuk. Általában a példák a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulását demonstrálják orális, intravénás, duodenális és (ileocekális) csípőbélén keresztül történő azitromicin adagolás esetében, továbbá illusztrálják a szabályzott azitromicin hatóanyag felszabadulású dózisformák előállítását.

Az alábbi példákban a következő definíciókat és teszteket használtuk:

1. "Q" az azitromicin mennyiségét jelöli mg-ban vagy százalékosan. A Q azzal az időponttal vagy kezdő időponttal kapcsolatos, amelyben a megadott oldat mennyiséget eltávolítjuk az azitromicin kísérlet céljára. Az eltávolítási vagy kezdő időpontot órában adjuk meg, így a $Q_{0,25}$ 15 mg-nál azt jelenti, hogy 15 mg azitromicin oldódik egy negyed óra alatt.

2. A mennyiség százalékos értéke az össz tömegre vonatkoztatott százalékot jelenti egyéb megjelölés hiányában.

3. Az "Eudragit®" a Röhm Pharma GmbH bejegyzett védjegye enteroszolvens polimer metakrilátok családjára.

4. Az "Opadry®" a Colorcon Inc., West Point, PA bejegyzett védjegye lágyított cellulóz-éterek családjára, ahova tartozik a hidroxipropilmetilcellulóz, hidroxipropilcellulóz és metilcellulóz, ezeket por formájában használjuk és ezeket vízzel kell hígítani.

5. "Surelease®" a Colorcon Inc., West Point, PA bejegyzett védjegye etilcellulóz vizes, teljesen lágyított polimer diszperziójára.

6. "mgA" aktív azitromicin mg-jának a rövidítése. Például "250 mgA" azt jelenti, hogy 250 mg aktív azitromicin.

7. "X mgA multipartikuláris készítmény", ahol X számot jelent, az X mgA tartalmú multipartikuláris készítmény mennyiségét jelöli. Így például 250 mgA multipartikuláris készítmény esetében a 250 mgA-t tartalmazó multipartikuláris tömegét jelöli.

8. "mgAm" a multipartikuláris készítmény mgA rövidítése.

9. "Környezeti alkalmazás" a gyomor-bélrendszer traktus vizet közegét jelöli.

10. ***In vitro oldódási tesztek.*** A következő két in vitro tesztet használhatjuk a találmány szerinti nyújtott hatású és késleltetett hatású készítmények in vivo alkalmasságának szkrínelésére. Ha egy dózisforma kielégíti bármelyik tesztben az alábbi kritériumokat, akkor a találmányhoz tartozik.

Nyújtott hatású dózis teszt. Az azitromicin nyújtott hatású dózis formáit standard USP rotációs keverő készülékében teszteltük a United States Pharmacopoeia XXIII (USP) oldódási teszt szerint, 711. fejezet, 2. készülék. A keverőket 50 rpm mellett rotáltuk, és az oldódási tesztet 900 ml 6-os pH-jú nátrium-dihidrogén-foszfát-pufferben, mint tesztközegben végeztük 37 °C-on. Ha kapszulákat használunk, akkor a pufferhez 0,1 mg/ml tripszin enzimet kell adni. Megadott időpontokban a teszt megkezdése után, azaz miután a készülékbe helyeztük a dózisformát, 5 - 10 ml-es alikvotokat kiszűrünk a tesztközegeből, és ezeket azitromicinre analizáljuk nagynyomású folyadékkromatográfiásan (HPLC). Az oldódási eredményeket az idő függvényében feloldódott azitromicin mg-jában adtuk meg. A nyújtott

hatású dózisformák abban az esetben, hogyha a következő kritériumokat kielégítik, akkor a találmányhoz tartoznak:

- (1) $Q_{0,25} \leq 200$ mg azitromicin oldódik;
- (2) $Q_1 \leq 500$ mg azitromicin oldódik;
- (3) $Q_2 \leq 1000$ mg azitromicin oldódik;
- (4) $Q_4 \leq 1500$ mg azitromicin oldódik; és
- (5) $Q_6 \leq 2000$ mg azitromicin oldódik,

ahol Q jelentése a fenti.

Késleltetett hatású dózis teszt

A késleltetett hatású azitromicin dózisformákat is standard USP rotációs keverő készülékben teszteltük. A fentiekben leírt módszert módosítottuk. A keverőket 50 rpm mellett rotáltuk, és az oldást két lépésben végeztük 37 °C-on. Egy első savas lépést hajtottunk végre úgy, hogy a késleltetett hatóanyag felszabadulású dózisformát 750 ml 0,1 n sósav közegbe vittük. 15 perc múlva megalizáltuk a teszt sav közeg egy szűrt alikvotját azitromicinre HPLC segítségével. Egy második lépést azonnal az első lépés után hajtottunk végre úgy, hogy 250 ml 0,2 moláris hárombázisú nátrium-foszfát puffert adtunk hozzá, ezáltal a savas közeget az első lépésből átalakítottuk egy pufferré, amelynek pH-ja 6 - 6,8 körüli. Hogyha a mért pH a 6,8-tól $\pm 0,05$ pH-val jobban különbözik, akkor megfelelően be kell állítani alkálifém-hidroxid vagy sósav (mindkét esetben 2 n) hozzáadásával szükség szerint. A foszfátpuffer adagolása után 15 perccel egy második leszűrt teszt közeg alikvotot analizálunk azitromicin tartalomra HPLC segítségével. Az oldódási eredményeket az idő függvényében az oldott azitromicin százalékaiban ábrázoltuk. A késleltetett hatóanyag felszabadulású dózisfor-

mák, melyek az alábbi kritériumoknak eleget tesznek, a találmányhoz tartoznak:

- (1) $Q_{0,25} < 10 \%$ azitromicin oldódik;
- (2) $Q_{0,5} < Q_{0,25} + 10 \%$ azitromicin oldódik;

A tesztet maximum 7000 mg A tartalmú dózisformák esetében használhatjuk megbízhatóan.

Az egyes tesztek kritériumait a példákban oldódási kritériumoknak nevezzük.

11. HPLC mennyiségi elemzés: Ha a fent leírt in vitro oldódási tesztek bármelyikét hajtjuk végre, akkor az azitromicin mennyiségi elemzését reverz fázisú, nagynyomású folyadékkromatográfiásan és elektrokémiai kimutatással végezzük az alábbiak szerint. A teszt oldat egy alikvotját leszűrjük, hogy a részecskéket eltávolítsuk, és körülbelül $3 \mu\text{g/ml}$ végső koncentrációra hígítjuk. Egy rögzített $50 \mu\text{l}$ -es térfogatot befecskendezünk egy előoszlopra ($5 \text{ cm} \times 4,6 \text{ mm}$ átmérőjű), amely egy 5 mikron gömb alumínium-oxid (80 Å átmérőjű pórusok) alapú szénhidrogén stacionárius fázissal rendelkezik (Gamma RPP-1, ES Industries, Berlin, NJ). Az előoszlop után következik egy $15 \text{ cm} \times 4,6 \text{ mm}$ átmérőjű oszlop, amely ugyanezt a stacionárius fázist tartalmazza. A kromatográfiás rendszert lényegében leírják Shepard és munkatársai, a J. Chromatography, 565: 321-337 (1991) irodalmi helyen. 72% , $0,02$ mólos kálium-foszfát egyértékű puffert és 28 térfogat/térfogat%-os acetonitrilt (végső $\text{pH} = 11$) tartalmazó izokratikus mobil fázist használunk $1,5 \text{ ml/perc}$ áramlási sebességgel. Az elektrokémiai detektor kettős üveg szén elektródákat alkalmaz (LC M 4B model, amperometrikus detektor, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN), amely oxi-

dációs szkrínelő üzemmódban működik, és a referencia elektróda + 0,7 V-ra van beállítva, és a munkaelektroda pedig 0,8 V-tal működik. Egy nyújtott hatású hatóanyag felszabadulású teszt közegben az azitromicin aktuális mennyiségi elemzését úgy végeztük, hogy összevetettük a minta kromatogramjának csúcs-magasságának a difenhidramin belső standardéhoz viszonyított arányát az azitromicin standard kromatogram csúcs magasság arányának ugyanazon belső standardéhoz viszonyított arányával. Egy késleltetett felszabadítású savas teszt közegben, minthogy az azitromicin hidrolizál a savas közegben, dezozaminil azitromicinné, meghatározzuk a hidrolizált feloldódott azitromicin mennyiségét, és átszámítjuk az azitromicin ekvivalensévé (konverziós faktor: 1,26). Egy késleltetett felszabadulású teszt közegben ismét difenhidramint használtunk belső csúcs magasság referenciaként mind a mintánál, mind pedig az azitromicin/dezozaminil-azitromicin standard kromatogramokban.

12. Ahol a táblázatok nem tartalmazznak értéket, ott meghatározás nem történt.

1. Példa

Ez a példa illusztrálja, hogy 2 g orális azitromicin dózis hasonló gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat idéz elő, attól függetlenül, hogy a 2 g-ot egyszeri orális dózisban, vagy nyolc 250 mg-os dózisban adagoltuk, mégpedig úgy, hogy 3,5 órán keresztül minden fél órában 250 mg-ot adagoltunk.

Egy kettős vak random placebo irányított parallel vizsgálatban három csoportba osztottunk egészséges hímnemű egyede- ket. Az A csoport 2 g azitromicin dózist kapott a 250 mg-os

azitromicin kapszulában ("bolus adagoló csoport"). A B csoport ugyanezt az összdózist kapta nyolc 250 mg-os kapszulában úgy, hogy egyszerre egy 250 mg-os kapszulát kapott 30 percenként 3,5 órán keresztül (osztott dózisú csoport). A C csoport ennek megfelelő placebo kapszulákat kapott. Valamennyi egyed nyolc gyógyszer kapszulát vagy placebot kapott a kezdő időpontban, és 3,5 órán keresztül egy gyógyszer kapszulát vagy placebo kapszulát fél óránként. Valamennyi egyedet egy egész éjjeli böjtölés után kezeltünk. A vérmintákat az adagolás előtt vettük, valamint az adagolás után 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 96, 144, 192 és 240 órával. A vér azitromicin koncentrációját nagynyomású folyadékkromatográfián határoztuk meg Shepard és munkatársai, J. Chromatography, 565: 321-337 (1991) irodalmi helyen leírt módszerével. Az azitromicin össz szisztematikus hatását úgy határozzuk meg, hogy mérjük a vér azitromicin koncentrációja alatti területet az idő görbe függvényében (AUC) egy adott csoportban minden egyedre, majd a csoportra kiszámítjuk az átlagos AUC értéket. A C_{max} az a legmagasabb azitromicin szérumszint, amelyet egy egyednél elértünk. A T_{max} az az idő, amelyenél elérjük a C_{max}-ot. A példa szérumszint-farmakokinetikus adatait az I. táblázat mutatja.

Az adagolás és minden vérvételi idő előtt az egyes egyedek kitöltötték egy kérdőívet, amely vizuális analóg skála sorozatból állt, amelyben megkérték a kitöltő egyént, hogy a bizonyos potenciális mellékhatások súlyosságát egy 0-tól 10-es skálán értékelje ki. A pacienseknek azt mondták, hogy a 0 azt jelenti, hogy nincs ilyen hatás, és a 10 jelentése a lehetséges legrosz-

szabb hatás. Az egyéneket kioktatták arról, hogy hogyan interpoláljanak a 0 és 10 közötti mérsékelt mellékhatásoknál.

Összesen 45 paciens végezte el ezt a kísérletet: 16 kapott placebot, 15 2 g egyszeri dózist és 14 250 mg dózist fél óránként 3,5 órán keresztül. Négy időpontban kiértékelt mellékhatásra összesen 3600 egyéni vizuális analóg skála kiértékelést kaptunk.

A mellékhatás vizuális analóg skála adatainak analízisét kétféleképpen végeztük el. Az első (II. táblázat) szerint az analízist egy különös típusú mellékhatás általános előfordulására koncentrálva végeztük. Minden mellékhatás típusra (például alhasi fájdalom) a II. táblázat számol be azon egyedek számáról, akik több mint 1 pontot adtak az adagolás utáni 240 óra alatt bármilyen időpontban, és a táblázat mutatja azoknak a számát is, akik több mint 4 pontot adtak az adagolás utáni 240 óra alatt bármelyik időpontban. Ez az analízis feltételezi, hogy valamenyny 1-nél nagyobb szám igazi mellékhatás előfordulást jelent, akármilyen enyhe vagy komoly legyen is az. A 4-nél nagyobb pont feltételezi a mérsékelttől komolyabbig terjedő mellékhatások előfordulását.

Egy második kísérletben (III. táblázat) az analízis a mellékhatások általános súlyosságát és időtartamát adja. Egy meghatározott mellékhatásra - például alhasi fájdalomra - egy megadott paciensenél összegeztük valamennyi vizuális analóg skála pontot egy több mint 240 órás adagolás utáni periódusban, és így az egész kiértékelési idő periódusra egy kumulatív pontszámot kapunk. Valamennyi kezelési csoport tagjánál összegeztük a kumulatív pontszámokat, és elosztottuk a csoportokban

lévő paciensek számával, és így egy átlagos kumulatív pontszámot kapunk. Az átlagos kumulatív pontszám skálája nem felel meg az eredeti 0-10-ig terjedő skálának, minthogy visszatükörözi valamennyi nem 0 pontszámot is az egész kiértékelési periódus alatt. A III. táblázat az átlagos kumulatív pontszámokat mutatja alhasi fájdalomra, szédülésre, hányásra és alhasi görcsölésre.

Az I. táblázat azt ábrázolja, hogyha két csoportot totális szisztematikus azitromicin adagolásnak teszünk ki, akkor az AUC eredmény hasonló. Az osztott dózist kapott csoportban a Cmax alacsonyabb, és a Tmax hosszabb volt, mint a várt érték, mert az adagolás 3,5 óráig tartott, nem úgy, mint az egyszeri bolus dózist kapó csoportnál.

A II. táblázat azt mutatja, hogy az alhasi fájdalom, a szédülés és alhasi görcsölés gyakori mellékhatásként jelentkezett egy 2 g bolus dózist kapó csoportnál, míg a hányás nem fordult elő. Az a csoport, amely 3,5 órán keresztül kapta az osztott dózist, hasonló mellékhatás előfordulási profilt mutatott. A III. táblázat azt mutatja, hogy az azitromicin által előidézett mellékhatások súlyossága összességében hasonló volt a bolus dózist és az osztott dózist kapó kezelt paciensek esetében.

A II. és III. táblázat adatai szerint egy 2 g dózis 500 mg/óra sebesség mellett nem javítja nagyban a mellékhatás előfordulását egy egyszeri 2 g bolus dózissal összehasonlítva. Ebben a példában az osztott dózis adagolási módja idézte elő azt, hogy a felső gyomor-bélrendszer traktusban, azaz a gyomorban és a nyombélben hatott az egész osztott dózis.

I. Táblázat

Azitromicin farmakokinetikája 2 g egyszeri dózis vagy nyolc 250 mg-os dózis félóránként történő, 3,5 óráig tartó adagolása esetén (átlagértékek)

Kezelés	C_{max} (μg/ml)	T_{max} (óra)	AUC₀₋₁₄₄ (μg.óra/ml)
2 g egyszeri dózis	1,69	1,3	18,8
250 mg félóránként 3,5 óráig	1,13	4,4	18,9

II. Táblázat

1 vagy 4 fölötti vizuális analóg skála pontok előfordulása az adagolás utáni kiértékelési periódus utáni 240 óra alatt bármikor alhasi fájdalom, szédülés, hányás és alhasi görcsölési mellékhatásokra. Összeveti a 2 g bolus dózist a 3,5 órán keresztül félóránként történő nyolcszor 250 mg kapszula dózissal.

	Alhasi fájdalom		Szédülés		Hányás		Alhasi görcsök	
Kezelés	≥1	≥4	≥1	≥4	≥1	≥4	≥1	≥4
Placebo	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	1/16
2 g egyszeri dózis	6/15	2/15	2/15	1/15	0/15	0/15	6/15	1/15

II. Táblázat (folytatás)

	Alhasi fájdalom		Szédülés		Hányás		Alhasi görcsök	
Kezelés	≥1	≥4	≥1	≥4	≥1	≥4	≥1	≥4
250 mg fél- óránként 3,5 órán ke- resztül	6/14	1/14	3/14	0/14	0/14	0/14	4/14	0/14

Megjegyzés: Az eredmények (a pontot adó paciensek száma: az
össz paciensek számával).

III. Táblázat

Átlagos kumulatív pontszám

Átlagos kumulatív vizuális analóg skála adatok alhasi fájdalom, szédülés, hányás és alhasi görcs mellékhatásokra összesen 240 órás adagolás utáni kiértékelési periódus alatt.

Lásd az átlagos kumulatív pontszám magyarázatát megadó szöveget.

Kezelés	n*	Alhasi fájdalom	Szédülés	Hányás	Alhasi görcsök
Placebo	16	0,19	0,25	0,06	1,19
2 g egy- szeri dózis	15	6,4	1,93	0,53	4,67
250 mg fél- óránként 3,5 órán keresztül	13	6,31	2,77	1,38	4,46

* A paciensek átlagos száma.

2. Példa

Ez a példa azt mutatja, hogyha 2 g azitromicint közvetlenül az ember nyombelébe adagolunk, akkor a gyomor-bélrendszeri mellékhatások nagyobb mértékben fordulnak elő és súlyosabbak, mint amit akkor tapasztalunk, hogyha 2 g azitromicint közvetlenül az ileocekális vékonybél régióba adagolunk. Ez a példa támasztja alá azt a következtetést, hogy az azitromicin által okozott gyomor-bélrendszeri mellékhatások komolyságát és súlyosságát csökkenthetjük, hogyha kevésbé tesszük ki az orálisan adagolt azitromicin hatásának a nyombelet. Ez a példa azt is illusztrálja, hogyha az azitromicin közvetlenül kerül a duodénumba vagy a vékonybél ileocekális régiójába, akkor ez nem okozza a szisztémikus biohosszáférhetőség csökkenését az orális adagoláshoz képest.

Hímnemű egészséges egyedeket két csoportba osztottunk. Az A csoport közvetlenül a duodénumba kapott 2 g azitromicin dózist, oldat formájában egy orron keresztülvezetett cső útján. A B csoport ugyanezt az azitromicin oldatot kapta közvetlenül a vékonybél ileocekális régiójába, szintén egy orron keresztül cső útján. Ez a cső egy egyszerű 4,5 m-es cső, amely a gyógyszer szállítására egy oldalsó nyílással rendelkezik. A cső elhelyezését a duodenális és az ileocekális szállításra fluoroszkópiával ellenőriztük. A duodénumba vagy az ileocekális régióba az infúziókat 5 percen belül 40 mg/ml koncentrációban adagoltuk. Valamennyi pacienseknek egész éjjeli böjtölés után adtuk a gyógyszert. A pacienseknek rendszertelenül adagoltuk az azitromicint és a placebot az orron belül vezetett csövön keresztül, és az intravénás infúziót egy kettős vak-

próbában placebo módon adagoltuk. Két héttel később a másik adagolási módnak tettük ki a pacienseket.

Az adagolás előtt és 0,08, 0,17, 0,33, 0,66, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 és 96 órával az adagolás után vérmintákat vettünk. meghatároztuk a szérum azitromicin koncentrációit nagynyomású folyadékkromatográfiásan [lásd Shepard és munkatársai, J. Chromatography, 565: 231-337 (1991)]. Az össz azitromicin szisztémikus hatást úgy határoztuk meg, hogy a szérum azitromicin koncentráció alatti területet mértük az időgörbe függvényében (AUC) egy adott csoportban minden egyedre, majd kiszámítottuk a csoportra az átlagos AUC értéket. A C_{max} a legmagasabb szérum azitromicin koncentráció, amelyet egy paciensenél elértünk. A T_{max} az az idő, amelyen belül elértük a C_{max}-ot. Ennél a példánál a szérum farmakokinetikus adatokat a IV. táblázat mutatja. A kísérlet egyik vonatkozása szerint valamennyi paciens intravénásan kapott 2 g azitromicint. Az intravénás AUC értéket meghatároztuk, hogy kiszámíthassuk az abszolút duodenális és ileocekális biohosszáférhetőséget az alábbiakban leírt módon.

Az adagolás előtt és minden vérvételi időben az egyes paciensek kitöltöttek egy kérdőívet, amely egy sorozat vizuális analóg skálából állt, amelyben a paciensenek meg kellett becsülni bizonyos potenciális mellékhatás súlyosságát egy 0 - 10 közötti értékskálán. A paciensenek 0-t kellett írni a mellékhatás hiányát jelölve, és 10-et a legrosszabb lehetséges mellékhatás esetében. A pacienseknek mérsékeltebb mellékhatásokra interpolálni kellett 0 és 10 között.

Összesen 11 paciens végezte el ezt a kísérletet, 5 doudenális dózist és 6 ileocekális dózist kapott. Négy mellékhatásra 14 időpontban kiértékelve összesen 616 egyéni vizuális-analóg skála értékelést kaptunk.

A vizuális-analóg skála adatok a mellékhatások analízisére két változatban készültek. Az elsőben (V. táblázat) az analízis egy különös típusú mellékhatás általános előfordulására koncentrált. Minden mellékhatás típusnál (például alhasi fájdalom) az V. táblázat bemutatja azon paciensek számát, akik az adagolás utáni 96 óra alatt bármelyik időpontban több mint 1 pontot jeleztek, és azon paciensek számát, akik 4-nél több pontot adtak az adagolás utáni 96 óra alatt bármelyik időpontban. Ez az analízis feltételezi, hogy valamennyi 1-nél nagyobb pontszám valódi mellékhatás előfordulást mutat, akármilyen enyhe vagy komoly is legyen az. A 4-nél nagyobb pontszám a mérsékelttől komolyig terjedő mellékhatások előfordulását mutatja.

Egy második változat szerint (VI. táblázat) az analízis a mellékhatások általános súlyosságát és időtartamát mutatja. Egy megadott mellékhatásra (például alhasi fájdalom) egy megadott paciensenél valamennyi vizuális-analóg skála pontot egy 96 órás adagolás utáni periódusban összegezve megkapjuk az értékelés egész időtartamára a kumulatív pontszámot. Összegezzük a kezelési csoport valamennyi tagjának kumulatív pontszámát, és elosztjuk a csoportban lévő paciensek számával, így megkapjuk az átlagos kumulatív pontszámot. Ennek az átlagos kumulatív pontszámnak a skálája nem felel meg az eredeti 0-10-es skálának, minthogy visszatükrözi valamennyi nem 0-ás pontszám összegét az egész kiértékelési periódus alatt. A VI.

táblázat az átlagos kumulatív pontszámot adja alhasi fájdalomra, szédülésre, hányásra és alhasi görcsölésre.

A IV. táblázat azt illusztrálja, hogy a duodenálisan adagolt azitromicin oldat dózisának felszívódása gyors, ezt mutatja a 0,3 órás rövid T_{max} érték, és egy magas C_{max} ileocekális dózis lassabb felszívódást eredményez, a mért T_{max} érték 1,39 óra, ami hasonlít ahhoz a T_{max} -hoz, amely az 1. példában az orális kapszula adagolásánál figyelhető meg (I. táblázat, 1,3 óra). Az ileocekális adagolásnál az összes szisztémikus gyógyszer hatás $n(AUC)$ 15 %-kal alacsonyabb, mint a duodenális adagolás esetében. Ha ugyanezeknél pacienseknél az intravénás adagoláshoz hasonlítjuk, akkor a duodenális adagolás esetében a biohosszáférhetőség 43,8 %, és az ileocekális adagolásnál a biohosszáférhetőség 39,1 %, ahol a biohosszáférhetőséget, például a duodenális biohosszáférhetőséget $AUC_{duodenális}/AUC_{IV} \times 100$ -ként definiáljuk.

A duodenális azitromicin oldat biohosszáférhetősége enyhén nagyobb, mint az azitromicin kapszula orális biohosszáférhetősége, mely utóbbi rendszerint 38 % körüli. Az ileocekális azitromicin oldat biohosszáférhetősége hasonlít az orális dózisú kapszuláéhoz.

A V. táblázat hasonlóan a II. táblázathoz azt mutatja be, hogy a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulása általában nagyobb a duodenális adagolásnál, mint az ileocekálisnál. A VI. táblázat szemlélteti, hogy a gyomor-bélrendszeri mellékhatások összességében súlyosabbak duodenális adagolásnál, mint ileocekális adagolásnál.

IV. Táblázat

Azitromicin farmakokinetika 2 g oldat dózis vékonybél duodenális (n = 5) vagy ileocekális (n = 6) régiójába egy orron belüli csövön keresztül történő adagolásakor (átlagos értékek)

Kezelés	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (óra)	AUC ₀₋₉₆ (μg.óra/ml)
Duodenális	3,24	0,3	17,0
Ileocekális	0,77	1,39	14,5

V. Táblázat

Vizuális-analóg skála pontok 1 vagy 4 fölött az alhasi fájdalom, szédülés, hányás és alhasi görcsölés mellékhatások előfordulására az adagolás utáni 96 órás kiértékelési periódus bármelyik pontjában. Összeveti a 2 g azitromicin adagolást közvetlenül a duodenális (n = 5) és ileocekális (n = 6) vékonybél régiókba.

Kezelés	Alhasi fájdalom		Szédülés		Hányás		Alhasi görcsök	
	>1	>4	>1	>4	>1	>4	>1	>4
Duodenális	4/5	0/5	2/5	1/5	3/5	0/5	5/5	0/5
Ileocekális	2/6	0/6	2/6	0/6	0/6	0/6	2/6	0/6

VI. Táblázat

Átlagos kumulatív pontszám

Átlagos kumulatív vizuális-analóg skála adatok az alhasi fájdalom, szédülés, hányás és alhasi görcs mellékhatásokra a teljes 96 órás adagolás utáni kiértékelési periódus alatt. Lásd az "átlagos kumulatív pontszám" magyarázatának szövegét. 2 g azitromicin oldat adagolása közvetlenül a vékonybél duodenális vagy ileocekális régióiba.

Kezelés	n*	Alhasi fájdalom	Szédülés	Hányás	Alhasi görcs
Duodenális	5	13,4	11,6	7,2	13,2
Ileocekális	6	2,7	2,0	0	3,3

* Az átlagolt egyének száma.

3. Példa

Ez a példa bemutatja, hogyha intravénásan adagoljuk az azitromicint, akkor a gyomor-bélrendszeri mellékhatások előfordulása és súlyossága csekély, összevetve az ekvivalens adagban orálisan adagolt azitromicin gyomor-bélrendszeri mellékhatásainak előfordulásával és súlyosságával. Ezek a megfigyelések azt a következtetést támasztják alá, hogy az orálisan adagolt azitromicin gyomor-bélrendszeri mellékhatásait lokálisan közvetíti a gyomor-bélrendszer traktus, azáltal, hogy közvetlenül érintkezik az orálisan adagolt gyógyszer és a bél fala, és nem elsősorban annak az eredménye, hogy az azitromicin jelen van a szisztémikus keringésben.

Egészséges hímnemű pacienseket 4 csoportra osztottunk. Az A csoport egy 2 órás intravénás placebo oldat infúziót kapott, azaz 0 g azitromicint, a B csoport egy 1 g azitromicin adagot tartalmazó 2 órás intravénás infúziót kapott. A C csoport egy 2 g azitromicin adagot tartalmazó 2 órás intravénás infúziót kapott. A D csoport egy 4 g azitromicin dózist tartalmazó 2 órás intravénás infúziót kapott.

Az orális 37 %-os biohosszúhatóság alapján ezek a 0, 1, 2 és 4 g-os intravénás dózisok ekvivalensek a 0, 2,7, 5,4 és 10,8 g-os orális dózisokkal. Valamennyi paciens egész éjjel tartó böjtölés után kapta az adagot.

Az adagolás előtt vérmintát vettünk, és újabb vérmintát vettünk az adagolás után 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 74, 96, 144, 192 és 240 órával. Meghatároztuk a vér azitromicin koncentrációját nagynyomású folyadékkromatográfia segítségével, melynek leírását Shepard és munkatársai, J. Chromatography 565, 321-337 (1991) szakirodalmi helyen leírt cikkében találhatjuk. Az azitromicin összes szisztémikus hatását úgy határoztuk meg, hogy lemértük az idő függvényében ábrázolt szérumszint azitromicin koncentráció alatti területet minden paciensenél egy adott csoportban, majd kiszámoltuk a csoportra az átlagos AUC értéket. A C_{max} a legmagasabb szérumszint azitromicin koncentráció, amelyet egy paciensenél elértünk. A T_{max} pedig az az idő, amely alatt ezt a C_{max} értéket elértük. A szérumszint farmakokinetikus adatokat ehhez a példához a VII. táblázat tartalmazza.

Az adagolás és minden vérminta vételi idő előtt minden egyes paciens kitöltött egy kérdőívet, amely egy vizuális-analóg

skála sorozatból áll, amelyben a pacienseknek 0-tól 10-ig terjedő skálán meg kellett határozni bizonyos potenciális mellékhatások súlyosságát. A pacienseknek 0-t kellett írni, ha nem volt semmilyen hatás, és 10-et a lehetséges legrosszabb hatás esetében. A pacienseknek a mérsékelt mellékhatásokra interpolálni kellett 0 és 10 között.

Ezt a kísérletet összesen 22 paciens végezte el: 5 placebo, 6 1 g azitromicin össz dózis, 6 g 2 azitromicin össz dózis és 5 4 g azitromicin össz dózis esetében. Négy mellékhatásra, melyeket 18 időpontban értékelték ki, ezzel összesen 1584 egyéni vizuális-analóg skála értékelést kaptunk.

A mellékhatás vizuális analóg skála adatok analízisét kétféleképpen végeztük el: az elsőben a VIII. táblázat szerint az analízist egyfajta mellékhatás általános előfordulására koncentráltuk, minden mellékhatás típusnál, például alhasi fájdalomnál megadja a VIII. táblázat azon paciensek számát, akik az adagolás utáni 240 órás periódus bármelyik időpontjában 1-nél nagyobb ponttól számoltak be, és azon paciensek számát, akik 4-nél nagyobb pontot adtak bármikor az adagolás utáni 240 órás periódus alatt. Ez az analízis feltételezi, hogy minden 1-nél nagyobb pontszám igazi mellékhatás előfordulást jelent, akármi-lyen enyhe vagy súlyos. A 4-nél nagyobb pontszám pedig a mérsékelttől a súlyosig terjedő mellékhatás előfordulásokat tükrözi.

A második változat szerint (IX. táblázat) az analízis a mellékhatások általános súlyosságát és időtartamát mutatja be. Egy megadott mellékhatásra, például az alhasi fájdalomra egy paciensenél összegeztük valamennyi vizuális-analóg skála pontot (az

adagolás utáni 240 órás periódus alatt), és így egy kumulatív pontszámot kapunk az értékelés teljes időtartamára. Összegeztük egy kezelési csoport valamennyi tagjának kumulatív pontszámát, elosztottuk a csoportban lévő paciensek számával, és így egy átlagos kumulatív pontszámot kapunk. Ennek az átlagos kumulatív pontszámnak a skálája nem felel meg az eredeti 0-tól 10-ig terjedő skálának, mert a teljes értékelési periódus alatt valamennyi 0-tól eltérő pontszám összegét adja meg. A IX. táblázat az átlagos kumulatív pontszámot tartalmazza alhasi fájdalomra, szédülésre, hányásra és alhasi görcsre.

A VII. táblázat intravénás azitromicin adagolás farmakokinetikai adatait adja meg. Az 1. példa I. táblázatnak összehasonlítása azt mutatja, hogy az azitromicin intravénás adagolása nagyobb szisztémikus hatást eredményez, mint az orális hatás. Így például egy 2 g-os intravénás dózis 45,6 μg óra/ml AUC-t eredményez (VII. táblázat), míg egy 2 g dózis orálisan adagolva 18,8 μg óra/ml AUC-t eredményez (I. táblázat). Így ha össze akarjuk vetni az orálisan és intravénásan adagolt gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat, akkor általában 2 g orális dózist kell 1 g intravénás dózissal összehasonlítani. Valójában a szisztémikus gyógyszer adagolással 1 g intravénás dózis (AUC = 23,4 μg óra/ml) hatásosabbnak bizonyul, mint a 2 g orális dózis adagolásával kiváltott gyógyszer hatás (AUC 18,8 μg óra/ml).

A II. táblázathoz hasonlóan a VIII. táblázat azt mutatja, hogy az alhasi fájdalom, a szédülés, hányás és alhasi görcs előfordulása igen alacsonynak tekinthető 1 g azitromicin 2 órán át tartó intravénás infúziója után. Ezeket az adatokat összevet-

ve a 2 g orális azitromicin adagolással kapott mellékhatás előfordulásokkal (ez közel ugyanazt a szisztémás azitromicin hatást adja) (lásd a II. táblázatot) azt találjuk, hogy a szisztémikus gyógyszer hatás ugyanazt a fokot éri el, vagyis az orális adagolás sokkal több mellékhatás előfordulást idéz elő. Ezek a megfigyelések azt jelzik, hogy az orálisan adagolt azitromicinnel kiváltott gyomor-bélrendszeri mellékhatások nem elsősorban a gyógyszer szisztémikus keringésének hatásából eredeztethetők, hanem sokkal valószínűbb, hogy annak az eredménye, hogy közvetlenül a bél falára hat a gyógyszer.

A VIII. táblázat azt mutatja, hogy nagyobb intravénás azitromicin dózisoknál, azaz 2 g-nál gyomor-bélrendszeri mellékhatások lépnek fel. Egy 2 g-os intravénás azitromicin dózis 5,4 g orális azitromicin dózissal ekvivalens, az ekvivalens szisztémás gyógyszer hatás szempontjából. Még nagyobb intravénás dózisonál nagyobb mellékhatás előfordulás figyelhető meg. Amíg a gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat nagyobb intravénás dózisokkal lehet kiváltani, ezek a megfigyelések konzisztensek azzal az állítással, hogy az azitromicin gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat a gyógyszer és a bélfal közvetlen érintkezése közvetíti az alábbi további tanulmány alapján. Tizenkét ileosztómiás (vékonybél sipoly létesítése) paciensek 500 mg azitromicint adagolunk intravénás infúzióval 1 órán keresztül. A vért az adagolás előtt, és 0,17, 0,33, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 és 144 órával az infúzió kezdete után vettünk. Ezen kívül összegyűjtöttük a paciensek ileosztómiás zacskóinak tartalmát a következő intervallumokban: 12 órával az adagolás előtt, 0-6 órával az adagolás után, 6-12 órával és

12-24 órával az adagolás után. Megvizsgáltuk a vér és az ileosztómiás folyadék azitromicin koncentrációját. Az azitromicin intravénás adagolása utáni 24 óra múlva érintetlenül nyertük vissza a dózis 13 %-át az ileosztómiás folyadékban, amely azt mutatja, hogy az intravénásan adagolt azitromicin belép a vékonybélbe, valószínű, az epe kiválasztás és/vagy a transz-intesztinális kiválasztás útján. Ez nem meglepő, mert az azitromicin intravénás magas dózisa gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat okozhat, minthogy az intravénás dózis egy része a vékonybél belsejébe választódik külön.

A IX. táblázat azt mutatja, hogy az 1 g intravénás dóziséból eredő gyomor-bélrendszeri mellékhatások súlyossága igen csekély, és alacsonyabb, mint a 2 g orális dózissal előidézett hatás (lásd a III. táblázatot). A 37 %-os orális biohosszáférhetőség alapján ezek az intravénás dózisok 0, 2,7, 5,4 és 10,8 g orális dózisokkal ekvivalensek. Magasabb, például 4 g-os intravénás dózisok esetében gyomor-bélrendszeri mellékhatásokat figyeltünk meg. Valószínű azonban, hogy ezek a mellékhatások annak a következményeképpen jönnek létre, hogy az IV dózis a vékonybélbe választódik ki részben, ahogy ezt az ileosztómiás vizsgálat világosan kimutatta.

VII. Táblázat

Azitromicin farmakokinetikája: 1 g (n=6) vagy 2 g (n=6) vagy 4 g (n=5) össz dózis 2 órán keresztül tartó infúziójánál

Totális IV dózis (g)	Ekvivalens orális dózis* (g)	Cmax (µg/ml)	Tmax (óra)	AUC_{0-inf} (ug.óra/ml)
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

* Úgy számítjuk ki, hogy az IV dózist elosztjuk a 0,37 %-os azitromicin orális biohosszaférhetőséggel.

VIII. Táblázat

Alhasi fájdalom, szédülés, hányás és alhasi görcs mellékhatások vizsgálata: 1-4-et meghaladó pontszám előfordulása a vizuális analóg skála segítségével, az adagolás utáni 240 óra kiértékelési periódus bármelyik időpontjában. Összeveti a 0 g (placebo), 1 g, 2 g és 4 g 2 órás periódus alatt infúzióval bejuttatott intravénás dózisokat. A 37 %-os orális biohosszaférhetőség alapján ezek az intravénás dózisok 0, 2,7 és 5,4 g orális dózisokkal ekvivalensek. 1,0 2,0 és 4,0 g dózisnál az előfordulásokat nem korrigáltuk a placebo hatásokra.

	Alhasi fájdalom		Szédülés		Hányás		Alhasi görcsök	
IV dózis	>1	>4	>1	>4	>1	>4	>1	>4
0 g	2/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
1 g	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
2 g	2/6	1/6	4/6	2/6	1/6	0/6	1/6	1/6
4 g	4/5	0/5	3/5	2/5	1/5	1/5	4/5	2/5

IX. Táblázat

Átlagos kumulatív pontszám

Az alhasi fájdalom, szédülés, hányás és alhasi görcs mellékhatásokra kapott átlagos kumulatív vizuális-analóg skála adatok a teljes 240 órás adagolás utáni kiértékelési periódus alatt. Lásd az "átlagos kumulatív pontszám" magyarázatát. Az azitromicint intravénásan adagoltuk összesen 0 g (placebo), 1 g, 2 g vagy 4 g dózisban. A 37 %-os orális biohosszáférhetőség alapján ezek az intravénás dózisok 0, 2,7, 5,4 és 10,8 g orális dózisoknak felelnek meg. Az 1,0 2,0 és 4,0 g dózisokra az átlagos kumulatív pontszámokat nem korrigáltuk a placebo hatásra.

IV dózis (g)	n*	Alhasi fájdalom	Szédülés	Hányás	Alhasi görcs
0	5	8,8	3,2	2,6	3,4
1,0	6	21,5	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

* A paciensek számát átlagoltuk.

4. Példa

Ez a példa egy eljárást szemléltet nyújtott hatású azitromicin többrészesekéjű membrán-moderált reservoir rendszer előállítására, amely különböző sebességgel szabadítja fel az azitromicint a diffúziós határbevonat bevonati sűrűségétől függően. Az eljárás abból áll, hogy (1) egy bevonatlan többrészesekéjű magot állítunk elő azitromicinból, majd (2) a magra egy diffúziós határbevonatot viszünk fel. Ez a példa illusztrálja

az in vitro nyújtott hatású dózis tesztet az azitromicin dózisformából történő kioldásának és felszabadulásának kiértékelésére.

Az azitromicint tartalmazó többrészescskéjű magokat úgy állítjuk elő, hogy az azitromicint mikrokristályos cellulózzal (Avicel®, PH101, FMC Corp., Philadelphia, PA) 95:5 tömeg/tömegarányban összekeverjük, a keverék körülbelül 27 %-ának megfelelő vízzel a keveréket egy Hobart keverőben megnedvesítjük, a nedves masszát perforált lemezen át extrudáljuk (Luwa EXKS-1 extrudáló, Fuji Paudal Co., Osaka, Japán), az extrudátumot gömbbé alakítjuk (Luwa QJ-230, marumerizáló, Fuji Paudal Co.), és a végső magvakat, melyek 1 mm átmérőjűek, szárítjuk. A végső nyújtott hatású gyöngyöket úgy állítjuk elő, hogy a részecskemagvakat lágyított etil-cellulóz diszperzióval bevonjuk (Surelease® Colorcon, West Point, PA, rendszerint 15 %-os koncentrációban alkalmazzuk). Például körülbelül 100 g sarzs méretű 4 Å végső bevonatot alakítunk ki egy Wurster fluidágyas fenékspray bevonóval (Aeromatic Strea-1, Niro Inc., Bubendorf, Svájc). Például körülbelül 1 kg sarzs méretnek megfelelő 4B, 4C és 4D végső bevonatot állítunk elő egy rotációs granulátorban (CF-360 granulátor, Freund Indust., Tokió, Japán), a bevonat mennyiségét úgy változtatjuk, hogy különböző oldódási sebességű viselkedést kapjunk. A 4A példában egy további 2 %-os Opadry® bevonatot állítunk elő a 13 %-os Surelease® bevonaton.

Nyújtott hatású, többrészescskéjű kisserelt készítményeket teszteltünk az in vitro nyújtott hatású dózis teszt eljárással, melynek leírását már fent közöltük, és az eredményeket a IV-1. táblázatban mutatjuk be. A 4D. példát 1500 mgA többrészescské-

jű készítményként teszteltük, és a 4A - 4C példákat pedig kapszulában 250 mgA többrészecskéjű készítmény formájában vizsgáltuk. A 4A-4D példák kielégítik az in vitro nyújtott hatású oldódási kritériumokat, és ezért a találmány tárgyához tartozó nyújtott hatású készítmények.

4-1. Táblázat

In vitro nyújtott hatású		Q _{0,25}	Q ₁	Q ₂	Q ₄	Q ₆	Kezdeti tesztelt dózis (mgA)
oldódási kritériumok		≤ 200	≤ 500	≤ 1000	≤ 1500	≤ 2000	
Példa száma	Surelease® bevonat (%) 2,0 Opadry®	Q _{0,25} mgA	Q ₁ mgA	Q ₂ mgA	Q ₄ mgA	Q ₆ mgA	
4A	13,0	0	9	44	104	175	250
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

5. Példa

Ez a példa idő kritériumokat alkalmaz az in vitro oldódási teszt eredményekkel összefüggésben a dózisforma, például zacskó megtervezéséhez, ami a kívánt oldódási profilt mutatja.

A 4B. példa in vitro oldódási teszt eredményeit használva kívánatos nyújtott hatású dózisforma előállítása. Az idő kritériumok és a megfelelő 4B. példa szerinti adatok alkalmazásával minden egyes idő kritériumra kiszámítottuk a többrészecskéjű készítmény maximális beosztású mA értékét, és az 5-1. táblázatban adjuk közre.

5-1. Táblázat
Maximális beosztású dózis

Idő kritériumok	4B példa oldódási eredményei	A többrészesekéjű készítmény maximális be- osztású mgA-ja
≤ 200 mg A 15 perc alatt	4 mgA 15 perc alatt	12 500 mgAm
≤ 500 mgA 1 óra alatt	33 mgA 1 óra alatt	3788 mgAm
≤ 1000 mgA 2 óra alatt	113 mgA 2 óra alatt	2212 mgAm
≤ 1500 mgA 4 óra alatt	144 mgA 4 óra alatt	2604 mgAm
≤ 2000 mgA 6 óra alatt	154 mgA 6 óra alatt	3247 mgAm

Minden maximális beosztású értéket úgy számítunk ki, hogy a 4B példa eredményeit arányosan felemeljük, hogy a legmagasabb értéket kapjuk, amely konzisztens a megfelelő idő kritériummal. Így például 15 percnél a maximális beosztású értéket (12500 mgAm) úgy számítjuk ki, hogy $200 \text{ mgA} \times (250 \text{ mgAm} : 4 \text{ mgA})$, ahol a 250 mgAm a kiindulási tesztelt dózishoz felel meg. 2 óránál a maximális beosztású értéket (2212 mgAm) hasonlóképpen számítjuk ki $1000 \text{ mgA} \times (250 \text{ mgAm} : 113 \text{ mgA})$.

Az 5-1. táblázat azt mutatja, hogy a 4B. példa szerinti többrészesekéjű készítmény maximális beosztású dózisa, amelyet ahhoz használunk, hogy a találmány szerinti dózisformát előállítsuk, 2212 mgAm, és kiszámítjuk a maximális beosztású értékek minimumát.

A maximális beosztású dózisokat úgy is kiszámítjuk, hogy az idő kritériumokat együtt használjuk a 4A, 4C és 4D példa szerinti adatokkal a fent leírt módon. Az 5-2. táblázat a 4A-4D. példák szerinti maximális beosztású dózist összegzi.

5-2. Táblázat

Maximális beosztású dózis

Példa száma	Nyújtott hatású több-részecskéjű készítmény maximális beosztású dózisa
4A	2857 mgA
4B	2212 mgA
4C	6024 mgA
4D	4680 mgA

6. Példa

Ez a példa azt illusztrálja, hogy a tömeg kritériumokat az in vitro oldódási teszt eredményekkel együtt használjuk egy adott testsúlyú állat dózisformájának kialakítására. A 4B példa szerinti adatokat használjuk minden tömeg kritériumnál a minimális testsúly kiszámítására.

6-1. Táblázat
Adott testsúlyra maximális dózis

Tömeg kritériumok	4B példa szerinti oldódási eredmények	Többrészesekéjű készítmény maximális beosztású mgA értéke 100 kg testsúlyra
≤ 4 mg/kg 15 perc alatt	4 mgA 15 perc alatt	25 000 mgAm
≤ 10 mg/kg 1 óra alatt	33 mgA 1 óra alatt	7576 mgAm
≤ 20 mg/kg 2 óra alatt	113 mgA 2 óra alatt	4425 mgAm
≤ 30 mg/kg 4 óra alatt	144 mgA 4 óra alatt	5208 mgAm
≤ 40 mg/kg 6 óra alatt	154 mgA 6 óra alatt	6494 mgAm

Minden maximális beosztású értéket úgy számítunk ki, hogy egy 100 kg testsúlyra felemeljük a 4B példa szerinti eredményeket, és így kapjuk a legmagasabb értéket, amely megfelel a megfelelő tömeg kritériumnak. Például 15 percnél a maximális beosztású értéket (25 000 mgAm) úgy számítjuk ki, hogy $4 \text{ mg/kg} \times 100 \text{ kg} \times (250 \text{ mgAm} : 4 \text{ mgA})$, ahol a 250 mgAm a vizsgált kiindulási dózishoz felel meg. A maximális beosztott érték 2 órakor hasonlóképpen $20 \text{ mg/kg} \times 100 \text{ kg} \times (250 \text{ mgAm} : 113 \text{ mgA})$.

A 6.1. táblázat azt mutatja, hogy a többrészecskéjű készítmény maximális beosztású dózisa, melyet a dózisforma előállításához használunk, a találmányon belül 4,425 mgAm, a számított beosztott értékek minimuma.

A fent leírt módon a 6-2. táblázat a 4A, 4C, 4C és 4D példák szerinti nyújtott hatású többrészecskéjű készítmény számított maximális mennyiségeit sorolja fel, ezeket alkalmazzuk 100 kg testsúlyra, hogy a találmányhoz tartozó dózisformát állítsunk elő.

6-2. Táblázat

Egy adott testsúlyra adható maximális dózis

Példa száma	Nyújtott hatású több-részecskéjű készítmény maximális dózisa 100 kg testsúlyra
4A	5714 mgAm
4B	4425 mgAm
4C	12 048 mgAm
4D	9360 mgAm

7. Példa

Ez a példa a súly kritérium és az in vitro oldódási teszt eredmények együttes alkalmazását illusztrálja a minimális állati testsúly meghatározására, amelynél egy nyújtott hatású dózisforma alkalmazható.

2000 mgAm tartalmú nyújtott hatású zacskót állítunk elő a 4B. példa szerinti többrészesekjű készítményből. Egy minimális állati testsúlyt számítunk a tömeg kritériumok mindegyike szerint.

7-1. Táblázat
Minimális testsúlyok

Tömeg kritériumok	4B példa szerinti oldódási eredmények	Minimális beosztású testsúly 200 mgAm-nél történő alkalmazásra
≤ 4 mg/kg 15 perc alatt	4 mgA 15 perc alatt	8 kg
≤ 10 mg/kg 1 óra alatt	33 mgA 1 óra alatt	26,5 kg
≤ 20 mg/kg 2 óra alatt	113 mgA 2 óra alatt	45,2 kg
≤ 30 mg/kg 4 óra alatt	144 mgA 4 óra alatt	38,4 kg
≤ 40 mg/kg 6 óra alatt	154 mgA 6 óra alatt	30,8 kg

Minden minimális beosztású testsúlyt a 4B. példa szerinti adatok alkalmazásával számítunk ki egy 2000 mgAm-t feltételezve, hogy kiszámítsuk azt a legkisebb súlyt, amely a tömeg kritériumnak minden esetben megfelel. Így például egy beosztott értéket 15 percnél, 8 kg-nál úgy számítunk ki, hogy: $2000 \text{ mg/m} \times (4 \text{ mgA}/250 \text{ mgAm}) : (4 \text{ mgA/kg})$. A maximális beosztású

értéket 2 óránál (45,2 kg) hasonlóan számítjuk ki: $2000 \text{ mgAm} \times (113 \text{ mgA}/260 \text{ mgAm}) : (20 \text{ mgA/kg})$.

A 7-1. táblázat azt mutatja, hogy a minimális testsúly, amelyre egy 2000 mgAm (4B példa) tartalmú zacskót kell adagolni, 45,2 kg, azaz a számított fokozatú testsúlyok maximuma.

A minimális fokozatú testsúlyokat is úgy számítjuk ki, hogy a súly kritériumokat és a 4A, 4C, 4D példa szerinti oldódási adatokat alkalmazzuk a fent leírt módon. A 7-2. táblázat összegzi a minimális testsúlyt a 4A, 4B, 4C és 4D példák szerinti mgAm és 2000 mgAm össz dózisokra, a találmány szerinti dózis előállításához.

7-2. Táblázat

Minimális testsúly adott dózisonál

Példa száma	Minimális testsúly 250 mgA nyújtott hatású többreszecske- jű készítmény adagolásánál	Minimális testsúly 2000 mgA nyújtott hatású többreszecske- jű készítmény adagolásánál
4a	4,4 kg	35,0 kg
4B	5,7 kg	45,2 kg
4C	2,1 kg	16,6 kg
4D	2,7 kg	21,4 kg

8. Példa

Ez a példa egy eljárást illusztrál nyújtott hatású azitromicin többreszecskejű membrán modellt reservoir rendszer előállítására, amely különböző sebességgel szabadítja fel az

azitromicint, attól függően, hogy a diffúziós határbevonat sűrűsége milyen. Az eljárás abból áll, hogy közvetlenül az azitromicin többrészecskéjű készítményre egy diffúziós határbevonatot viszünk fel. Ez a példa tovább értékeli ki a felszabadítási profilt in vitro nyújtott hatású dózis teszt segítségével.

Az azitromicin-tartalmú többrészecskéjű készítményeket úgy állítjuk elő, hogy 1000 g azitromicint viszünk közvetlenül egy rotációs granulátor, illetve bevonó készülékbe (Freund CF-360 granulátor), majd lágyítót, etil-cellulózt (Surelease®) tartalmazó bevonat szuszpenziót, amelyet 15 %-os szilárd anyag tartalomra hígítunk, permetezzük az azitromicin részecskék forgóágyára. A permetezés alatt az azitromicin részecskék nagyobb részecskékké agglomerálódnak, és ezen agglomerátumok bevonódnak a diffúziós határ membránnal. Bizonyos esetekben vízzoldékony Opadry® bevonatot használunk (rendszerint 10 % szilárd anyag tartalomra hígítjuk a permetezés céljából), és ezt a bevonatot további védelemként felvisszük a határ membránra.

A kisserelt nyújtott hatású többrészecskéjű készítményeket az előzőleg leírt in vitro nyújtott hatású dózis teszt eljárással vizsgáltuk, és az eredményeket a 8-1. táblázatban foglaltuk össze. A 8a-8G. példák kielégítik az in vitro nyújtott hatású oldódási kritériumokat, és a találmányhoz tartoznak.

8-1. Táblázat

In vitro nyújtott hatású oldódási kritériumok Példa- szám (átlagos részecs- keméret, μm)	Surelease® bevonat (%)	$Q_{0,25}$ ≤ 200 $Q_{0,25}$ mgA	Q_1 ≤ 500 Q_1 mgA	Q_2 ≤ 1000 Q_2 mgA	Q_4 ≤ 1500 Q_4 mgA	Q_6 ≤ 2000 Q_6 mgA	Kiindulási tesz- telt dózis (mgAm)
8A (240 μm)	16,7	---	110	206	216	228	228
8B (240 μm)	16,6 ¹ 0,5 Opadry®	---	191	---	196	---	250
8C (280 μm)	22,7 1,6 Opadry®	---	110	141	188	214	226
8D (310 μm)	27,1	---	104	212	257	265	272
8E (315 μm)	25,1	---	45	74	116	138	250
8F (335 μm)	30,9	---	---	45	---	119	180
8G (400 μm)	35,6 0,7 Opadry®	---	---	32	---	77	166

¹ A 8B, 8C és 8G példáknál vízőldékony Opadry® védőbevonatot adunk Surelease® diffúziós határbevonat tetejére. A 8B példa esetében egy 16,6 %-os Surelease® bevonatra visszük fel a 0,5 %-os Opadry® bevonatot.

9. Példa

Ez a példa illusztrálja a nyújtott hatású azitromicin többre-
szecskejű készítmény előállítását, amely készítmény különböző

sebességgel szabadítja fel az azitromicint, attól függően, hogy a diffúziós határbevonat milyen sűrű. Az eljárás abból áll (1) hogy bevonatlan azitromicin többreszecskekéjű magot állítunk elő, és (2) ezekre a magokra felvisszük a diffúziós határbevonatot. Ez a példa tovább értékeli ki a többreszecskekéjű készítmény felszabadítási profilját. Az azitromicin tartalmú többreszecskekéjű magokat úgy állítjuk elő, hogy egy fluidágyas processzort egy rotor betéttel együtt használunk (Glatt GPCG5 Glatt Air Techniques, Ramsey, N.J.). Ezt a rotor üstöt először megtöltjük 2500 g azitromicin gyógyszerrel és lágyított hidroxipropilmetilcellulózzal (Opadry®), azaz egy 10 % szilárd anyagot tartalmazó kötő oldattal, és ezt tangenciálisan a rotáló ágyba bepermetezzük, ameddig 250 µg átlagos mag granulátum méretet nem kapunk. Ezt követően a mag részecskékre permetezünk 15 % szilárd anyag tartalomra hígított lágyított etilcellulóz (Surelease®) bevonó szuszpenziót. A bevont részecskék első sarzsát 40 % bevonattal állítjuk elő, a másodikat 50 %-os bevonattal.

A kiszerelt nyújtott hatású gömböket in vitro nyújtott hatású dózis teszt eljárással teszteljük, melynek leírását már fent közöltük, és az eredményeket a 9-1. táblázat tartalmazza. A 9A és 9B példák a találmányhoz tartozó nyújtott hatású készítmények.

9-1. Táblázat

In vitro nyújtott hatású oldódási kritériumok		$Q_{0,25}$ ≤ 200	Q_1 ≤ 500	Q_2 ≤ 1000	Q_4 ≤ 1500	Q_6 ≤ 2000	Kezdeti tesztelt dózis (mgAm)
Példa száma	Surelease® bevonat (%)	$Q_{0,25}$ mgA	Q_1 mgA	Q_2 mgA	Q_4 mgA	Q_6 mgA	
9A	40	55	221	401	759	826	
9B	50	11	43	120	275	382	1000

10. Példa

Ez a példa illusztrálja a nyújtott hatású oldódási kritériumokat az in vitro oldódási teszt eredményekkel együtt a kívánt felszabadítási profillal rendelkező dózisforma megtervezésére.

Az 5. példában leírt módon a 9. példa szerinti adatokat az idő kritériumokkal együtt alkalmazzuk, hogy kiszámítsuk a maximális fokozatú mgAm-t, amely a 9A és 9B példákra felel meg, és amelyet a találmány szerinti dózisforma előállításához használhatunk. A 10-1. táblázat összegzi a 9A és 9B példákra a maximális osztott dózist.

10-1. Táblázat

Maximális osztott dózis

Példa száma	Nyújtott hatású több- részeckéjű készítmény maximális osztott dózisa
9A	1976 mgA
9B	5236 mgA

11. Példa

Ez a példa a tömeg kritériumokat alkalmazza az in vitro teszt eredményekkel együtt, hogy megtervezzük az állat adott testsúlyára adandó dózisformát.

A 9A és 9B példák szerinti adatokat használjuk annak kiszámítására a 6. példában megadott módon, hogy milyen maximális dózist adagoljunk egy 100 kg-os állatnak. A 11-1. táblázat a 9A és 9B példák szerinti nyújtott hatású, többrészescskéjű készítmény maximális mennyiségeit tartalmazza, ezt kell alkalmazni az oldódási kritériumok és a testsúly kritériumok alapján egy 100 kg testsúlyra a találmány szerinti többrészescskéjű dózisforma előállításához.

11-1. Táblázat

Adott testsúlyra adott maximális dózis

Példa száma	Maximális dózis nyújtott hatású többrészescskéjű készítmény esetében 100 kg testsúlyra
9A	3953 mgA
9B	10 471 mgA

12. Példa

Ez a példa illusztrálja a tömeg kritériumok és in vitro oldódási teszt eredmények alkalmazását a minimális állati testsúly meghatározására, amelynél a nyújtott hatású dózisforma alkalmazandó.

A minimális súlyokat ugyanúgy számítjuk ki, mint a 7. példában. A 12-1. táblázat összegzi a 9A és 9B példák szerinti 250 mgAm és 1000 mgAm össz dózisoknál a minimális testsúlyt.

12-1. Táblázat

Minimális testsúly adott dózisonál

Példa száma	Minimális testsúly 250 mgA nyújtott hatású többrészecské- jű készítmény adagolásánál	Minimális testsúly 1000 mgA nyújtott hatású többrészecské- jű készítmény adagolásánál
9A	6,3 kg	25,3 kg
9B	2,4 kg	9,6 kg

13. Példa

Ez a példa nyújtott hatású azitromicin több részecskéjű készítmény előállítását illusztrálja fázis inverziós membrán mérsekelt reservoir rendszerben. Az eljárás abból áll, hogy közvetlenül alkalmazzuk a fázis inverziós membrán bevonatot az azitromicin tartalmú többrészecskéjű készítményre. Ebben a példában tovább értékeljük a nyújtott hatású többrészecskéjű készítmény hatóanyag felszabadítás profilját.

Az azitromicin-tartalmú többrészecskéjű készítményt úgy állítjuk elő, hogy 1000 g azitromicin tartalmú részecskét viszünk közvetlenül egy rotációs granulátorra illetve bevonó készülékre (Freund CF-360 granulátor). A rotáló részecskeágyat bepermetezzük 7,5 % etil-cellulózzal (Dow Ethocel S-10, Dow Chemical, Midland, MI), 2,5 polietilénlikolt (PEG 3350), 10 %

izopropanolt, 22 % etanolt, 54 % acetont és 4 % vizet tartalmazó oldattal. Amikor 300 g szilárd anyagot tartalmazó bevonó oldatot felvittünk az 1000 g kiindulási szarzsra, akkor 450 μm átlagos részecskeméretű, nyújtott hatású, többrészesekéjű készítmény keletkezett.

A kiszerelt, nyújtott hatású készítményt in vitro nyújtott hatású dózis teszttel próbáltuk ki. Az eredményeket a 13-1. táblázat tartalmazza. A 13A példa kielégíti az in vitro felszabadítási kritériumokat, és a találmány szerinti nyújtott hatású készítmények közé tartozik.

13-1. Táblázat

In vitro nyújtott hatású oldódási kritériumok		$Q_{0,25}$ ≤ 200	Q_1 ≤ 500	Q_2 ≤ 1000	Q_4 ≤ 1500	Q_6 ≤ 2000	Kiindulási vizsgált dózis (mgAm)
Példa száma	Szilárd bevonat (%)	$Q_{0,25}$ mgA	Q_1 mgA	Q_2 mgA	Q_4 mgA	Q_6 mgA	
13A	23,1	---	---	160	---	238	250 mgA kapszula

14. Példa

Ez a példa illusztrálja azt az eljárást, amellyel nyújtott hatású azitromicin hidrofil mátrix tablettákat állítunk elő, amelyek különböző sebességgel szabadítják fel az azitromicint az összetételtől függően. Ez az eljárás egyrészt abból áll, hogy (1) valamennyi komponenst a magnézium-sztearáton kívül összekeverünk, (2) ugyanezeket a komponenseket szkrínéljük és újra keverjük; (3) hozzáadunk és összekeverjük magnézium-sztearáttal; és (4) a végső keveréket tablettákká préseljük.

150 g sarzs méretben az azitromicint 15 percig megfelelően nagy edényben rázzuk össze valamennyi egyéb komponenssel a

magnézium-sztearátot kivéve egy turbula rázórendszer alkalmazásával (Basel, Svájc), majd a keveréket egy 40 mesh szitán keresztülengedjük, és további 10 percig rázzuk. Ezután magnézium-sztearátot adunk hozzá, és a keveréket még 5 percig rázzuk. Manesty típusú F prést használunk (Manesty Machines, Liverpool, Anglia), és a végső keveréket 13/32 inch méretű standard kerek konkáv lyukasztóval tablettákká préseljük a 14A - 14I példákban, vagy 3/4 inch-es standard kerek lapos oldalú lyukasztógépet is használunk a 14J és 14K példákban. A 14A-14K példák összetételének összegzését mutatja a 14-1. táblázat.

14-1. Táblázat

Nyújtott hatású hidrofil mátrix tabletták készítmények

Példa száma	Azitromicin vegyület %	Laktóz %	HPMC ¹ %	PVP ² %	Mikrokristályos cellulóz ³ %	Magnézium-sztearát %
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.	43	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

¹ HPMC jelentése hidroxipropil-metil-cellulóz. Valamennyi példában Dow Methocel K4M-CR-t használunk (Dow Chemical, Midland, MI).

² A PVP polivinil-pirrolidont jelent. Kolloidon 17 (BASF Corp., Parsippany NJ).

³ Mikrokrisztályos cellulózként Avicel® PH-102-t használunk (FMC Corp.)

A kiszerelt nyújtott hatású tablettákat in vitro nyújtott hatású dózis teszt eljárással vizsgáltuk, és az eredményeket a 14-2. táblázat tartalmazza. A 14A-14K. példák kielégítik az oldódási kritériumokat, és ezért a találmányhoz tartozó nyújtott hatású készítmények.

14-2. Táblázat

Nyújtott hatású hidrofil mátrix tabletta készítmények

In vitro nyújtott hatású	$Q_{0,25}$	Q_1	Q_2	Q_4	Q_6	
oldódási kritériumok	≤ 200	≤ 500	≤ 1000	≤ 1500	≤ 2000	
Példa száma	$Q_{0,25}$	Q_1	Q_2	Q_4	Q_6	Vizsgált kiindulási
	mgA	mgA	mgA	mgA	mgA	dózis
8A	---	37	---	69	85	250 mgAm tabletta
8B	---	42	---	92	111	250 mgAm tabletta
8C	---	---	69	105	124	250 mgAm tabletta
8D	---	---	113	158	200	250 mgAm tabletta
8E	---	148	175	236	249	250 mgAm tabletta
8F	---	---	52	---	94	250 mgAm tabletta
8G	---	---	51	---	91	250 mgAm tabletta
8H	---	---	167	218	233	250 mgAm tabletta
8I	---	---	109	135	150	250 mgAm tabletta
8J	80	201	276	413	481	1000 mgAm tabletta
8K	88	144	183	245	290	1000 mgAm tabletta

15. Példa

Ez a példa egy eljárást mutat be többreszecskekészítmény előállítására, amelyet késleltetett hatású dózisformák előállítására használhatunk, mely utóbbiak célja, hogy az azitromicin túlnyomórészt a duodénumon túl szabaduljon fel. Az eljárás a következő lépésekből áll:

- (1) nem bevont többreszecskekészítmény magot állítunk elő;
- (2) egy első nyújtott hatású bevonatot viszünk fel a magra;

(3) egy második, pH-érzékeny, késleltetett hatóanyag felszabadítású bevonatot viszünk fel az első bevonatra.

Ez a példa illusztrálja továbbá az in vitro késleltetett felszabadítású dózisteszteket, a dózisforma oldódásának és az azitromicin felszabadításának kiértékelésére.

A gyógyszert tartalmazó többrészescskájú magot állítunk elő fluidágyas processzorral és egy beépített rotorral (GPCG-5 modell). A rotor üstöt először megtöltjük 2500 g azitromicinnel és lágyított hidroxipropilmetilcellulóz (Opadry®) 10 % szilárd anyagot tartalmazó kötőoldattal, melyet bepermetezünk a forgó ágyra, ameddig a mag granulátum átlagos mérete el nem éri a 250 µm-t. Ezután egy lágyított etilcellulóz (Surelease®) bevonat szuszpenziót, melyet 15 % szilárd anyag tartalomra hígítunk, permetezünk a mag részecskékre. Az első bevont részecske sarzsot egy összesen 30 %-os bevonattal állítjuk elő. Ezután egy 40 %-os bevonattal ellátott második sarzsot készítünk. Utoljára mindkét többrészescskájú sarzsot bevonjuk egy késleltetett hatású bevonattal egy fluidágyas rotor processzorban (Glatt Model GPCG-1), ameddig a kívánt bevonat végső pontját (lásd a 15-1. táblázatban megadott százalékot) el nem érjük. A késleltetett hatású bevonat 12,3 % metakrilsav kopolimert, Eudragit® L 30 D-55), 6,2 % talkumot, 1,5 % trietil-citrátot és 80 % vizet tartalmazó szuszpenzió. a 40 % Surelease® bevonattal bevont első sarzsra felvihetünk egy 20 %-os késleltetett felszabadítású külső burkot. A második sarzsnál, amelyet 30 % Surelease® bevonattal vontunk be, alkalmazhatunk egy 33,7 %-os késleltetett felszabadítású külső

burkot. A végső termék késleltetett felszabadítású többreszecs-kéjű készítmény 300 µm-es átlagos részecskékkel.

Az in vitro késleltetett hatású oldat eredményét a 15-1. táblázat tartalmazza, és tartalmazza továbbá az oldódási teszt kritériumokat is. A 15A. példa a kritériumokon kívül eső azo-nali hatóanyag-felszabadítású kapszula összehasonlító példája. A 15B és 15C példák ezen példák többreszecs-kéjű készítmé-nyével végzett késleltetett hatású változatok.

15-1. Táblázat

In vitro késleltetett felszabadítású dózis teszt		$Q_{0,25}$	$Q_{0,5}$	
Oldódási kritériumok		$\leq 10\%$	$\leq Q_{0,25}+10\%$	
Példa száma	Kiszerelt készítmény, (%)	$Q_{0,25}$ (savas fá- zis)	$Q_{0,5}$ (puffer ál- lapot)	Kiindulási dózis (mgAm)
15A	Azonnal felszabadítású kapszula	81 %	98 %	250
15B	Nyújtott + Késleltetett hatású többreszecs-kéjű készítmény	0,6 %	0,7 %	250
	43,6 % Azitromicin			
	4,4 % Opadry® szilárd anyagok			
	32,0 % Surelease® szilárd anyagok			
	12,3 % Eudragit® szilárd anyagok			
	6,2 % Talkum			
	1,5 % Trietil-citrát			
15C	Nyújtott + Késleltetett hatású többreszecs-kéjű készítmény	0,5 %	6,2 %	250
	42,2 % Azitromicin			
	4,2 % Opadry® szilárd anyagok			
	19,9 % Surelease® szilárd anyagok			
	20,8 % Eudragit® szilárd anyagok			
	10,4 % Talkum			
	2,5 % Trietil-citrát			

16. Példa

Ez a példa a nyújtott hatású azitromicin hidrofil mátrix tabletták előállítását szemlélteti, melyek különböző sebességgel szabadítanak fel azitromicint a bevonat függvényében, amely bevonat egy vizes, oldhatatlan polimer határ anyagból készül, és függ továbbá a hidrofil mátrix tabletta mag összetételétől is.

A tabletta magokat először úgy állítjuk elő, hogy megfelelő méretű edényben 15 percig rázzuk a következőket: 105 g azitromicin, 15 g hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC, Dow Methocel® E4M-CR) és 27,75 g mikrokristályos cellulóz (Avicel PH-102, FMC Corp.). A kapott keveréket ezután 40 mesh szitán engedjük keresztül, és további 10 percig rázzuk, majd hozzáadunk 2,25 g magnézium-sztearátot és még 5 percig rázzuk az elegyet 13/32 inch standard kerek konkáv lyukakkal ellátott Manesty típusú F préselőt használunk, és a végső keveréket tablettákká préseljük.

Ezt követően az oldhatatlan polimer határanyagot állítjuk elő úgy, hogy 159 g HPMC-t (Dow Methocel® K100LV prémium CR) egy Hobart keverőbe adagoljuk. Közepes sebességgel keverjük, lassan hozzáadunk 27 g ricinusolajat és a keverést még 15 percig folytatjuk. Egy külön konténerben etilcellulóz oldatot állítunk elő úgy, hogy lassan keverés közben 190 g etanolhoz 10 g etilcellulózt (Dow Ethocel® S 10) adunk. Miután az etilcellulóz feloldódott, a 200 g etilcellulóz oldatot lassan hozzáadjuk a Hobart-hoz és a tartalmát 15 percig keverjük. A kapott nedves tömeget egy polietilén bélésű tálcán kitergetjük, és egy mesterségesen forró levegőszárítóban 50 °C-on 4 óra hosszat szárítjuk. Szárítás után 78 g szárító tömeget erőltetünk keresz-

tül egy 25 mesh szitán, és egy edénybe összegyűjtjük. 2 g magnézium-sztearátot és 1 g kolloid szilikon-dioxidot adunk az edényhez, majd 5 percig rázzuk.

Manesty típusú F prést és 13/32 inch standard kerek konkáv lyukakat használunk, és a polimer határanyagot különböző konfigurációkban préseljük rá a mátrix tabletta magokra. Az egyik konfigurációban a magot a lúgba helyezzük, és különböző mennyiségű polimer határanyagot préselünk a mátrix tabletta mag tetejére. Az ily módon előállított kisserelt tabletták a mátrix tablettamag tetején egy polimer hordozó bevonatot tartalmaznak. Egy második konfigurációban különböző mennyiségű polimer határanyagot helyezünk a mátrix mag alatti nyílásába, valamint a mátrix mag tetejére, és a készítményt a végső tablettákká préseljük. Ily módon a kapott kisserelt tablettáknak egy polimer bevonat van a mátrix tablettamag tetején és alján egyaránt.

A polimer határral bevont hidrofил mátrix tabletták előállításának egy másik módszere szerint egy adhezív polimert (Etoxy-Patch, Hysol Corp., Olean, NY) használunk polimer határanyagként, és ezt visszük fel a mátrix tabletta magok különböző felületeire. A polimer határbevonatokat nemcsak a mátrix tabletta mag tetejére és/vagy aljára visszük fel, de a tabletta másik oldalára is.

7. Példa

Ez a példa késleltetett hatóanyag felszabadítású azitromicin hidrofил mátrix tabletták előállítására vonatkozik, melyeknek az a célja, hogy az azitromicint túlnyomóan a duodénumon túl szabadítsa fel.

A tabletta magokat először úgy állítjuk elő, hogy körülbelül 15 percig egy edényben 105 g azitromicint, 15 g hidroxipropilmetilcellulózt (HPMC, Dow Methocel® E4M-CR) és 27,75 g mikrokristályos cellulózt (Avicel PH-102, FMC Corp.) rázunk. Ezt a keveréket ezután 40 mesh szitán keresztülengedjük, és még 10 percig rázzuk. Ezután hozzáadunk 2,25 g magnézium-sztearátot, és az elegyet még 5 percig rázzuk. 13/32 inch standard kerek konkáv lyukakkal ellátott Manesty F típusú prést használva a végső keveréket tabletta magokká préseljük.

12,3 % metakrilsav kopolimert (Eudragit® L 30 D-55), 6,2 % talkumot, 1,5 % trietil-citrátot és 80 % vizet tartalmazó késleltett hatóanyag felszabadítású bevonó szuszpenziót állítunk elő, és HCT-30 Hi-bevonót (Vector-Freund) használunk ahhoz, hogy az oldatot a mátrix tabletta magokra permetezzük. Minthogy a bevonat a környezetben, ahol pH nagyobb mint 5,5, oldódik, az így előállított tabletták a hidrofil mátrix tabletta magokból a gyomron túl azitromicint szabadítanak fel, ahol a pH nagyobb mint 5,5 és azitromicint szabadítanak fel a gyomor alatt, ahol a pH 5,5-nél nagyobb, és a magok a felszabadítást nyújtott hatásúan végzik, és ettől az azitromicin túlnyomórészt a nyombél után kerül.

18. Példa

Ez a példa illusztrálja az eljárást ozmotikus azitromicin nyújtott hatású tabletta előállítására, amely kétfázisú magot tartalmaz, és amelyet egy passzázzsal egy félig áteresztő membrán vesz körül a felületén keresztül. Egy tabletta mag fázis azitromicint tartalmazó ozmotikusan hatékony készítményből

áll, és a második tabletta mag fázis a kiterjedő hidrogélt tartalmazza.

Az első tabletta mag réteget 70 g 5 000 000 molekulasúlyú polietilén-oxidot (Polyox® Koaguláns), 23 g nátrium-kloridot és 5 g hidroxipropilmetilcellulózt (Dow Methocel® E4M) összekeverünk (Turbula), a tartalmát egy 60 mesh szitán keresztül engedjük, és egy edénybe izoláljuk. Ezt követően hozzáadunk 2 g magnézium-sztearátot és az elegyet 5 percig keverjük Turbula keveréssel.

A második tabletta mag réteget, amely azitromicint tartalmaz, úgy állítjuk elő, hogy 15 percig "Turbula" keverésnek vetünk alá 50 g azitromicint, 150 g 100 000 móltömegű polietilén-oxidot (Polyox® N-20, Union Carbide Corp., Danbury, CT) és 10 g hidroxipropilmetilcellulózt (Dow Methocel® E4M) egy edényben. A tartalmát 60 mesh szitán engedjük keresztül, és egy edénybe összegyűjtjük. Ezután 4 g magnézium-sztearátot adunk hozzá, és az elegyet 5 percig "Turbula" keverjük.

Egy kézfázisú tabletta mag előállításához 13/32 inch standard kerek konkáv lyukakat tartalmazó Manesty F típusú prést használunk. Először az első tabletta mag réteget részben összeprésseljük a lyukasztóban, majd a második tabletta mag réteget, amely azitromicint tartalmaz, feltöltjük az első réteg tetejére, és a teljes préselést alkalmazva kétrétegű tabletta magokat kapunk. Egy bevonó oldatot állítunk elő 68 % metilén-kloridból, 28,5 % metanolból, 3,3 % cellulóz-acetátból (Eastman CA-398-10) és 1,7 % polietilén-glikol 3350-ből. Egy HCT-30 Hi-Coater (Vector-Freund) alkalmazunk a bevonó oldat kétfázisú tabletta magokra történő permetezéséhez. Elegendő bevonatot alkalma-

zunk ahhoz, hogy a 0,006 inch sűrűségű tabletta mag körül falat képezzünk. Bevonás után a bevonó rotációt csökkentjük, a magvakat 5 percig keverjük. A bevonó formák egy félig áteresztő határ falat képeznek a tabletta mag körül, amely víz számára permeábilis, viszont nem engedi át az azitromicint és más tabletta mag segédanyagot.

Egy 0,5 mm-es lyukat fúrunk automatikusan a bevonaton keresztül, hogy az azitromicin tartalmú fázist a környezeti hatásnak tegyük ki.

19. Példa

Ez a példa egy eljárást szemléltet ozmotikus azitromicin nyújtott hatású tabletta előállítására, amelynek az a célja, hogy a mag egy passzázzsal ellátott, félig áteresztő membránnal van körülvéve a felületén keresztül, és így egy olyan magot kapunk, amely ozmotikusan hatékony készítményből áll. A tabletta magokat először "Turbula" keverjük körülbelül 10 percig egy 30 g azitromicin fumarátot és 70 g laktózt tartalmazó edényben. Az edény tartalmát egy 40 mesh szitán eresztjük keresztül, és összegyűjtjük. Ezután 2 g magnézium-sztearátot adunk hozzá, és az elegyet "Turbula" keverjük 5 percig. Manesty típusú F kompresszort használva a végső keveréket 13/32 inch standard kerek konkáv lyukakat tartalmazó tabletta magokká préseljük.

Egy bevonó oldatot állítunk elő 68 % metilén-kloridból, 28,5 % metanolból, 3,3 % cellulóz-acetátból (Eastman CA-398-10) és 0,2 % polietilén-glikol 3350-ből. Egy HCT-30 Hi-bevonót (Vector-Freund) használunk ahhoz, hogy a tabletta magokra permetezzük a bevonó oldatot. Elegendő bevonatot használunk ahhoz, hogy a 0,006 inch sűrűségű tabletta mag köré falat képezzünk.

Bevonás után a bevonó rotációt csökkentjük, a magvakat 5 percig szárítjuk. A bevonat félig áteresztő korlát falat képez a tabletta mag körül, amely víz számára áthatolható az azitromicin és más tabletta mag segédanyag számára viszont nem. Ezt követően különböző átmérőjű, 0,008 - 0,020 inch átmérőjű passzázs utakat fúrunk mechanikusan a félig áteresztő fal tetején keresztül, amely összekapcsolja a tabletta külső részét az azitromicint tartalmazó tabletta maggal.

20. Példa

Ez a példa olyan többrészeszkéjű készítmény előállítását illusztrálja, amelyet késleltetett hatású dózisformák előállítására lehet használni, amely arra szolgál, hogy az azitromicin túlnyomórészt a duodénum után szabaduljon fel. Az eljárás a következő lépésekből áll:

(1) egy nem bevont többrészeszkéjű azitromicin magot állítunk elő;

(2) a magokra egy első nyújtott hatású diffúziós korlát bevonatot viszünk fel, és

(3) egy második pH-érzékeny késleltetett hatású bevonatot viszünk fel az első bevonat tetejére.

Az azitromicin-tartalmú többrészeszkéjű magok előállítása úgy történik, hogy az azitromicin vegyületet összekeverjük mikrokristályos cellulózzal (Avicel® PH101, FMC Corp., Philadelphia, PA) 95:5 tömegarányban, a keveréket Hobart keverőben vízzel nedvesítjük, a víz mennyisége körülbelül a keverék 27 tömeg%-ának felel meg, majd a nedves masszát perforált lemezen keresztül extrudáljuk (Luwa EXKS-1 extrudáló, Fuji Paudel Co., Osaka, Japán), az extrudátumot gömbökké formál-

juk (Luwa QJ-230 marumerizáló, Fuji Paudel Co.), majd a végső magokat, melyek 1 mm átmérőjűek, szárítjuk.

Ezt követően egy Wurster-féle fenék permetező fluidágyas processzort használunk (Glatt GPCG-1), hogy bevonjuk a nem bevont azitromicin tartalmú többreszecskekészítményt a diffúziós határbevonattal. A mag részecskekre 15 % szilárd anyag tartalomig hígított lágyított etil-cellulóz (Surelease®) bevonó szuszpenziót permetezünk. Rendszerint 5-20 %-os diffúziós határbevonatot alkalmazunk. A határbevonat mennyiségét az határozza meg, hogy milyen sebességgel szabadul fel az azitromicin a nem bevont magból.

Végül, Wurster-féle fenékpermetező fluidágyas processzort használunk (Glatt GPCG-1) a késleltetett bevonat felvitelére a diffúziós határbevonattal ellátott részecskekre. Tipikus késleltetett felszabadítású bevonat szintek a 25 - 50 % közöttiek annak érdekében, hogy biztosan kielégítsük a késleltetett felszabadítású oldódási kritériumot. A késleltetett felszabadítású bevonat 12,3 % metakrilsav kopolimereket (Eudragit® L 30 D-55), 6,2 % talkumot, 1,5 % trietil-citrátot és 80 % vizet tartalmazó szuszpenzió.

Minthogy a késleltetett felszabadítású bevonat a környezetben oldódik, ahol a pH nagyobb mint 5,5, az így kapott többreszecskekészítmény azitromicint szabadít fel a gyomor alatt a határbevonatú részecske magokból, ahol a pH nagyobb mint 5,5 és a részecske magok mindezt nyújtott formában teszik, és ez az azitromicint túlnyomórészt a nyombél alá juttatja.

21. Példa

Ez a példa többrészeszkéjű készítmények előállítását szemlélteti késleltetett hatású dózisformák előállítására, amelynek az a szerepe, hogy az azitromicint túlnyomórészt a duodenum alatt szabadítsa fel. Az eljárás a következő lépésekből áll:

- (1) előállítunk nem bevont azitromicin többrészeszkéjű magvakat;
- (2) a védő bevonatot a mag részecskékre felvisszük, és
- (3) egy második pH-érzékeny késleltetett felszabadítású bevonatot viszünk fel az elsőre.

A gyógyszert tartalmazó többrészeszkéjű magvakat egy rotor betétellátott fluidágyas processzorban állítjuk elő (Model GPCG-1). A rotor üstjébe kezdetben 400 g azitromicin gyógyszert és 5 % poli(etil-akrilát és metil-akrilát) elegyét (Eudragit NE-30-D), 5 % lágyított hidroxipropilmetilcellulózt (Opadry®) és 90 % vizet tartalmazó kötő oldatot helyezünk permetezés útján a forgó ágyba, ameddig a mag granulátum mérete átlagosan el nem éri a 250 μm -t.

A bevonatlan mag részecskékre ugyanebben a fluidágyas processzorban, amely a rotor betétet tartalmazza, egy olyan kötőanyag oldatot permetezünk, amely 5 % lágyított hidroxipropilmetilcellulózt (Opadry®) tartalmazó oldatot tartalmaz, és addig permetezzük, ameddig 10 % bevonatot fel nem viszünk. Ez az átmeneti bevonat fokozza a végső késleltetett felszabadítású bevonat mag részecskéire való tapadást.

Egy késleltetett felszabadítású bevonatot (rendszerint a késleltetett felszabadítási kritérium kielégítésére 15 - 50 %-osra

van szükség) alkalmazunk ugyanolyan fluidágyas processzorba, mint fent. A késleltetett hatású bevonat olyan szuszpenzió, amely 12,3 % metakrilsav kopolimereket (Eudragit® L 30 D-55), 6,2 % talkumot, 1,5 % trietil-citrátot és 80 % vizet tartalmaz. A végtermék késleltetett felszabadítású többrészeszkéjű készítmény, melynek részecskéi átlagosan 300 µm méretűek.

22. Példa

Ez a példa szemlélteti az azitromicin gömb magvak előállítását és ezek bevonását szabályzott-felszabadítású bevonattal. A bevonat tradicionális készülékkel alkalmazható. A gyógyszer felszabadulásának sebessége a bevont gömbökből az alkalmazott bevonat mennyiségének függvénye.

A gyógyszertartalmú gömböket úgy állítjuk elő, hogy azitromicin fumarátot összekeverünk mikrokristályos cellulózzal (azaz Avicel® CL 611-gyel, FMC), 95:5 arányban, majd a keveréket Hobart keverőben vízzel megnedvesítjük, ameddig egy pépes masszát nem kapunk, majd a nedves masszát perforált lemezen keresztül extrudáljuk (Luwa extrudáló), és az extrudátumot gömbökké formáljuk (Luwa gömbalakítóval). Az így előállított gyöngyöket megszáritjuk, bevonjuk, egy Aeromatic Strea-1 Wurster bevonattal (sarzs méret 100 g). A bevonó oldatot úgy állítjuk elő, hogy feloldunk 36 g cellulóz-acetátot (Eastman CA 398-10), 7,9 g polietilén-glikolt (PEG 400) és a kívánt mennyiségű szorbitot metilén-klorid, metanol és víz 15:10:1 arányú elegyében, úgy, hogy a polimer koncentrációja 2 % körüli legyen. A bevonatot fluidágyban alkalmazzuk, ameddig a kívánt sűrűséget el nem érjük. A következő összetétel adja a nyújtott hatású azitromicin felszabadítást:

Szorbit a bevonó oldatban Bevonó sűrűség

3 g	0,01 cm
3 g	0,02 cm
3 g	0,05 cm
3 g	0,10 cm
6 g	0,01 cm
6 g	0,02 cm
6 g	0,05 cm
6 g	0,10 cm
12 g	0,01 cm
12 g	0,02 cm
12 g	0,05 cm
12 g	0,10 cm

23. Példa

Ez a példa illusztrálja az olyan membránnal bevont tabletták előállítását, amely pórusokat alakít ki, amikor a nyújtott hatású azitromicin környezetébe helyezzük.

Ovál alakú 750 g azitromicin fumarátot, 100 mg szorbitot és 10 mg magnézium-sztearátot tartalmazó tablettákat állítunk elő úgy, hogy a porok elegyét egy Carver-féle présen összenyomjuk. A tablettákat egy bevonó üstbe helyezzük, és bevonjuk cellulóz-acetátot (Eastman CA 383-40) és polietilénlikolt (PEG 400) tartalmazó acetonos polimer oldattal, melyhez kevés laktózt adunk, és így a CA:PEG:laktóz aránya 40:40:20, és az össz szilárd anyag tartalom 50 g/l. A bevonó eljárást addig folytatjuk, ameddig a tabletták a kívánt mennyiségű bevonattal nincsenek ellátva. 10, 15, 20, 25 és 30 % tablettá súlynak

megfelelő bevonatok fokozatosan csökkentik az azitromicin felszabadulásának sebességét.

24. Példa

Ez a példa az etil-cellulózzal bevont perforált bevont tabletták előállítását illusztrálja, amely egy központi lúgból szállítja az azitromicint.

750 mg azitromicin fumarátot és 100 mg hidroxipropilmetilcellulózt (Dow Methocel K100LV) tartalmazó tablettákat állítunk elő úgy, hogy egy por elegyet Carver-féle présen összenyomunk standard kerek matricát és kerek lapos oldalú, 1,3 cm átmérőjű tűskéket használunk. A tablettákat egy bevono üstben bevonjuk 10 % etil-cellulózt (Dow EC S-10) acetonnal és etanollal készített oldatával, ameddig a felvitt bevonat a tabletták súlyának 20 %-át el nem éri. A bevont tablettákat eltávolítjuk a bevonóból és tovább szárítjuk éjszaka 50 °C-on. Ezután minden tabletták közepén keresztül fúrunk egy 2 mm-es lyukat, és így kapjuk a nyújtott felszabadítású dózisformát.

25. Példa

Ez a példa illusztrálja a cellulóz-acetát bevonattal ellátott perforált bevont tabletták előállítását, amelyek egy központi lúgból szállítják az azitromicint.

750 mg azitromicin fumarátot és 100 mg hidroxipropilmetilcellulózt (Dow Methocel K100LV) állítunk elő úgy, hogy a porok elegyét egy Carver-féle présen összenyomjuk egy standard kerek matrica és kerek lapos oldalú 1,3 cm átmérőjű tűskek alkalmazásával. A tablettákat egy bevono üstben bevonjuk 10 % cellulóz-acetátot (Eastman 398-10) tartalmazó acetonos oldattal, ameddig az alkalmazott bevonat el nem éri a tabletták

súlyának 20 %-át. Ezután a bevont tablettákat az üstből eltávolítjuk és 50 °C-on egész éjjel tovább szárítjuk. Minden tabletta közepén egy 2 mm-es lyukat fúrunk, és így kapjuk a nyújtott hatású dózisformát.

26. Példa

Ez a példa illusztrálja a kopolimer etilén illetve vinil-acetáttal bevont perforált tabletták előállítását, amelyek az azitromicint egy központi lukból szállítják.

750 mg azitromicin fumarátot és 100 mg hidroxipropil-metil-cellulózt (Dow Methocel K100LV) tartalmazó tablettákat állítunk elő úgy, hogy a porok elegyét egy Carver présen összenyomjuk, és standard kerek matricát illetve kerek, lapos oldalú, 1,3 cm átmérőjű tűskéket alkalmazunk. A tablettákat 10 % etilén-vinil-acetátot (Aldrich Chemical Co.) tartalmazó metilén-kloridos oldatba merítjük. A bevont tablettákat 50 °C-on egész éjjel tovább szárítjuk. Minden tabletta közepén egy 2 mm-es lyukat fúrunk, és így kapjuk a nyújtott hatású dózisformát.

27. Példa

Ez a példa illusztrálja perforált bevont tabletták előállítását, ez a módszer geometriailag közelíti meg az azitromicin felszabadulás linearizálását.

A tablettákat a 26. példa szerint állítjuk elő, el, azzal a különbséggel, hogy kúp alakú tűskéket használunk, hogy így a tabletták vastagsága a középtől kifelé növekedjen 30°-os szögben. Ezeket a tablettákat teljesen bevonjuk úgy, hogy 20 %-os cellulóz acetát acetonos oldatába merítjük (Eastman CA 398-10). A tablettákat levegőn hagyjuk száradni, majd 50 °C-on egész éjjel szárítjuk. Mint korábban, a tabletták közepén ke-

resztül 1 mm-es lyukat fúrunk, és így kapjuk a nyújtott hatású dózis formát.

28. Példa

Ez a példa illusztrálja a félgömb alakú pelletek előállítását, melyeknek a lapos oldalán közepén egy lyuk van.

Az azitromicin dihidrátot és polietilén port (PEP-315, Union Carbide) egyenként engedjük keresztül egy 60 mesh szitán használat előtt. A következő keverékeket állítjuk elő.

Azitromicin	Polietilén
3 g	7 g
4 g	6 g
5 g	5 g
6 g	4 g
7 g	3 g

Minden keveréket úgy állítunk elő, hogy a porokat 5 percig keverjük egy Turbula keverőn, majd minden keverék egy alikvotját fém olvadékba helyezünk, amely egy kerek fenekű üreges henger formájú. Az olvadék fenekének görbületének sugara egyenlő a henger szekció sugarával. Az olvadékot két félbe hasítjuk a henger tengelye mentén, hogy így tudjuk eltávolítani az összepréselt anyagot. Két különböző méretű olvadékot használunk különböző dózisok előállítására: egy 0,5 cm átmérőjű olvadékot töltünk be 260 mg keverékkel, és így 78, 104, 130, 156 és 182 mg gyógyszert tartalmazó pelleteket kapunk a fent leírt keverékekre. 1 cm átmérőjű olvadékot töltünk be 2100 mg keverékkel, és így 630, 840, 1050, 1260 és 1470 mg gyógyszert

tartalmazó pelleteket kapunk a fent leírt keverékekre. A betöltött olvadékot egy 150°-os kemencébe helyezzük 30 percre, majd fűtés után a keverékeket összenyomjuk az olvadékban úgy, hogy egy szorosan illeszkedő fém plunger-t helyezünk be. Ezt eltávolítjuk, és az olvadékot 20 percig szobahőmérsékleten hagyjuk hűlni, majd az olvadékot kiszedjük, és a félgömb alakú gyógyszer tartalmú pelleteket eltávolítjuk, és egy vakaró késsel lenyessük, hogy eltávolítsuk a szabálytalan széleket. A félig gömb alakú pelleteket lappal lefele egy edénybe helyezzük, és olvasztott paraffinnal befedjük. A kapott paraffin blokkot eltávolítjuk, részekre vágjuk, és minden rész egy pelletet tartalmaz. A pellet oldalát tovább bevonjuk az olvasztott paraffinnal, majd amikor a paraffin bevonat megszilárdul, a bevonaton keresztül a lapos félgömb oldal közepén keresztül egy lyukat fúrunk. A kapott félgömb alakú pelletek az azitromicint nyújtott formában szabadítják fel. Ezeket a pelleteket, úgy ahogy van, használhatjuk, vagy több pelletet egy zselatin kapszulába helyezve nagyobb dózisú egységeket kapunk humán vagy állatgyógyászati felhasználásra. Ezekből az 1 cm átmérőjű pelletekből négy, egyenként 1470 mg azitromicint tartalmazó pelletet egy 2 cm belső átmérőjű és 4 cm hosszú kapszulába helyezünk, és így 5880 mg azitromicint tartalmazó kapszulát kapunk.

29. Példa

Ez a példa a bevont henger alakú tabletták vagy bolusok előállítását illusztrálja, melyek a bevonat szélén vágott nyíláson keresztül szállítják az azitromicint.

Egy azitromicin keveréket állítunk elő 10 % HPMC-vel és 2 % magnézium-sztearáttal, és préselve beolvasztjuk az 1 és 2 cm

átmérőjű hengerekbe. A hengerek hossza függ az olvadékba betöltött keverék mennyiségétől az alábbi táblázat szerint:

Átmérő	Keverék mennyisége	Azitromicin mennyisége	Hossz
1 cm	1 g	880 mg	1,3 cm (kb)
1 cm	2 g	1760 mg	2,6 cm
1 cm	3 g	2640 mg	3,9 cm
2 cm	3 g	2640 mg	0,84 cm
2 cm	6 g	5280 mg	1,7 cm
2 cm	12 g	10560 mg	3,4 cm

Az így készített hengereket alaposan bevonjuk etil-cellulózzal (Dow EC S-100) oly módon, hogy egy 20 %-os acetonos EC-oldatba merítjük, és 50 °C-on egész éjjel szárítjuk. Ezután egy éles pengét használunk abból a célból hogy négy, egyenlő távolságú longitudinális nyílást vágjunk, melyek körülbelül 1/2 mm szélesek, az egyes hengerek perifériája mentén, és így kapjuk a nyújtott hatású dózisformákat. Ezek a nagyobb dózisú formák különösen alkalmasak állatok, különösen kérődzők kezelésére, mert a dózisformákat hosszabbított időtartamig tudják a bendőben tartani.

30. Példa

Ez a példa egy porózus hidrofób membrán kapszulából és egy ozmotikus nyomó részből álló szállító rendszer előállítását illusztrálja, melyeknek az a célja, hogy egy dugattyút működtessen, amely bármilyen adagolható azitromicin gyógyszerkészítményre hat.

A következőképpen állítjuk elő a porózus hidrofób membrán kapszulát:

Először glükózt őrlünk meg 230 mesh szitaméretre. A 15 g megőrölt glükózt ezután összekeverjük 35 g 200 000 átlagos móltömegű poli(d,l-laktid)-dal, és az elegyet összekeverjük és megőröljük. A kapott 1,15 g mennyiségű részecskét ezután egy transzfer olvadékba helyezzük. A részecskéket egy nyitott véggel rendelkező membrán csésze formájába öntjük. A membrán csésze méretei hosszban 2,6 cm, belső átmérője 0,457 cm és falvastagsága 0,06 - 0,08 cm. A membrán csészét ezután vízbe helyezzük 14 napra 37 °C-on. A vizet 3, 7 és 10 nap múlva cseréljük. A membrán csészét ezután 70 % etanolt és 30 % vizet tartalmazó eleggyel tisztítjuk, majd vízzel tisztítjuk és vákuumban szárítjuk.

Ezt követően nátrium-kloridot őrlünk meg 230 mesh méretre. A 6 g megőrölt nátrium-kloridhoz 4 g nátrium-karboxi-metil-cellulózt adunk, és az elegyet összekeverjük, így homogén, ozmotikusan hatásos készítményt kapunk. A készítményt ozmotikusan hatásos tablettákká préseljük 1000 font nyomáson, és így egy 100 mg-os hengeres tablettát kapunk, amelynek egyik vége lapos és a másik konvex, átmérője 0,457 cm, és így ez megfelel a membrán csésze belső formájának.

Éket vagy dugattyút képezünk azzal, hogy összeöntünk 0,5 g ultrathene-t és 0,5 g vinathene-t, és az elegyet egy transzfer formába helyezzük, amelyet úgy alakítunk ki, hogy a membrán csészébe illeszkedő dugattyút kapjunk.

A nátrium-klorid tablettát a hidrofób membrán kapszulába helyezzük, a dugattyút a nátrium-klorid tablettá tetejére helyez-

zük a kapszulába. Egy adagolható azitromicin készítményt, például az azitromicin polietilénglikollal vagy más szuszpendálószerrel képezett szuszpenzióját betöltjük a dugattyú tetejére. Végül, a készüléket egy sapkával lezárjuk, amelyet a gyógyszer adagolására szolgáló lyukkal látunk el. A vizes környezetbe helyezve a készülék ozmózissal vizet szív magába. Ez az ozmotikus beszívás hajtja a dugattyút, amely viszont az azitromicin készítményre hat olyan irányban, hogy a sapkába lévő lyukon keresztül szabályzott sebességgel hívja elő az azitromicint.

31. Példa

Ez a példa illusztrálja a cellulóz-acetát-ftalátbevonattal beont pH-függő tablettá előállítását. Az azitromicin tablettamagokat a 31-1. táblázatban leírt módon gyártjuk. A tablettamagokat valamennyi tablettakomponens (a magnézium-sztearát/nátrium-lauril-szulfátot kivéve) nedves granulálásával állítjuk elő. A szárítottuk granulákat összekeverjük a kenőeleggyel, amely magnézium-sztearát/nátrium-lauril-szulfátból áll, majd tablettázógépen tablettázzuk. A tablettamagokat ezután permetezve bevonjuk cellulóz-acetát-ftalát (CAP) acetonos oldatával egy HCT-60 Hi-Coater® permetező bevonó készüléken (Freund Ind. Corp., Tokió). A CAP-ot 25 tömeg% dietil-ftaláttal lágyítjuk (DEP). Elegendő mennyiségű CAP-ot permetezünk a tablettákra úgy, hogy a végső polimer bevonat tömege szárítás után a bevonatlan tablettágy tömegéhez viszonyítva 20 tömeg%-os lehet.

31-1. Táblázat

Azitromicin tablettamag készítmény

Komponens	Tömeg (mg/tabletta)
Azitromicin dihidrát*	524,10
Előgélezett keményítő**	54,00
Kalcium-foszfát, kétértékű vízmentes	277,68
Nátrium-kroszkarmellóz#	18,00
Magnézium-sztearát/nátrium-lauril-szulfát (90/10)	26,22
ÖSSZESEN	900

* Az elméleti hatásra alapítva 95,4 %.

** Keményítő 1500.

Ac-Di-Sol (FMC Corp.)

32. Példa

Ez a példa a pH-függő CAP bevonatú határbevonattal ellátott tablettá előállítását illusztrálja.

Az azitromicin tablettákat a 31. példában leírt módon állítjuk elő. A tablettákat permetezve bevonjuk hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC; Colorcon, Inc.) vizes oldatával egy HCT-60 Hi-bevonó készülékkel. Ily módon a tablettákat bevonjuk egy 5 tömeg%-os HPMC határbevonattal a tabletták kiindulási tömegére vonatkoztatva. Ezután a tablettákat tovább bevonjuk permetezve cellulóz-acetát-ftaláttal (CAP) és a 31. példában leírt DEP lágyítószerrel a HCT-60 HI-bevonókészüléken. Elegendő mennyiségű CAP-ot permetezünk a tablettákra, hogy a tablettákban a végső polimer bevonat tömege szárítás után 20 tömeg% legyen a bevonatlan tabletták tömegére vonatkoztatva. A HPMC bevonatként működik az azitromicin és a pH-érzékeny CAP be-

vonat között. Ez a határbevonat megakadályozza az idő előtti oldódását vagy gyengülését a CAP bevonatnak, például a gyomor alacsony pH-környezetében, potenciálisan annak a következménye, hogy az azitromicin jelenléte miatt a tabletta belsejében lokálisan magas a pH.

33. Példa

A példa az akrilgyanta bevonattal ellátott pH-függő bevont tabletta előállítását illusztrálja.

Az azitromicin tablettákat a 31. példa szerint gyártjuk. A tablettákat ezután permetezve bevonjuk egy HCT-60 Hi-Coater[®] permetező bevonó készüléken akrilgyantával (Freund Inc. Corp., Tokió). A gyanta Eudragit-L[®] és Eudragit-S[®] 1:1 tömegarányú elegye. Ezek az anyagok metakrilsavból és metilmetakrilátból álló kopolimerek, és a Röhm Pharma Corporation-től (Darmstadt, Németország) szerezhetők be. A permetező bevonó oldat összetételét a 33-1. táblázat mutatja. Az Eudragit L/S primer fázisú bevonatot kialakító készítményt egy Hi-Coater-ben permetezzük a tablettákra, majd bepermetezzük a fedőréteg készítménnyel. Az össz bevonó polimer tömege a bevonatlan tablettaágyra viszonyítva 15 %.

33-1. Táblázat

Eudragit[®] spray-bevonó készítmény tablettákhoz

Primer fázis	Tömegrész
1:1 arányú Eudragit-L/S 12,5 %-os oldat	2000
Dibutil-ftalát	25
Talkum	50
Izopropil-alkohol/aceton	4000-ig

Primer fázis	Tömegrész
Színezett védőréteg	
1:1 arányú Eudragit-L/S 12,5 %-os oldat	1200
Talkum	140
Magnézium-sztearát	50
Titán-dioxid	50
Pigment	50
PEG-6000	20
Víz	40
Izopropil-alkohol/aceton	3000-ig

34. Példa

Ez a példa illusztrálja a határbevonattal ellátott pH-függő akrilgyanta bevonatú tabletta előállítását.

Azitromicin tablettákat állítunk elő a 31. példa szerint. A tablettákat permetezve bevonjuk hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC) (Colorcon, Inc.) vizes oldatával egy HCT-60 Hi-Coater alkalmazásával. Ily módon a tablettákat 5 tömeg% HPMC határbevonattal vonjuk be a tabletta kiindulási tömegére számítva. Ezután a tablettákat permetezve bevonjuk egy akrilgyantával egy HCT-60 Hi-Coater permetező-bevonó készüléken (Freund Industries Corp., Tokió). A gyanta Eudragit-L® és Eudragit-S® 1:1 tömegarányú elegyéből áll, melyek metakrilsav/metilakrilát kopolimerek, és amelyeket a Röhm Pharma Corporation (Darmstadt, Németország) állít elő. A bevon-permetező oldat összetételét a 33.1. táblázat adja meg. Az Eudragit L/S primer réteg bevonó készítményt a tablettákra permetezzük egy Hi-Coater berendezésen, majd permetezve bevonjuk a fedőréteg

készítménnyel. Az össz akrilgyanta polimer tömege a bevonatlan tablettágyra számítva 15 tömeg%. A HPMC alsó bevonat korlátként szolgál az azitromicin és a pH-érzékeny akrilgyanta bevonat között. Ez a határbevonat megakadályozza az akrilgyanta bevonat idő előtti oldódását vagy gyengülését, például a gyomor alacsony pH-jú környezetében, amelyet potenciálisan az idéz elő, hogy a tablettá belsejében lokálisan magas a pH-érték.

35. Példa

Ez a példa illusztrálja a kettős késleltetésű bevonattal ellátott azitromicin tabletták előállítását. Az azitromicin tablettákat a 31. példa szerint gyártjuk. A tablettákat permetezve bevonjuk etil-cellulóz (EC) (Surelease; Colorcon Inc.) és hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) (Opadry®, Colorcon Inc.) vizes elegyével, ahol az EC és HPMC aránya 70:30, és az alkalmazott készülék egy HCT-60 Hi-Coater®. Ily módon a tablettákat 5 tömeg%-os EC/HPMC bevonattal vonjuk be a tablettá kiindulási tömegére számítva. Ezután permetezve bevonjuk a tablettákat egy akrilgyantával HCT-60 Hi-Coater® permetezve bevonó készüléken (Freund Industries Corp., Tokió). A gyanta Eudragit-L® és Eudragit-S® 1:1 tömegarányú elegyből áll, mely utóbbiak metakrilsav és metil-metakrilát kopolimerek, és amelyeket a Röhm Pharma Corporation (Darmstadt, Németország) állít elő. A permetező bevonóoldat összetételét a 33-1. táblázat adja meg. Az Eudragit L/S primer réteg bevonó készítményt a tablettákra egy Hi-Coater-ben permetezzük rá, majd permetezve bevonjuk a tablettákat egy fedő réteg készítménnyel. Az össz akrilgyanta

bevonó polimer tömege a bevonatlan tablettagyra számítva 10 tömeg%.

36. Példa

Ez a példa illusztrálja a pH-függő bevont gyöngyök előállítását.

Azitromicin gyöngyöket állítunk elő az alábbi módon. Azitromicint, mikrokristályos cellulózt és a 36-1. táblázat szerinti vizet egy Hobart-féle keverőben összekeverve egy pépet képezünk. A pépet szálakká extrudáljuk és gömbökké alakítjuk egy Fuji-Paudal extrudáló/gömb kialakító készülék alkalmazásával, és így módon 1 mm átmérőjű kis gyöngyöket kapunk, melyeket ezt követően szárítunk. A gyöngyöket ezután permetezve bevonjuk egy akril gyantával Glatt GPCG-1 fluidágyas processzorban. A gyanta Eudragit-L® és Eudragit-S® 1:1 tömegarányú elegyből áll, mely utóbbiak metakrilsav/metil-metakrilát kopolimerek (RöhmPharma Corporation, Darmstadt, Németország). A bevonó oldatok összetételét a 33-1. táblázat mutatja be. Az Eudragit-L/S primer rétegű bevonó készítményt fluidágyas processzorban permetezzük a gyöngyökre, majd permetezve bevonjuk a fedőfázisú készítménnyel. Az alkalmazott bevonó polimer össz-tömege a bevonatlan gyöngy ágyra vonatkoztatva 25 tömeg%-os.

36-1. Táblázat

Azitromicin gyöngyök a 36. példában

Komponens	mg/g
Azitromicin-dihidrát*	951,61
Mikrokristályos cellulóz**	48,39
Víz#	270,0
ÖSSZESEN	1000,00

* Tömeg potenciál 93,0 %.

** Avicel PH101.

Az illékony anyagot lényegében eltávolítjuk a végső dózis formából.

37. Példa

Ez a példa illusztrálja a HPMC határbevonattal ellátott pH-függő bevont gyöngyök előállítását.

Az azitromicin/mikrokristályos cellulóz gyöngyöket a 36. példa szerint állítjuk elő. Egy Glatt-féle GPCG-1 fluidágyas processzorban a gyöngyöket bevonjuk HPLC vizes oldatával (Opadry®, Colorcon, Inc.). A végső száraz HPMC határbevonat 5 tömeg% bevonatlan gyöngyöket tartalmaz. A HPMC bevonatú azitromicin gyöngyöket ezután bevonjuk a 36. példában leírt 25 tömeg%-os akrilgyanta bevonattal. A HPMC alsó bevonat korlátként működik az azitromicin és a pH-érzékeny akrilgyanta bevonat között. Ez a határbevonat megelőzi az akrilgyanta bevonat idő előtti oldódását vagy gyengülését például a gyomor alacsony pH-környezetében, melyet potenciálisan az azitromicin jelenléte következtében bekövetkező lokálisan magas pH okoz a tabletta belsejében.

Szabadalmi igénypontok

1. Azitromicinből és gyógyászatilag elfogadható hordozóból álló szabályzott felszabadulású dózisforma, amelyből emlős állati fogyasztás után az azitromicin az emlős gyomor-bélrendszerében olyan sebességgel szabadul fel, hogy a felszabadult azitromicin össz-mennyisége a következő:

nem több, mint 4 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első 15 percben,

maximum 10 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első órában,

maximum 20 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első két órában,

maximum 30 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első négy órában, és

nem több, mint 40 mg azitromicin/emlős testsúly kg a bevétel utáni első hat órában.

2. Azitromicint és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó szabályzott felszabadulású dózisforma, amelyből azután, hogy az emlős beveszi, az azitromicin az emlős gyomor-bélrendszerében olyan sebességgel szabadul fel, hogy a felszabadult azitromicin össz-mennyisége a következő:

maximum 200 mg azitromicin a bevétel utáni első 15 percben,

maximum 500 mg azitromicin a bevétel utáni első órában,

maximum 1000 mg azitromicin a bevétel utáni első két órában,

nem több mint 1500 mg azitromicin a bevétel utáni első négy órában, és

nem több mint 2000 mg azitromicin a bevétel utáni első hat órában.

3. A 2. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy az azitromicin egy olyan mátrixba van beágyazva, amely diffúzió útján szabadítja fel az azitromicint.

4. A 3. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a gyógyszer felszabadulásának időszaka alatt a mátrix lényegében érintetlen marad.

5. A 3. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy az azitromicin egy mátrixba van beágyazva, amely erodálás útján szabadítja fel az azitromicint.

6. Az 5. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a mátrix hidroxipropilmetilcellulózt tartalmaz.

7. Az 5. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a mátrix hidroxipropilcellulózt tartalmaz.

8. Az 5. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a mátrix polietilén-oxidot tartalmaz.

9. Az 5. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a mátrix poliakrilsavat tartalmaz.

10. A 2. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy egy membránba ágyazott azitromicin reservoir-ból áll, amely korlátozza az azitromicin felszabadulási sebességét diffúzió útján a gyomor-bél traktusba.

11. A 10. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy membránnal bevont tabletta formájú.

12. A 2. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy többrészeskéjű készítmény, amely részecskékből áll, amelyeknek mindegyike be van vonva egy membránnal, amely korlátozza a diffúzió útján az azitromicin felszabadulási sebességét.

13. A 3. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a mátrix külső felületének egy része be van vonva egy impermeábilis bevonattal, és a külső felület további fennmaradó része nincs bevonva.

14. A 13. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy henger alakú, ahol a nem permeábilis bevonat fedi az ellenkező lapos felületek egyikét vagy mind a kettőt.

15. A 13. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy lényegében henger alakú, ahol az impermeábilis bevonat csak a henger radiális felületét fedi.

16. A 13. igénypont szerinti dózisforma tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy a bevonatlan felület egy nyílás az impermeábilis bevonaton keresztül.

17. A 13. igénypont szerinti dózisforma tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy a befedetlen felület egy passzázs, amely áthatol az egész készüléken.

18. A 13. igénypont szerinti dózisforma tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy a befedetlen felület az impermeábilis bevonaton keresztülvezető egy vagy több nyílás formájú, vagy egy vagy több, belőle eltávolított csík formájú.

19. A 13. igénypont szerinti dózisforma kúp formájában, ahol a befedetlen felület egy nyílás a gyógyszer szállítására, a kúp csúcsánál vagy annak közelében.

20. A 13. igénypont szerinti dózisforma félgömb formájában, azzal jellemezve, hogy a befedetlen terület egy nyílás formájú a gyógyszer szállítására, a félgömb felületének központjában vagy ahhoz közel.

21. A 13. igénypont szerinti dózisforma félhenger formájában, azzal jellemezve, hogy a befedetlen terület egy vagy több nyílás formájú a félhenger lapos oldalának központi vonalában vagy annak közelében.

22. Eljárás többrészeszkéjű azitromicin dózisforma előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) az azitromicin massa gyógyszer anyagot kötőanyaggal együtt granuláljuk, és így 50 - 300 μm átlagos részecskeméretű granulátumot kapunk,

b) közvetlenül ezután a granulált azitromicint bevonjuk egy nyújtott hatású 5 - 30 tömeg% membránképző anyaggal a bevont termék össztömegére vonatkoztatva és

c) ezután tovább bevonjuk a terméket egy további polimerrel, ameddig a polimer bevonat össz mennyisége el nem éri a bevont termék össz tömegére vonatkoztatott 25 - 70 tömeg%-ot.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a c) lépés termékét bevonjuk még egy pH-érzékeny polimerrel, amely pH 6-nál nagyobb értéken oldódik, de pH 4-nél kisebb értéken oldhatatlan.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, ahol a nyújtott hatású polimer etil-cellulóz, és a pH-érzékeny polimer metakrilsav és metil-metakrilát kopolimerje vagy cellulóz-acetát-ftalát.

25. Orális adagolásra alkalmas dózisforma, azzal jellemezve, hogy azitromicint és gyógyászatilag elfogadható hordo-

zót tartalmaz, amelyből maximum a beépített azitromicin 10 %-a szabadul fel az emlős gyomrában, és amelyből maximum további 10 % szabadul fel az emlős nyombelébe történő belépés utáni első 15 perc alatt.

26. A 25. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy az emlős ember.

27. A 25. igénypont szerinti dózisforma tabletta formájában.

28. A 25. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy több részecskéből áll, melynek átmérője 0,5 mm és 3 mm közötti.

29. A 25. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a több részecskés készítmény átmérője 0,1 és 0,5 mm közötti.

30. A 27. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy egy membránnal van bevonva, amely egy polimerből áll, és amely oldhatatlan és/vagy áthatolhatatlan az azitromicin számára a gyomor pH-ja mellett, és oldódik és/vagy áthatolható az azitromicin számára a vékonybél és a vastagbél pH-ja mellett.

31. A 30. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy polimerként cellulóz-acetát-ftalátot, polivinil-acetát-ftalátot, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot vagy akrilsavból és legalább egy akrilsavészterből álló kopolimereket használunk.

32. A 28. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a több részecskés készítmény egy membránnal van bevonva, amely egy polimert tartalmaz, amely oldhatatlan és/vagy áthatolhatatlan az azitromicin számára a gyomor pH-

-jánál, és oldható és/vagy áthatolható az azitromicin számára a vékonybél és vastagbél pH-jánál.

33. A 32. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy polimerként cellulóz-acetát-ftalátot, polivinil-acetát-ftalátot, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot vagy akrilsavból és legalább egy akrilsavészterből álló kopolimert használunk.

34. A 29. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a részecskék egy polimer membránnal vannak bevonva, amely oldhatatlan és/vagy áthatolhatatlan a gyomor pH-jamellott az azitromicin számára, és oldható és/vagy áthatolható az azitromicin számára a vékonybél és vastagbél pH-jánál.

35. A 34. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy polimerként cellulóz-acetát-ftalátot, polivinil-acetát-ftalátot, hidroxipropilmetilcellulóz-ftalátot vagy akrilsavból és legalább egy akrilsavészterből álló kopolimert használunk.

36. A 27. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a tabletta adott esetben egy vagy több ozmagenst tartalmaz, és a tabletta egy félig áteresztő membránnal van körülvéve, amely átereszt a vizet, de nem ereszt át az azitromicint és az ozmagenseket.

37. A 28. igénypont szerinti dózisforma, ahol a több részecskéjű készítmény egy vagy több ozmagenst tartalmaz, és a több részecskéjű készítmény körül van véve egy félig áteresztő membránnal, amely átereszt a vizet, de nem engedi át az azitromicint és az ozmagenseket.

38. A 27. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy még legalább egy duzzadó anyagot tartalmaz, a tablettát körülveszi egy félig áteresztő membrán, amely át ereszti a vizet, de nem engedi át az azitromicint és a duzzadó anyagot.

39. A 28. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy még legalább egy duzzadó anyagot tartalmaz, és a többrészesekéjű készítmény részesekéit körülveszi egy félig áteresztő membrán, amely át ereszti a vizet, és nem ereszti át az azitromicint és a duzzadó anyagokat.

40. A 27. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy

egy azitromicinből és legalább egy ozmagensből álló magot,

a tablettát körülvevő falat tartalmaz, amely utóbbi áll egy félig áteresztő membránból, amely a vizet át ereszti, de nem ereszti át az azitromicint és az ozmagenst, és

tartalmaz még egy pH-érzékeny trigger eszközt, amely a félig áteresztő membránhoz kapcsolódik a tabletta kipukkadásának előidézésre, ahol a trigger eszköz pH 3 és 9 között működik.

41. A 28. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy a többrészesekéjű készítmény tartalmaz még

egy vagy több ozmagenst, ahol mindegyik körül van véve egy félig áteresztő membránfallal, amely a vizet át ereszti, és nem ereszti át az azitromicint és az ozmagenst, és

amely tartalmaz még egy pH-érzékeny trigger eszközt, amely a félig áteresztő membránhoz kapcsolódik a többrészes-

kéjű készítmény felbomlásának előidézésére, ahol ez a trigger eszköz pH 3 és 9 között működik.

42. A 40. igénypont szerinti azitromicin dózisforma, azzal jellemezve, hogy a mag tartalmaz még legalább egy duzzadó anyagot.

43. A 41. igénypont szerinti azitromicin dózisforma, azzal jellemezve, hogy a többrészeckéjű készítmény tartalmaz még legalább egy duzzadóanyagot.

44. A 27. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy

egy magot tartalmaz, amely azitromicinből és legalább egy ozmagensből áll,

tartalmaz továbbá a tablettamagot körülvevő membránt, amely mikroporózus hidrofób hordozóanyagból készül,

és tartalmaz még egy hidrofób folyadékot a membránon belül, ahol a hidrofób folyadék a vizet nem eresztí át, és az azitromicint, de át tud alakulni víz és azitromicin áteresztővé.

45. A 28. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy

azitromicinből és legalább egy ozmagensből álló magot,

a többrészeckéjű magot körülvevő membránt tartalmaz, ahol a membrán mikroporózus hidrofób hordozóanyagból készül, és

tartalmaz még a membránon belül egy hidrofób folyadékot, amely nem eresztí át a vizet és azitromicint, de képes átalakulni víz áteresztővé és azitromicin áteresztővé.

46. A 27. igénypont szerinti azitromicint tartalmazó dózisforma, azzal jellemezve, hogy

azitromicinből és legalább egy duzzadóanyagból álló magot,

a tablettamagot körülvevő membránt tartalmaz, ahol a membrán mikroporózus hidrofób hordozóanyagból készül, és

tartalmaz még a membránon belül egy hidrofób folyadékot, amely nem eresztí át a vizet és azitromicint, de képes átalakulni víz és azitromicin áteresztővé.

47. A 28. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy

egy azitromicinből és legalább egy duzzadóanyagból álló magot,

és a többrészeskéjű magot körülvevő membránt tartalmaz, ahol a membrán mikroporózus hidrofób hordozóanyagból készül, és

tartalmaz még a membránon belül egy hidrofób folyadékot, amely hidrofób folyadék a vizet és azitromicint nem engedi át, de képes átalakulni víz és azitromicin áteresztővé.

48. A 27. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, hogy

egy azitromicinből és legalább egy duzzadóanyagból és/vagy legalább egy ozmagensből álló magot,

és a tablettamagot körülvevő membránt tartalmaz, ahol a membrán lényegében nem eresztí át az azitromicint, és a vastagbélben lévő baktériumok által termelt enzimek hatására labilis.

49. A 28. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy

azitromicint és legalább egy duzzadóanyagot és/vagy legalább egy ozmagenst tartalmazó magot,

és a többrészeskéjű magot körülvevő membránt tartalmaz, ahol a membrán az azitromicint nem engedi át, és labilis a vastagbélben lévő baktériumok által termelt enzimekre.

50. A 48. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy a membrán egy polimerből áll, amely legalább egy etilénesen telítetlen monomert tartalmaz, amely szubsztituált vagy szubsztituálatlan divinil-azobenzollal van térhálósítva.

51. A 49. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy a membrán egy polimert tartalmaz, amely legalább egy etilénesen telítetlen monomert tartalmaz, amely szubsztituált vagy szubsztituálatlan divinil-azobenzollal van térhálósítva.

52. A 48. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy a membrán egy poliszacharidot tartalmaz.

53. A 49. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy a membrán legalább egy poliszacharidot tartalmaz.

54. A 25. igénypont szerinti azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy egy kapszula formája van, amely két egymásba hatoló darabot tartalmaz, az első külső darab egy vízzel duzzadó anyag, amely egy második darab felszabadulását eredményezi az emlősnek történő adagolás hatására.

55. Azitromicin tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy azitromicint és duzzadóanyagot tartalmazó tablettából és a

tabletta körüli membránból áll, amely membrán pórusokkal rendelkezik, amelyeken keresztül távozhat az azitromicin és a duzzadóanyag, vagy ahol a membrán vízoldékony pirozigéneket tartalmaz, amelyek a membránon át szivárognak a vizes alkalmazási környezetbe, így pórusokat hoznak létre, amelyeken keresztül eltávozhat az azitromicin és a duzzadóanyag.

56. Azitromicin-tartalmú dózisforma, azzal jellemezve, hogy

egy azitromicin és duzzadóanyagból álló többrészesckéjű magot

és a mag többrészesckéjű készítménye körüli membránt tartalmaz, ahol a membrán pórusokkal rendelkezik, amelyeken keresztül eltávozhat az azitromicin és a duzzadóanyag, vagy

ahol a membrán vízoldékony porozigéneket tartalmaz, amelyek a membránon keresztül szivárognak a vizes környezetbe, és így pórusokat teremtenek, melyeken keresztül eltávozhat az azitromicin és a duzzadóanyag.

57. A 2. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy egy bevont kétrétegű tablettából áll, ahol a tabletta egyik rétege vízzel duzzadó készítményt tartalmaz, és a másik réteg egy adagolható azitromicin készítmény és a tabletta egy vízáteresztő membránnal van bevonva, amely nem engedi át az azitromicint, és amely egy vagy több perforációt vagy passzázszt tartalmaz azért, hogy az azitromicin tartalmú készítmény az alkalmazási környezetbe jusson.

58. A 2. igénypont szerinti dózisforma bevont tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy egy vízoldékony azitromicin só-t tartalmaz, ahol a tabletta egy vízáteresztő bevo-

nattal van ellátva, amely nem eresztí át az azitromicint és nem porózus, és a bevonat egy vagy több perforációt vagy passzázst tartalmaz, hogy a tabletta belseje az alkalmazási környezetbe juthasson.

59. A 2. igénypont szerinti dózisforma bevont tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy azitromicinből áll, és a tabletta porózus bevonatot tartalmaz, amely mind a víz, mind az azitromicin szállítását lehetővé teszi a porózus bevonaton keresztül.

60. A 2. igénypont szerinti dózisforma bevont többrészeskéjű készítmény formájában, azzal jellemezve, hogy minden részecske azitromicint tartalmaz, és egy porózus bevonattal van ellátva, amely lehetővé teszi a víz és az azitromicin szállítását a porózus bevonaton keresztül.

61. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy az azitromicin egy mátrixba van beágyazva, amely diffúzió útján szabadítja fel az azitromicint.

62. Az 1. igénypont szerinti dózisforma, azzal jellemezve, hogy egy membránba ágyazott azitromicin reservoir-ból áll, amely korlátozza az azitromicin felszabadítási sebességét a gyomor-bél rendszer traktusba diffúzió útján.

63. Az 1. igénypont szerinti dózisforma többrészeskéjű készítmény formájában, azzal jellemezve, hogy mindegyik részecske egy membránnal van bevonva, amely korlátozza az azitromicin felszabadulásának sebességét diffúzió útján.

64. Az 1. igénypont szerinti dózisforma bevont kétfázisú tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy a tabletta egyik rétege egy vízzel duzzadó készítményt, és a második rétege

egy azitromicin készítményt tartalmaz, ahol a tabletta egy vízáteresztő membránnal van bevonva, amely nem engedi át az azitromicint és amely egy vagy több perforációt tartalmaz arra, hogy az azitromicin tartalmú készítmény az alkalmazási környezetbe jusson.

65. Az 1. igénypont szerinti dózisforma bevont tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy vízdékony azitromicin sót tartalmaz, és a tabletta egy vízáteresztő bevonattal van ellátva, amely nem ereszt át az azitromicint és nem porózus, és a bevonat egy vagy több perforációt vagy passzázst tartalmaz ahhoz, hogy a tabletta belseje az alkalmazási környezetbe jusson.

66. Az 1. igénypont szerinti dózisforma bevont tabletta formájában, azzal jellemezve, hogy azitromicint tartalmaz, és a tabletta porózus bevonattal van ellátva, amely lehetővé teszi mind a víz, mind az azitromicin transzportját a porózus bevonaton keresztül.

67. Az 1. igénypont szerinti dózisforma bevont többre-szeccskéjű készítmény formájában, azzal jellemezve, hogy minden részecske tartalmaz azitromicint és egy porózus bevonatot, amely lehetővé teszi a víz és az azitromicin szállítását a porózus bevonaton keresztül.

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és
Védjegyiroda Kft.**

Kerény Judit

szabadalmi ügyvivő

1. ábra

