(19) UA (11) 78 793 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041210181, 14.05.2004

(24) Дата начала действия патента: 25.04.2007

(30) Приоритет: 04.12.2003 US 60/527,084
23.01.2004 US 10/763,340

(46) Дата публикации: 24.04.2007A61K 9/14 20070101CFI20070115BHUA A61K 31/7042 20070101CLI20070115RHUA A61P 31/00 20070101CLI20070115BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/IB2004/001654, 20040514

(72) Изобретатель:
Хаген Тимоти Артур, US,
Хербиг Скотт Макс, US,
Ло Джулиан Белкнап, US,
Томбр Эвинеш Говинд, US,
Аппель Ли Элизабет, US,
Крю Маршалл Давид, US,
Физен Дуэйн Томас, US,
Лайон Кейт Давид, US,
Маккрей Скотт Болдуин, US,
Вест Джеймс Блэр, US

(73) Патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АЗИТРОМИЦИНА СО СНИЖЕННЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к пероральной лекарственной форме, в состав которой входят азитромицин и эффективное количество подщелачивающего агента. Предпочтительно упомянутая пероральная лекарственная форма включает эффективное количество подщелачивающего агента и мультичастички азитромицина. В состав мультичастичек входят азитромицин, смесь глицерилмонобехената, глицерилдибехената и глицерилтрибехената и полоксамер. Также описан способ снижения желудочно-кишечных побочных эффектов, связанных с назначением азитромицина млекопитающему, и способ лечения бактериальной или протозойной инфекции у млекопитающего с применением указанной пероральной лекарственной формы.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 5, 25.04.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 78793 C2

UA 78793 C2

(19) UA (11) 78 793 (13) C2

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 20041210181, 14.05.2004

(24) Effective date for property rights: 25.04.2007

(30) Priority: 04.12.2003 US 60/527,084
23.01.2004 US 10/763,340

(46) Publication date: 24.04.2007A61K 9/14 20070101CFI20070115BHUA A61K 31/7042 20070101CLI20070115RHUA A61P 31/00 20070101CLI20070115BHUA

(86) PCT application:
PCT/IB2004/001654, 20040514

(72) Inventor:
Hagen Timothy Arthur, US,
Herbig Scott Max, US,
Lo Julian Belknap, US,
Thombre Avinash Govind, US,
Appel Leah Elizabeth, US,
Crew Marshall David, US,
Friesen Dwayne Thomas, US,
Lyon Keith David, US,
Mccray Scott Baldwin, US,
West James Blair, US

(73) Proprietor:
PFIZER PRODUCTS INC, US

(54) ORAL DOSAGE FORM OF AZITROMYCIN WITH DECREASED SIDE EFFECTS

(57) Abstract:

The invention relates to the oral dosage form containing Azitromycin and the effective amount of alkalization agent. Preferably, the said oral dosage form comprises the effective amount of alkalization agent and multiparticles of Azitromycin containing Azitromycin and the mixture of glycerylmonobechenate, glyceryldibechenate, glyceryltribechenate, and poloxamer. Also disclosed are the method for decreasing the gastrointestinal side effects and the method for treating bacterial or protozoal infection in the mammals using the said oral dosage form.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 5, 25.04.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 78793 C2

UA 78793 C2

(19) UA (11) 78 793 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20041210181, 14.05.2004

(24) Дата набуття чинності: 25.04.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 04.12.2003 US 60/527,084
23.01.2004 US 10/763,340

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 24.04.2007A61K 9/14 20070101CFI20070115BHUA A61K 31/7042 20070101CLI20070115RHUA A61P 31/00 20070101CLI20070115BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/IB2004/001654, 20040514

(72) Винахідник(и):
Хаген Тімоті Артур, US,
Хербіг Скотт Макс, US,
Ло Джуліан Белкнап, US,
Томбр Евінеш Говінд, US,
Аппель Лі Елізабет, US,
Крю Маршалл Девід, US,
Фізен Дуейн Томас, US,
Лайон Кейт Девід, US,
Маккрей Скотт Болдуін, US,
Вест Джеймс Блер, US

(73) Власник(и):
ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) ОРАЛЬНА ДОЗОВАНА ФОРМА АЗИТРОМІЦИНУ ЗІ ЗНИЖЕНИМИ ПОБІЧНИМИ ЕФЕКТАМИ

(57) Реферат:

Винахід стосується пероральної дозованої форми, що включає азитроміцин і ефективну кількість підлужувального агента. Переважно згадувана пероральна дозована форма включає ефективну кількість підлужувального агента і мультичастинки азитроміцину, причому згадувані мультичастинки включають азитроміцин, суміш гліцерилмонобехенату, гліцерилдибехенату і гліцерилтрибехенату і полоксамер. Також розкритий спосіб зменшення шлунково-кишкових побічних ефектів, пов'язаних з призначенням азитроміцину ссавцеві, та спосіб лікування бактеріальної або протозойної інфекції у ссавця із застосуванням вказаної пероральної дозованої форми.

UA 78793 C2

UA 78793 C2

Азитроміцин - антибіотик, що приймається перорально або внутрішньовенно, для лікування різних інфекційних захворювань, особливо інфекційних хвороб сечовивідних шляхів, бронхіального тракту, легенів, порожнин і середнього вуха.

Пероральне дозування азитроміцину може призводити до несприятливих шлунково-кишкових (GI) побічних ефектів, таких як, нудота, спазми, пронос і блювання, у значної кількості пацієнтів. Такі шлунково-кишкові побічні ефекти також спостерігаються у ссавців, наприклад, собак. В узагальнених клінічних дослідженнях азитроміцину, в які було залучено 3,995 пацієнтів (всі рівні доз узагальнені), 9,6% пацієнтів повідомило про побічні ефекти в шлунково-кишковому тракті; найбільш частими з цих побічних ефектів були діарея (3,6%), нудота (2,6%), і біль у животі (2,5%) [Hopkins, 91. Am. J. Med. 40S (suppl 3A 1991)].

Частота цих несприятливих ефектів збільшується з підвищенням рівнів дозування азитроміцину. При лікуванні дорослих людей одиничними 1-грамовими дозами, що приймалися перорально у вигляді суспензії, спостерігалися випадки різних шлунково-кишкових побічних ефектів: діарея 7%, нудота 5%, біль у животі 5%, і блювання 2% [U.S. Package Insert for Zithromax® азитроміцин для пероральної суспензії]. Однак, у випадку одиничних 2-грамових дозувань, що приймалися перорально у вигляді суспензії, спостерігалися такі шлунково-кишкові побічні ефекти: діарея 14%, біль у животі 7%, і блювота 7% (там же).

Так само при лікуванні дітей шляхом перорального прийому суспензії, який включав 10мг/кг у перший день і 5мг/кг у 2-5 дні, спостерігалися різні шлунково-кишкові побічні ефекти: діарея 4%, біль у животі 2%, і блювота 2% (там же), у той час, як для одиничної дози 30мг/кг спостерігалися такі шлунково-кишкові побічні ефекти: діарея 6,4%, нудота 1,7%, і блювота 4% (там же).

Антациди, що є лужними агентами, які забезпечують у великих дозах підвищення pH шлунку від приблизно 1-3 до приблизно 4-7, можуть попередити у пацієнта діарею, спазми та розлади шлунку. Однак, пацієнтів застерегли проти одночасного прийому антацидів, особливо тих, що містять алюміній або магній, з азитроміцином, оскільки виявилося, що антациди знижують максимальну концентрацію азитроміцину в сироватці C_{max} на 24% (там же). Крім того, щоб уникнути впливу антациду на азитроміцин, пацієнтам також радили розділяти прийом азитроміцину та антациду принаймні на дві години.

На даний час в наявні у продажу дозовані форми азитроміцину додають невеликі кількості, приблизно 132мг або менше, лужного агенту безводного триосновного фосфату натрію, щоб замаскувати гіркий смак азитроміцину, та знизити розчинність азитроміцину перед ковтанням. Крім того, при лікуванні неускладнених гонококових інфекційних захворювань, пакети з двома одиничними дозами азитроміцину, кожна з яких містить 88мг безводного триосновного фосфату натрію, одночасно вживаються як одна доза пацієнтом, що має в цьому потребу.

Раніше, дозовані форми азитроміцину з контрольованим вивільненням готувалися, як описано в [патенті США №6,068,859], що зменшувало шлунково-кишкові побічні ефекти, які були наслідком прийому дози азитроміцину, у порівнянні з еквівалентною дозою наявного у продажу азитроміцину в капсулах швидкого вивільнення. Однак, пізніше було виявлено, що біодоступність багатьох дозованих форм з контрольованим вивільненням, особливо наведених тут як приклади, виявилася меншою ніж їх еквіваленти з швидким вивільненням.

Тому, необхідна така дозована форма азитроміцину, яка б мала подібну біодоступність і шлунково-кишкові побічні ефекти, менші ніж еквівалентна доза азитроміцину швидкого вивільнення.

Даний винахід стосується пероральної дозованої форми азитроміцину, що містить азитроміцин та ефективну кількість лужного агенту. Переважно, така пероральна дозована форма включає ефективну кількість лужного агенту і мультичастинки азитроміцину, де згадані мультичастинки містять азитроміцин, суміш моно-, ди- і трибегенатів гліцерину і полоксамер.

Представлений винахід в подальшому стосується суспензії для перорального прийому, яка містить азитроміцин, ефективну кількість лужного агенту та носій. Переважно, азитроміцин знаходиться в мультичастинковій формі. Більш переважно, мультичастинки включають азитроміци, суміш моно-, ди- і трибегенатів гліцерину і полоксамер.

Ще більш переважно, пероральна дозована форма азитроміцину і пероральна суспензія додатково містять від 300 до 400мг триосновного фосфату натрію, від 200 до 300мг гідроксиду магнію, і мультичастинки, де згадані мультичастинки включають (i) азитроміцин, (ii) суміш монобегенату гліцерину, дибегенату гліцерину і трибегенату гліцерину, (iii) полоксамер 407, при чому згадана дозована форма містить приблизно від 1,5gA до 4gA азитроміцину.

До того ж, цей винахід також стосується способу зменшення шлунково-кишкових побічних ефектів, пов'язаних з впливом азитроміцину на ссавців, який полягає у введенні згаданому ссавцеві азитроміцину разом з ефективною кількістю лужного агенту, при цьому частота шлунково-кишкових побічних ефектів є меншою у порівнянні з випадками прийому еквівалентної дози азитроміцину без лужного агенту. У цьому способі, переважно, щоб мультичастики включали (i) азитроміцин, (ii) суміш гліцерилмонобегенату, гліцерилдибегенату та гліцерилтрибегенату, та (iii) полоксамер.

Винахід далі стосується способу лікування бактеріальних або протозойних інфекцій у ссавця, що потребує цього, який полягає в одночасному введенні згаданому ссавцеві пероральної дозованої форми, де згадана пероральна дозована форма містить азитроміцин разом з ефективною кількістю лужного агенту. Переважно, згідно з цим способом людині призначають від 250мгA до 7гA азитроміцину. Більш переважно, людині призначають азитроміцину від 1,5гA до 3гA, ще більш переважно - в одиничній дозі. Також більш переважно, для

UA 78793 C2

UA 78793 C2

дітей вагою 30кг або менше призначають азитроміцин у межах від 45мгА/кг до 75мгА/кг, ще більш переважно - в одиничній дозі.

Даний винахід додатково стосується мультичастинок азитроміцину, що включають азитроміцин, поверхнево-активну речовину і фармацевтично прийнятний носій.

Фіг.1, що далі обговорюється у Прикладі 1, показує впливи на pH титрувальних різних підлужувальних агентів із збільшуваними об'ємами 0,1N HCl.

Фіг.2, що далі обговорюється у Прикладах 1 і 8, показує розраховані pH різних підлужувальних агентів, коли вони титруються 0,1N HCl через деякий час.

Фіг.3, що далі обговорюється у Прикладі 8, показує розраховані pH різних підлужувальних агентів, коли вони титруються 0,1N HCl через деякий час.

Використаний в даному винаході термін "приблизно" означає конкретне значення ±10% від конкретного значення.

Використаний в даному винаході термін "a" або "an" означає один чи більше. Наприклад, термін "підлужувальний агент" означає один або декілька підлужувальних агентів, термін "носій" означає один або декілька носіїв, і термін " підсилювач розчинення " означає один або декілька підсилювачів розчинення.

Термін "підлужувальний агент" в даному контексті означає фармацевтично прийнятний ексципієнт, який буде підвищувати підвищує рівень pH у складеній суспензії або шлунку пацієнта після перорального вживання ліків згаданим пацієнтом.

Термін "фармацевтично прийнятний" в даному контексті означає компонент, що, в сполученні з іншими компонентами композиції, не є шкідливим для реципієнта.

Термін "складена суспензія" означає, що порошок був змішаний із носієм і утворює "пероральну суспензію". У цій пероральній суспензії частинки азитроміцину та ексципієнти можуть бути (a) повністю суспендовані в носії або (b) частково суспендовані в носії і частково розчинені в ньому. Пероральні суспензії даного винаходу включають носії, які містять азитроміцин, що суспендований у носії, або азитроміцин, тимчасово суспендований у носії після струшування, збовтування або перемішування.

Розчинник даного винаходу включає неароматизовану воду, ароматизовану воду, або природний чи штучний фруктовий наповнювач, або інший ароматизований водний розчин типу напою.

В представленому винаході підлужувальний агент, ексципієнти і носій є фармацевтично прийнятними.

Термін "ефективна кількість підлужувального агенту" в даному контексті означає кількість одного чи кількох лужних агентів які, при введенні в комбінації з азитроміцином, забезпечують відносний ступінь поліпшення толерантності у деякого відсотка реципієнтів, що є толерантними до введення азитроміцину, без шлунково-кишкових побічних ефектів, відносно контрольної дозованої форми, що містить таку ж кількість активного азитроміцину.

Термін "відносний ступінь поліпшення толерантності" визначається як співвідношення (1) відсотку негативних наслідків, що є результатом прийому контрольної дозованої форми швидкого вивільнення до (2) відсотка негативних наслідків, що є результатом прийому мультичастинкової дозованої форми контрольованого вивільнення згідно з даним винаходом, де контрольна дозована форма швидкого вивільнення і мультичастинкова дозована форма контрольованого вивільнення містять ту ж саму кількість азитроміцину. Контрольованою дозованою форма швидкого вивільнення може бути будь-яка звичайна дозована форма швидкого вивільнення, така як таблетки Zithromax®, капсули, або пакети з одиничною дозою для пероральної суспензії. Наприклад, якщо контрольована дозована форма швидкого вивільнення забезпечує відсоток негативних наслідків, що є результатом вживання препарату, - 20%, у той час як мультичастинкова дозована форма даного винаходу забезпечує відсоток негативних наслідків, що є результатом вживання препарату, - 10%, тоді відносна ступінь поліпшення переносимості дорівнює 20%÷10% або 2.

Термін "пероральна дозована форма" включає безліч засобів, що разом доставляють пероральним шляхом необхідну кількість азитроміцину для досягнення необхідної дози азитроміцину. Як правило, пероральною дозованою формою є порошок для пероральної суспензії, пакет з одиничною дозою або саше, таблетка або капсула.

Термін "вживання" загалом стосується введення дозованої форми у середовище використання або шляхом внесення дозованої форми у середовище розчинення in vitro або шляхом ковтання твариною, щоб ввести в умови in vivo шлунково-кишкового тракту.

В даному контексті термін "середовище використання" може бути або середовищем in vivo шлунково-кишкового тракту тварини, такої як ссавець і, зокрема, людина, або in vitro середовищем з pH 6,0 Na_2HPO_4 буферного досліджуваного середовища, як описано в Прикладі 5.

Термін "ссавець" означає окрему тварина, що є чоеном таксономічного класу ссавців. Клас ссавців включає, наприклад, людей, мавп, шимпанзе, горил, рогату худобу, свиней, коней, овець, собак, котів, мишей і пацюків.

В даному винаході, частіше за все під ссавцем розуміють людину. Дозовані форми даного винаходу забезпечують кращу толерантність до азитроміцину, шляхом підвищення рівня pH у шлунку до рівня, достатнього для істотного зменшення швидкості вивільнення, або швидкості розчинення азитроміцину в шлунку і в такий спосіб знижують концентрацію розчиненого азитроміцину в шлунку та в дванадцятипалій кишці. Таке зниження концентрації розчиненого азитроміцину у шлунку, і переважно в дванадцятипалій кишці, приводить до зменшення випадків та частоти шлунково-кишкових побічних ефектів при прийнятті азитроміцину. Особливо, для дозованих форм даного винаходу, що включають, азитроміцин та ефективну кількість підлужувального агенту, швидкість вивільнення азитроміцину або швидкість розчинення для дози від 1,5гА до 7гА in vitro середовищі з pH 6,0 Na_2HPO_4 буферного досліджуваного середовища Прикладу 5, має бути (i) від 15 до 55ваг.% азитроміцину

UA 78793 C2

у зазначеній дозованій формі за 0,25 години, але не більше, ніж 1,1гА; (ii) від 30 до 75ваг.% азитроміцину у згаданій дозованій формі за 0,5 години, але не більше, ніж 1,5гА, і переважно не більше, ніж 1,3гА; і (iii) більше ніж 50ваг.% азитроміцину у згаданій дозованій через 1 годину після внесення до буферного досліджуваного середовища. Для доз, нижчих за 1,5гА, типу педіатричних доз, доза повинна бути підвищена до 2гА і потім оцінена з використанням її в дослідах in vitro.

Термін "гА" стосується грамів активного азитроміцину, означаючи несолеву, негідратовану азитроміцинову макролідну молекулу, що має молекулярну масу 749г/моль.

Представлені дозовані форми забезпечують відносний ступінь покращення в переносимості прийнятого азитроміцину принаймні 1,1 у порівнянні з еквівалентною дозованою формою швидкого вивільнення. Переважно, відносний ступінь покращення в переносимості складає принаймні близько 1,25. Більш переважно, відносне покращення в переносимості складає принаймні близько 1,5. Навіть більш переважно, відносне покращення переносимості складає принаймні близько 2,0. Найбільш переважно, відносне покращення переносимості сспадає принаймні близько 3,0.

У переважному втіленні представлені дозовані форми також підтримують придатний рівень біодоступності шляхом незначного зниження швидкості вивільнення азитроміцину та/або швидкості розчинення вжитого азитроміцину у дванадцятипалій кишці або в дистальному відрізку дванадцятипалої кишки. Як правило, представлені дозовані форми забезпечують біодоступність на рівні, принаймні 60%, більш переважно, принаймні 70%, ще більш переважно, принаймні 80%, і найбільш переважно, принаймні 90% по відношенню до контрольної композиції.

Підлужувальні агенти даного винаходу підвищують рівень pH кислих водних розчинів і включають, наприклад, антациди так як і інші фармацевтично прийнятні (1) органічні і неорганічні основи, (2) солі сильних органічних і неорганічних кислот, (3) солі слабких органічних і неорганічних кислот, і (4) буфери.

Приклади таких підлужувальних агентів включають, але не обмежуються ними, солі алюмінію, такі як силікат алюмінію-магнію; солі магнію, типу карбонату магнію, трисилікату магнію, силікату алюмінію-магнію, стеарату магнію; солі кальцію, такі як карбонат кальцію; бікарбонати, такі як бікарбонат кальцію та бікарбонат натрію; фосфати, такі як моноосновний фосфат кальцію, двоосновний фосфат кальцію, двоосновний фосфат натрію, триосновний фосфат натрію (TSP), двоосновний фосфат калію, триосновний фосфат калію; гідроксиди металів, такі як гідроксид алюмінію, гідроксид натрію і гідроксид магнію; оксиди металів, типу оксиду магнію; N-метилглюкамін; аргінін та їх солі; аміни, такі як моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, і три(гідроксиметил)амінометан (TRIS); та їх комбінації.

Переважно, підлужувальним агентом є TRIS, гідроксид магнію, оксид магнію, двоосновний фосфат натрію, TSP, двоосновний фосфат калію, триосновний фосфат калію або їх комбінація. Більш переважно, підлужувальним агентом є комбінація TSP і гідроксиду магнію.

Коли підлужувальний агент включає TSP, краще, коли TSP є безводним. Мінімальною кількістю підлужувального агенту, що відповідає "ефективній кількості" є така кількість, що забезпечує відносний ступінь покращення переносимості, принаймні, 1,1.

Цю придатну кількість підлужувального агенту можна легко визначити, здійснюючи in vitro багатоетапне вивчення швидкості розчинення азитроміцину шляхом титрування розчину фіксованої дози азитроміцину з 0,1N HCl і підвищення кількості підлужувального агенту або комбінацій підлужувальних агентів, як описано в Прикладі 1.

Для дозованих форм, що містять мультичастинки азитроміцину, ефективною кількістю підлужувального агенту, є така кількість, яка при титруванні з використанням титраційного тесту in vitro у порівнянні з 0,1N HCl, яка моделює шлункову рідину в стані після прийняття їжі, як описано в Прикладі 1, підтримує pH близько 5 або більше протягом, принаймні, приблизно 10 хвилин, і більш переважно pH близько 6 або більше протягом приблизно 10 хвилин. Ще більш переважно, підлужувальний агент повинен підтримати pH близько 6 або більше протягом приблизно 20 хвилин або більше.

Для дозованих форм швидкого вивільнення азитроміцину ефективною кількістю підлужувального агенту є така кількість, яка при титруванні з використанням титраційного тесту in vitro у порівнянні з 0,1N HCl, як описано в Прикладі 1, підтримує pH приблизно 6,4 або більше протягом, принаймні, близько 10 хвилин, і більш переважно, протягом, принаймні, близько 30 хвилин.

Альтернативно, ефективна кількість підлужувального агенту може бути визначена в наступному дослідженні in vitro. Спочатку зразок 0,1N HCl, об'ємом 20мл, поміщають у відповідний контейнер. Потім до 60мол води додають підлужувальний агент. Потім утворений таким чином розчин підлужувального агенту додають до зразка 0,1N HCl, об'ємом 20мл, і контролюють pH отриманого розчину протягом деякого часу. Коли азитроміцин знаходиться у формі мультичастинок з уповільненим вивільненням, ефективна кількість підлужувального агенту є такою, щоб pH розчину складав, принаймні, 5, переважно, принаймні, 6, і більш переважно, принаймні, 7. Коли азитроміцин знаходиться у формі композиції швидкого вивільнення, ефективна кількість підлужувального агенту є такою, щоб pH розчину складав, принаймні, 6,4, переважно, принаймні 7,5, і більш переважно, принаймні 8.

Підлужувальний агент даного винаходу вводиться разом з введенням дози азитроміцину. В даному контексті термін "разом" означає, що підлужувальний агент приймається перед, одночасно чи після азитроміцину у межах часу, достатнього для того, щоб уповільнити швидкість вивільнення азитроміцину у шлунку і знизити концентрацію вивільненого азитроміцину у дванадцятипалій кишці. Наприклад, при вживанні азитроміцину у формі мультичастинок підлужувальний агент необхідно прийняти між приблизно 20 хвилинами перед і приблизно 10 хвилин після вживання азитроміцину. Для дозованої форми азитроміцину швидкого вивільнення підлужувальний агент повинен прийматися одночасно з азитроміцином чи приблизно за 20 хвилин перед

UA 78793 C2

UA 78793 C2

прийомом азитроміцину.

Переважно, підлужувальний агент приймається одночасно з прийомом азитроміцину.

Підлужувальний агент може бути змішаний з дозованою формою азитроміцину як невід'ємна частина таблетки, капсули, чи переважно в порошковій суміші, якщо формою контрольованого вивільнення є порошок для перорального прийому.

Підлужувальний агент може бути в тій же дозованій формі, що й азитроміцин, підлужувальний агент може міститися в номії, використовуваному для введенння азитроміцину, та/або підлужувальний агент може прийматися окремо від азитроміцину.

При чому дозована форма азитроміцину містить принаймні частину підлужувального агенту, дозованою формою азитроміцину може бути будь-яка пероральна дозована форма, така як, суспензія, таблетка, капсула чи пакетик.

При чому підлужувальний агент принаймні частково міститься в носії, дозованою формою азитроміцину може бути пакетик, порошок для пероральної суспензії, таблетка чи капсула.

До того ж підлужувальний агент принаймні частково приймається окремо від азитроміцину, підлужувальний агент може бути в будь-якій пероральній дозованій формі типу рідини, суспензії, таблетки, капсули чи пакетика.

В даному контексті "азитроміцин" означає всі аморфні та кристалічні форми азитроміцину, включаючи всі поліморфи, ізоморфи, клатрати, солі, сольвати і гідрати азитроміцину, а також безводний азитроміцин.

Переважно, азитроміцин даного винаходу являє собою азитроміцину дигідрат, що розкритий в [патенті США №6,268,489 B1].

У альтернативних втіленнях предствленого винаходу азитроміцин включає недигідратований азитроміцин, суміш недигідратованого азитроміцину, або суміш дигідрату азитроміцину і недигідратованого азитроміцину. Приклади придатних недигідратовани азитроміцинів включають, але не обмежуються ними, альтернативні кристалічні форми B, D, E, F, G, H, J, M., N, O, P, Q і R.

Азитроміцин форми B, що є гігроскопічним гідратом азитроміцину, розкритий в [патенті США №4,474,768].

Форми азитроміцину D, E, F, G, H, J, M., N, O, P, Q і R розкриті в заявці на [патент США № (USSN) 10/152,106, що опублікована 28 серпня, 2003], а також в опублікованій [патентній заявці США №20030162730 A1].

Форми B, F, G, H, J, M., N, O, і P належать до сімейства I азитроміцину і належать до моноклінної $P2_1$ просторової групи з розмірами комірки a=16,3±0,3E, b=16,2±0,3 Å, c=18,4±0,3 Å і бета=109±2.

Формою F азитроміцину є азитроміцину етанолсольват формули $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot 0{,}5C_2H_5OH$ у структурі монокристала, особливо, азитроміцину моногідрат гемі-етанолсольват. Форма F далі характеризується як така, що містить 2-5% води та 1-4% етанолу за вагою в зразках порошку. Монокристал форми F кристалізується у моноклінній просторовій групі, $P2_1$, з асиметричною одиницею, що містить дві молекули азитроміцину, дві молекули води і одну молекули етанолу, у вигляді моногідрат/гемі-етанолату. Він є ізоморфним до всього сімейства I азитроміцину в кристалічних формах. Теоретичний вміст води і етанолу складає 2,3 і 2,9ваг.%, відповідно.

Форма G азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot 1{,}5H_2O$ у монокристалічній структурі, що являє собою азитроміцину секвігідрат. Форма G далі характеризується як така, що містить 2,5-6ваг.% води і <1ваг.% органічного розчинника(ів) в порошкових зразках. Структура монокристала форми G складається з двох молекул азитроміцину і трьох водних молекул в асиметричній одиниці. Це відповідає секвігідрату з теоретичним вмістом води 3,5ваг.%. Вміст води в порошкових зразках форми G коливається в межах від приблизно 2,5 до приблизно 6ваг.%. Загальна залишкова кількість органічного розчинника складає менше ніж 1ваг.% відповідного розчинника, використовуваного для кристалізації.

Форма H азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot 0{,}5C_3H_8O_2$, що являє собою азитроміцину моногідрат гемі-1,2 пропандіолсольват. Форма H являє собою моногідрат/гемі-пропіленгліколь сольват азитроміцину у формі вільної основи.

Форма J азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot 0{,}5C_3H_7OH$ у монокристалічній структурі, що являє собою азитроміцину моногідрат гемі-н-пропанолсольват. Форма J далі характеризується як така, що містить 2-5ваг.% води і 1-5ваг.% н-пропанолу в порошкових зразках. Розрахунковий вміст розчинника - приблизно 3,8ваг.% н-пропанолу і приблизно 2,3ваг.% води.

Форма M азитроміцину є ізопропанольним сольватом азитроміцину з формулою $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot 0{,}5C_3H_7OH$, зокрема, моногідратом гемі-ізопропанольним сольватом азитроміцину. Форма M далі характеризується як така, що містить 2-5ваг.% води і 1-4ваг.% 2-пропанолу в порошкових зразках. Структура монокристала форми M повинна була б бути моногідрат/гемі-ізопропанолатом.

Форма N азитроміцину є сумішшю ізоморфів сімейства !. Суміш може містити перемінні відсотки ізоморфів F, G, H, J, M та інших, і перемінні кількості води й органічних розчинників, типу етанолу, ізопропанолу, н-пропанолу, пропіленгліколю, ацетону, ацетонітрилу, бутанолу, пентанолу і т.д. Кількість води може бути від 1 до 5,3ваг.% і загальна кількість органічних розчинників може бути 2-5ваг.% з кожним розчинником, що складає від 0,5 до 4ваг.%.

Форма O азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot 0{,}5H_2O\cdot 0{,}5C_4H_9OH$, що є напівгідратом гемі-н-бутанолсольвату азитроміцину у формі вільної основи з монокристалічною структурою.

Форма P азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot 0{,}5C_5H_{12}O$, що є моногідратом гемі-н-пентанолсольвату азитроміцину.

Форма Q азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot 0{,}5C_4H_8O$, що є моногідратом

UA 78793 C2

гемі-тетрагідрофурансольвату азитроміцин. Вона містить приблизно 4ваг.% води і приблизно 4,5ваг.% ТГФ.

Форми D, E і R належать сімейству II азитроміцину і належать до орторомбічної $P2_12_12_1$ просторової групи з розміром комірки a=8,9±0,4Å, b=12,3±0,5Å і C=45,8±0,5Å. Форма Q відмінна від сімейств I і II.

Форма D азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot C_6H_{12}$ у монокристалісній структурі, що є моногідратом моноциклогексансольвату азитроміцину. Форма D далі характеризується як така, що містить 2-6ваг.% води і 3-12ваг.% циклогексану в порошкових зразках. З характеристик монокристалічної форми розрахований вміст води і циклогексану форми D складає 2,1 і 9,9ваг.%, відповідно.

Форма E азитроміцину має формулу $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot C_4H_8O$, що є моногідратом монотетрагідрофурансольвату азитроміцину. Форма E є моногідратом і моно-ТГФ сольватом ра результатами аналізу монокристала.

Форма R азитроміцину має формулу, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot H_2O\cdot C_5H_{12}O$, що є моногідратом монометил-трет-бутилетерсольвату азитроміцину. Форма R має теоретичний вміст води 2,1ваг.% і теоретичний вміст метил-трет-бутилового етеру 10,3ваг.%.

Як сімейство 1, так і сімейство 2 ізоморфів являють собою гідрати та/або сольвати азитроміцину. Молекули розчинника в порожнечах мають тенденцію обмінюватись з молекулами води при певних умовах. Тому, вміст розчинника/води в ізоморфах може до певної міри змінюватися.

Інші приклади недигідратів азитроміцину включають, але не обмежуються ними, етанолсольват азитроміцину або ізопропілсольват азитроміцину. Приклади таких етанол-та ізопропілсольватів азитроміцину розкриті в [патенті США №6,365,574, Singer та ін., під назвою "Етанолат азитроміцину, спосіб одержання та фармацевтичні композиції", патенті США №6,365,574, Karimian та ін., під назвою "Моногідрат ізопропанолклатрату азитроміцину і способи його одержання" або в заявці на патент США №10/152,106].

Додаткові приклади недигідратів азитроміцину включають, але не обмежуються ними, азитроміцину моногідрат, що розкриті в заявках на [патент США №20010047089, що опублікована 29 листопада, 2001, і №20020111318, що опублікована 15 серпня, 2002, а також в міжнародних патентних заявках з номерами публікації WO 01/00640, WO 01/49697, WO 02/10181 і WO 02/42315].

Подальші приклади недигідратів азитроміцину включають, але не обмежуються ними, безводний азитроміцин, що розкриті в заявці на [патент США №20030139583, що опублікована 24 липня, 2003 та патенті США №6,528,492].

Приклади придатних солей азитроміцину включають, але не обмежуються ними, азитроміцинрві солі, що описані в [патенті США №4,474,768].

Переважно, принаймні 70ваг.% азитроміцину у мультичастинках є кристалічним. Більш переважно, принаймні 80ваг.% азитроміцину є кристалічним. Навіть більш переважно, принаймні 90ваг.% азитроміцину є кристалічним. Найбільше переважно, принаймні 95ваг.% азитроміцину є кристалічним. Перевага надається кристалічному азитроміцину, тому що він більш хімічно і фізично стабільний, ніж аморфна форма або розчинний азитроміцин.

Кристалічність азитроміцину може бути визначена з використанням рентгенівського дифракційного (PXRD) аналізу порошку. Як зразок PXRD аналіз може бути здійснений на Bruker AXS D8 удосконаленому дифрактометрі. У цьому аналізі зразки вагою приблизно 500мг упаковують у Lucite склянки, і поверхню зразка пригладжують за допомогою скляного предметного скла, щоб забезпечити гладку поверхню зразка на рівні з поверхнею склянки. Зразки обертають у φ площині зі швидкістю 30 обертів за хвилину, щоб мінімізувати ефекти орієнтації кристалу. Рентгенівське джерело (S/B $KC\alpha$, λ=1,54Å) працює під напругою 45кВ і струмом 40мА. Дані для кожного зразка збирають приблизно протягом періоду часу від 20 до 60 хвилин у безперервному режимі детекторного сканування зі швидкістю сканування приблизно від 1,8 секунди/крок до приблизно 12 секунд/крок і розмір кроку близько 0,02°/крок. Дифратограми. отримують в 2θ діапазоні приблизно від 4° до 30°.

Кристалічний стан зразка визначають в порівнянні з двома або декількома калібрувальними стандартами, що складаються з фізичних сумішей кристалічного азитроміцину і носія. Кожну фізичну суміш змішують разом приблизно 15 хвилин на Turbula змішувачі. Використовуючи приладове програмне забезпечення, область під кривою дифрактограми інтегрують у 2θ діапазоні, використовуючи лінійний базис. Цей діапазон інтеграції включає так багато специфічних піків, пов'язаних з лікарською речовиною, наскільки це можливо, не зважаючи на те, що піки, пов'язані з носієм, виключені. Лінійну калібраційну криву залежності відсотка кристалічної лікарської речовини від площі під кривою дифрактограми будують на основі каліброваних стандартів. Потім кристалічність зразка визначають, використовуючи ці результати калібрування та площу під кривою для досліджуваного зразка. Результати повідомляють як середній відсоток кристалічності азитроміцину (за масою кристалу).

Азитроміцин, використовуваний тут, включає частинки азитроміцину, що містяться у дозованій формі, яка, за відсутністю підлужувального агенту даного винаходу, є або дозованою формою швидкого вивільнення або дозованою формою тривалого вивільнення. Як визначено тут, термін "частинки азитроміцину" означає, що азитроміцин може бути у формі порошку або гранул, що були попередньо сформовані з порошку азитроміцину і, необов'язково, з принаймні одним фармацевтично прийнятним інертним ексціпієнтом.

Дозовані форми швидкого вивільнення є формами, в яких принаймні 75% азитроміцину вивільняється або розчиняється у межах півгодини після прийому. Такі дозовані форми швидкого вивільнення включають таблетки, капсули, мультичастинки, порошки для пероральної суспензії і пакетики азитроміцину. Приклади дозованих форм швидкого вивільнення включають, але не обмежуються ними, наявні у продажу Zithromax ® таблетки, капсули, суспензії або пакетики з одиничною дозою для пероральної суспензії (Pfizer Inc., New-York, NY) або мультичастинкову дозовану форму контрольованого вивільнення, що описана тут у Прикладі 2.

UA 78793 C2

Форми дозування тривалого вивільнення - ті форми, що вивільняють азитроміцин більш повільно, ніж форми дозування швидкого вивільнення. Такі форми дозування тривалого вивільнення включають, але не обмежуються ними, таблетки, капсули, мультичастинки, порошки для суспензії і пакетиків азитроміцину.

Приклади дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення, що є придатними для використання в даному винаході, включають, але не обмежуються ними, дозовані форми тривалого вивільнення, описані в [патенті США №6,068,859].

Переважно, азитроміцин, використовуваний в даному винаході, утримується міститься у вигляді мультичастинок, що включають азитроміцин і фармацевтично прийнятний носій.

Мультичастинки є добре відомими формами дозування, що включають багато частинок, що містять лікарську речовину, сукупність яких представляє собою призначену призначену терапевтично корисну дозу лікарської речовини. При пероарльному прийомі мультичастинки взагалі розосереджуються вільно в шлунково-кишковому тракті, виходять відносно швидко і відтворювано зі шлунка і максимізують поглинання. [Див., наприклад, Multiparticaulate Oral Drug Delivery (Marcel Dekker, 1994), та Pharmaceutical Pelletilzation Technology (Marcel Dekker, 1989)].

Мультичастинки часто використовують для забезпечення тривалого вивільнення лікарської речовини. Проблема при створенні рецептури тривалого вивільнення мультичастинок полягає у встановленні швидкості вивільнення лікарської речовини. Швидкість вивільнення лікарської речовини залежить від різноманітних факторів, включаючи носії, що використовуються при формуванні мультичастинок і кількість лікарської речовини в мультичастинках. Бажано забезпечити такі носії для мультичастинок, які дозволяють керувати швидкістю вивільнення лікарської речовини з мультичастинок в широких межах швидкостей вивільнення, так, щоб ті ж самі матричні матеріали в різних пропорціях могли б використовуватися, при бажанні, для забезпечення повільного або швидкого вивільнення лікарської речовинно. Щоб досягати цього результату, швидкість вивільнення лікарської речовини повинна значно змінюватися у відповідь на відносно незначні зміни в пропорціях відповідних носіїв у мультичастинках.

Термін "мультичастинки" призначений, щоб охопити дозовану форму, що включає багаточисленні частинки, загальна кількість яких представляє призначену терапевтично корисну дозу азитроміцину. Цей термін широко стосується маленьких частинок незалежно від їх композиції або способу, яким вони сформовані. Частинки є достатньо маленькими, так що вони переміщаються з шлунково-кишковими рідинами, щоб розосередитися всюди в шлунково-кишковому тракті зразу ж після прийняття. Частки взагалі мають середній діаметр приблизно від 40 до приблизно 3000мкм, переважно від приблизно 50 до приблизно 1000мкм, і найбільш переважно від приблизно 100 до приблизно 300мкм. Переважно, азитроміцин складає від приблизно 5ваг.% до приблизно 90ваг.% повної маси мультичастинки. Більш переважно, азитроміцин складає від приблизно 10ваг.% до приблизно 80ваг.% мультичастинки, і навіть більш переважно, принаймні від приблизно 30ваг.% до приблизно 60ваг.% мультичастинки.

У той час як мультичастинки можуть мати будь-яку форму і текстуру, перевага надається сферичним, з гладкою текстурою поверхні. Такі фізичні характеристики забезпечують покращені смакові властивості, полегшення ковтання та полегшення покриття, якщо потрібно.

Такі мультичастинки азитроміцину особливо придатні для прийому в одиничних дозах ліків, оскільки відносно велика кількість лікарської речовини може вивільнятися при контрольованій швидкості протягом тривалого періоду часу. Мультичастинки, що придатні для використання в даному винаході розкриті в [патенті США №6,068,859], включаючи мультичастинки, отримані методом екструзії/сферонізації, воскової грануляції, сушіння розпиленням, і нанесення покриття розпиленням.

Носій мультичастинок включає принаймні один фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, що функціонує як матриця для мультичастинки або контролює швидкість вивільнення азитроміцину з мультичастинки, або виконує обидві функції.

Усі посилання на вираз "кислотні та/або естерні замісники" означають тут замісники карбонової кислоти, сульфокислоти і фосфорної кислоти або замісники естерів карбонової кислоти, сульфонілових естерів або естерів фосфорної кислоти, відповідно. Як описано докладно нижче, азитроміцин може реагувати з замісниками кислоти або замісниками естеру на ексципієнті, щоб утворювати естери азитроміцину.

Азитроміцин може потенційно реагувати з носіями, і необов'язковими ексципієнтами, що мають кислотні групи або естерні групи, щоб утворювати естери азитроміцину. Носії й ексципієнти можуть бути охарактеризовані як такі, що мають "низьку реакційноздатність", "середню реакційноздатність" і "високу реакційноздатність" для утворення естерів азитроміцину.

Приклади носіїв з низькою реакційноздатністю і необов'язкових ексципієнтів з низькою реактивністю включають довголанцюгові спирти, такі як стеариловий спирт, цетиловий спирт і поліетиленгліколь; полоксаммери (блоксополімери етиленоксиду та пропіленоксиду, такі як полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 338 і полоксамер 407); етери, такі як алкілові етери поліоксиетилену; етер-заміщені целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза та етилцелюлоза; цукри, такі як глюкоза, сахароза, ксиліт, сорбіт та манніт; і солі, такі як хлорид натрію, хлорид калію, хлорид літію, хлорид кальцію, хлорид магнію, сульфат натрію, сульфат калію, карбонат натрію, сульфат магнію та фосфат калію.

Носії помірної реакційноздатності і необов'язкові ексципієнти часто містять кислотні або естерні замісники, але відносно небагато у порівнянні з молекулярною масою носія або необов'язкового ексципієнта. Приклади включають довголанцюгові естери жирних кислот, такі як гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, поліетоксильовані похідні касторової олії, гідровані рослинні олії,

UA 78793 C2

гліцерилдибегенат, і суміші моно-, ди- і триалкілгліцеридів; естери гліколів та жирних кислот, типу поліетиленгліколькстеарату та поліетиленгліколькдистеарату; полісорбати; та воски, такі як карнаубськийо віск та білий і жовтий бджолиний віск. Гліцерилбегенат, як визначено тут, включає гліцерилмонобегенат, гліцерилдибегенат, гліцерилтрибегенат, або суміш будь-яких двох або усіх трьох згаданих гліцерил моно-, ди- і трибегенатів.

Носії з високою реакційноздатністю і необов'язкові ексципієнти зазвичай мають декілька кислотних або естерних замісників, або низькі молекулярні маси. Приклади включають карбонові кислоти типу стеаринової кислоти, бензойної кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти та малеїнової кислоти; естери жирних кислот з короткими до середніх ланцюгами, такі як ізопропілпальмітат, ізопропілміристат, триетилцитрат, лецитин, триацетин і дибутилсебацинат; естер-заміщені целюлози, такі як ацетат целюлози, ацетатфталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетаттриметилат целлюлози і гідроксипропілметилцелюлози ацетатсукцинат; і поліметакрилати та поліакрилати з кислотними та естерними функціональними групами. Загалом, концентрація кислотних та естерних функціональни груп на носіях з високою реакційноздатністю та необов'язкових ексципієнтах є настільки високою, що, якщо такі носії та необов'язкові ексципієнти входять у безпосередній контакт із азитроміцином в композиції, створюється неприйнятно висока концентрація естерів азитроміцину в процесі одержання обробки або зберігання композиції. Таким чином, такі високореакційноздатні носії і необов'язкові ексципієнти переважно використовуються тільки в комбінації з носієм або необов'язковим ексципієнтом з більш низькою реакційноздатністю такім чином, щоб загальна кількість кислотних та естерних груп на носії й необов'язковому ексципієнті, використовуваних у мультичастинках, була низькою.

Для одержаня мультичастинок з прийнятною кількістю естерів азитроміцину (тобто менше ніж приблизно 1ваг.%), існує альтернативний взаємозв'язок між концентрацією кислотних та естерних замісників на носії та кристалічністю азитроміцину у мультичастинці. Чим більша кристалічність азитроміцину у мультичастинці, тим більший ступінь заміщення носія кислотними/естерними групами може бути отриманий в мультичастинці з прийнятними кількостями естерів азитроміцину. Це співвідношення може бути визначено кількісно наступним математичним рівнянням:

$$[A] \leq 0,04/(1-x) \quad (I)$$

де [A] означає сумарну концентрацію кислотних/естерних замісників на носії і необов'язкових ексципієнтах у мекв./г азитроміцину і є меншою або дорівнює 2мекв./г, і x означає вагову фракцію азитроміцину у композиції, що є кристалічною. Коли носій та необов'язкові ексципієнти включають більш, ніж один ексципієнт, значення [A] відноситься до загальної концентрації кислотних/естерних замісників на всіх ексципієнтах, що складають носії і необов'язкові ексципієнти, в одиницях мекв./г азитроміцину.

Для більш переважних мультичастинок, що мають менше ніж приблизно 0,5ваг.% естерів азитроміцину, азитроміцин, носій та необов'язкові ексципієнти будуть задовольняти наступному рівнянню:

$$[A] \leq 0,02/(1-x) \quad (II)$$

Для більш переважних мультичастинок, що мають менше ніж приблизно 0,2ваг.% естерів азитроміцину, азитроміцин, носій та необов'язкові ексципієнти будуть задовольняти наступному рівнянню:

$$[A] \leq 0,008/(1-x) \quad (III)$$

Для більш переважних мультичастинок, що мають менше ніж приблизно 0,1ваг.% естерів азитроміцину, азитроміцин, носій та необов'язкові ексципієнти будуть задовольняти наступному рівнянню:

$$[A] \leq 0,004/(1-x) \quad (IV)$$

З попередніх математичних рівнянь (I)-(IV) може бути визначена співвідношення між ступінню кислотного/естерного заміщення носіїв та необов'язкових ексципієнтів і кристалічністю азитроміцину у композиції.

Носії, використовувані в мультичастинках даного винаходу, будуть загалом складати від приблизно 10ваг.% до приблизно 95ваг.% від ваги мультичастинки, переважно від приблизно 20ваг.% до приблизно 90ваг.%, і більш переважно приблизно від 40ваг.% до приблизно 70ваг.%, від загальної маси мультичастинки.

Щоб мінімізувати можливість змін у фізичних властивостях мультичастинок з часом, особливо при зберіганні при підвищених температурах, носій переважно повинен бути твердим при температурі принаймні 40°С. Більш переважно, носій повинен бути твердим при температурі, принаймні, 50°С і навіть більш переважно, принаймні, при 60°С.

В одному з втілень носій утворює твердий розчин з одними або декількома необов'язковими ексципієнтами, це означає, що носій та один або декілька необов'язкових ексципієнтів утворюють єдину термодинамічну стійку фазу. У таких випадках ексципієнти, що не є твердими при температурі принаймні 40°С, можуть використовуватися за умови, що суміш носіїв/ексципієнтів є твердою при температурі принаймні 40°С. Це буде залежати від температури плавлення використовуваних ексципієнтів і відносної кількості носія, включеного в композицію.

В іншому втіленні, носій і один або декілька необов'язкових ексципієнтів не утворюють твердий розчин,

UA 78793 C2

тобто носій і один або декілька необов'язкових ексціпієнтів утворюють дві або декілька термодинамічних стабільних фаз. У таких випадках, суміш носіїв/ексціпієнтів може бути повністю розплавлена при температурах переробки, використовуваних для формування мультичастинок, або один матеріал може бути твердим, у той час як інший(і) - розплавлений(і), що приводить до утворення суспензії одної речовини в розплавленій суміші.

Коли носій та один або декілька необов'язкових ексціпієнтів не утворюють твердий розчин, але твердий розчин є бажаним, наприклад, для одержання конкретного профілю контрольованого вивільнення, в композицію може бути включений додатковий ексціпієнт, щоб отримати твердий розчин, який включає носій, один або декілька необов'язкових ексціпієнтів і додатковий ексціпієнт. Наприклад, може бути бажаним використовувати носій, який містить мікрокристалічний віск і полоксамер, для одержання мультичастинки з бажаним профілем вивільнення. У таких випадках твердий розчин не утворюється, частково через гідрофобність мікрокристалічного воску і гідрофільну природу полоксамеру. Включенням в композицію невеликої кількості третього ексціпієнту, такого як стеариловий спирт, можна отримани твердий розчин, що дає в результаті мультичастинки з бажаним профілем вивільнення.

Приклади носіїв, придатних для використання у мультичастинках даного винаходу, включають воски, типу синтетичного воску, мікрокристалічного воску, парафінового воску, карнаубського воску і бджолиного воску; гліцериди, такі як, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, поліетоксильовані похідні касторової олії, гідровані рослинні олії, гліцерилбегенати, гліцерилтристеарат, гліцерилтрипальмітат; довголанцюгові спирти, такі як, стеариловий спирт, цетиловий спирт і поліетиленгліколь; та їх суміші.

Переважно, носій включає гліцерид, що має принаймні один алкілатний замісник з 16 або більшою кількістю атомів вуглецю. Більш переважно, носій включає гліцерилбегенат. У альтернативному втіленні мультичастинки знаходяться у формі недезінтегрованої матриці. Під терміном "недезінтегрована матриця" розуміють, що принаймні частина носія не розчиняється або розпадається після введення мультичастинок до водних середовища використання. У таких випадках, азитроміцин і необов'язково частину одного або декількох носіїв, наприклад, підсилювача розчинника, видаляють з мультичастинок шляхом розчинення. Принаймні частина носія не розчиняється або не розпадається і виділяється, коли використовують in vivo середовище, або лишається суспендованою у дослідному розчині, коли використовується in vitro середовище. У цьому аспекті, переважним є коли принаймні частина носія має низьку розчинність у водному середовищі використання. Переважно, розчинність принаймні частини носія у водному середовищі складає менше ніж приблизно 1мг/мл, більш переважно, менше ніж приблизно 0,1мг/мл, і найбільш переважно, менше ніж приблизно 0,01мг/мл. Приклади придатних носіїв з низькою розчинністю включають воски, типу синтетичного воску, мікрокристалічного воску, парафінового воску, карнаубського воску та бджолиного воску; гліцериди, такі як гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, гліцерилбегенати, гліцерилтристеарат, гліцерилтрипальмітат; та їх суміші.

У переважному втіленні представленого винаходу мультичастинки азитроміцину згідно з даним винаходом включають азитроміцин, носій і підсилювач розчинення. Носій і підсилювач розчинення діють як матриця для мультичастинки або регулюють швидкість вивільнення азитроміцину з мультичастинки, або те й інше. Термін "підсилювач розчинення" означає ексціпієнт, який при введенні до складу мультичастинки забезпечує більшу швидкість вивільнення азитроміцину, ніж та, що забезпечується контрольною мультичастинкою, яка містить ту ж саму кількість азитроміцину без підсилювача розчинення. Узагалі, швидкість вивільнення азитроміцину з мультичастинки збільшується зі збільшенням кількості підсилювача розчинення. Такі агенти загалом мають високу розчинність у воді і часто являють собою поверхнево-активні речовини або змочувальні агенти, що можуть підсилювати солюбілізацію інших ексціпієнтів у композиції. Як правило, ваговий відсоток розчинення підсилювача, присутнього в мультичастинці. є меншим ніж ваговий відсоток носія, присутнього в мультичастинці.

Мультичастинки представленого винаходу включають від приблизно 20 до приблизно 75ваг.% азитроміцину, від приблизно 25 до приблизно 80ваг.% носія та від приблизно 0,1 до приблизно 30ваг.% підсилювача розчинення від загальної маси мультичастинки. У переважному втіленні мультичастинка містить від 35 до 55ваг.% азитроміцину, від 40 до 65ваг.% носія і від 1 до 15ваг.% підсилювача розчинення.

Приклади придатних підсилювачів розчинення включають, але не обмежуються ними, спирти, такі як стеариловий спирт, цетиловий спирт і поліетиленгліколь; поверхнево-активні речовини, такі як полоксамери (поліоксиетиленполіоксипропіленові сополімери, у тому числі, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 338 і полоксамер 407), докусатні солі, алкілові етери поліоксиетилену, поліоксиетиленові похідні касторової олії, поліоксиетиленсорбітанові естери жирних кислот, сорбітанові естери, алкілсульфати (такі як, натрію лаурилсульфат), полісорбати і алкілові естери поліоксиетилену; етерзаміщені целюлози, такі як гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцеллюлоза; цукри, такі як глюкоза, сахароза, ксиліт, сорбіт і мальтит; солі, такі як хлорид натрію, хлорид калію, хлорид літію, хлорид кальцію, хлорид магнію, натрію, сульфат калію, карбонат натрію, сульфат магнію і фосфат калію; амінокислоти, такі як аланін і гліцин; та їх суміші. Переважно, підсилювач розчинення містить поверхнево-активну речовину.

Більш переважно, підсилювач розчинення містить полоксамер. Полоксамери - ряд близько зв'язаних блоксополімерів етиленоксиду та пропіленоксиду, котрі не мають кислотних або естерних замісників. У цьому випадку в мультичастинковій композиції можуть використовуватися великі кількості полоксамерів, такі як 30ваг.%, й все одно досягається задане значення, менше, ніж приблизно 0,13мекв./rg азитроміцину. Навіть ще більш переважно, полоксамером є полоксамер 407, що описаний тут у прикладах.

У цьому втіленні, коли мультичастинки додатково містять підсилювач розчинення, перевага надається носіям, вибраним із групи, що складається з восків, типу синтетичного воску, мікрокристалічного воску, парафіну, карнаубського воску і бджолиного воску; гліцеридів, таких як гліцерилмоноолеат,

UA 78793 C2
UA 78793 C2

гліцерилмоностеарат, гліцерилпальмітостеарат, поліетоксильованих похідних касторової олії, гідрованих рослинних олій, гліцерилмоно-, ди- або трибегенатів, гліцерилтристеаратів, гліцерилтрипальмітаітв та їх сумішей.

Було виявлено, що азитроміцин, присутній у мультичастинках, є особливо хімічно активним по відношенню до підсилювачів розчинення. В результаті чого, концентрація кислотних та естерних замісників на підсилювачі розчинення повинна зберігатися низькою, щоб утворення естерів азитроміцину залишилось на прийнятно низьких рівнях.

С точки зору реакційноздатності для утворення естерів азитроміцину підсилювачі розчинення переважно мають концентрацію кислотних/естерних замісників менше, ніж приблизно 0,13мекв./г азитроміцину, присутнього у композиції. Переважно, підсилювач розчинення маь концентрацію кислотних/естерних замісників менше, ніж приблизно 0,10мекв./г азитроміцину, більш переважно, менше, ніж приблизно 0,02мекв./г азитроміцину, ще більш переважно, менше, ніж приблизно 0,01мекв./г, і найбільш переважно, менше, ніж приблизно 0,002мекв./г.

На додаток до низької концентрації кислотних/естерних замісників підсилювачі розчинення загалом повинні бути гідрофільними, так щоб швидкість вивільнення азитроміцину з мультичастинки збільшувалась зі збільшенням концентрації підсилювача розчинення в мультичастинках.

Подальший опис придатних підсилювачів розчинення і вибору відповідних ексціпієнтів для мультичастинок азитроміцину розкрито в заявці на [патент США №60/527,319 ("Контрольоване вивільнення мультичастинок, одержаних з підсилювачами розчинення", справа патетного повіреного №PC25016), поданій одночасно з цією].

У більш переважному втіленні мультичастинки згідно з даними винаходом включають (a) азитроміцин; (b) гліцеридний носій, що має принаймні один алкілатний замісник з 16 або більше атомами вуглецю; і (c) полоксамерний підсилювач розчинення. Вибір цих конкретних носіїв дозволяє точно контролювати швидкість вивільнення азитроміцину в широкому інтервалі швидкостей вивільнення. Незначні зміни у відносних кількостях гліцеридного носія та полоксамеру приводять до значних змін у швидкості вивільнення лікарської речовини. Це дозволяє точно контролювати швидкість вивільнення лікарської речовини з мультичастинки шляхом вибору належного співвідношення лікарської речовини, гліцеридного носія і полоксамеру. Ці речовини мають подальшу перевагу при вивільнення майже всіх лікарських речовин з мультичастинки. Такі мультичастинки розкриті більш детально в заявці на [патент США №660/527,329 ("Мультичастинкові кристалічні композиції лікарської речовини з контрольованим вивільненням", справа патетного повіреного №PC25020), поданій одночасно з цією].

В мультичастинки азитроміцину можуть також бути включені додаткові необов'язкові ексціпієнти. Наприклад, також можуть бути включені у носій агенти, що інгібують або затримують вивільнення азитроміцину з мультичастинки. Такі агенти, що інгібують розчинення, загалом є гідрофобними. Приклади агентів, що інгібують розчинення, включають вуглеводневі воски, такі як: мікрокристалічний та парафіновий воски.

Іншим корисним класом ексціпієнтів є речовини, що застосовуються для коригування в'язкості розплавленої сировини, використовуваної для формування мультичастинок, наприклад, через процес розплавлення - замороження. Такі ексціпієнти для коригування в'язкості будуть загалом складати від 0 до 25ваг.% мультичастинки, відносно повної маси мультичастинки. В'язкість розплавленої сировини є ключовою перемінною в одержанні мультичастинок з вузьким розподілом частинок за розміром. Наприклад, при використанні розпилювача з диском, що обертається, в'язкість розплавленої суміші переважно повинна бути принаймні приблизно 1 сантипуаз (сп) і менше, ніж приблизно 10000сп, більш переважно, принаймні 50сп і менше, ніж приблизно 1000сп. Якщо розплавлена суміш має в'язкість поза цими переважними межами, може додаватися носій коректування в'язкості, щоб одержати розплавлену суміш у межах переважного інтервалу в'язкості. Приклади ексціпієнтів, що знижують в'язкість, включають стеариловий спирт, цетиловий спирт, низькомолекулярний поліетиленгліколь (наприклад, менше ніж приблизно 1000 дальтонів), ізопропіловий спирт і воду. Приклади ексціпієнтів, що підвищують в'язкість, включають мікрокристалічний віск, парафін, синтетичний віск, високомолекулярні поліетиленгліколі (наприклад, більше ніж приблизно 5000 дальтонів), етилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, діоксид кремнію, мікрокристалічну целюлозу, силікат магнію, цукри і солі.

Для зниження статичного заряду в мультичастинках можуть додаватися інші ексціпієнти; приклади таких антистатичних засобів включають тальк і діоксид кремнію. Можуть також додаватися ароматизатори, барвники та інші ексціпієнти в їх звичайних кількостях для їх звичайних цілей.

Крім мультичастинок і лужного агенту, дозована форма азитроміцину даного винаходу може додатково містити один або більше додаткових ексціпієнтів.

Наприклад, в дозовані форми можуть включатися поверхнево-активні речовини. Приклади придатних поверхнево-активних речовин включають жирну кислоту й алкілсульфонати; комерційні поверхнево-активні речовини, такі як бензалконійхлорид (HYAMINE ® 1622, від Lonza, Inc., Fairlawn, Нью-Джерсі); діоктилнатрійсульфосукцинат (DOCUSATE SODIUM™, від Mallinckrodt Specialty Chemicals, St. Louis, Miccypi); поліоксиетиленсорбітанові естери жирних кислот (TWEEN®, від ICI Americas Inc., WilmingAton, Delaware; LIPOSORB® P-20, від Lipochem Inc., Patterson Нью-Джерсі; CAPMUL® POE-0, від Abitec Corp., Janesville, Wisconsin); і природні поверхнево-активні речовини, такі як натрітаурохолінова кислота, 1-пальмітоїл-2-олеїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін, лецитин та інші фосфоліпіди і моно- та дигліцериди. Такі речовини переважно можуть використовуватися для підвищення швидкості, з якою мультичастинки розосереджуються при потраплянні в середовище використання.

Звичайні матричні речовини, наповнювачі, розбавники, змащувачі, консерванти, загущувачі, агенти проти злипання, дезінтегранти або зв'язуючі речовини можуть також бути включені у дозовану форму.

Приклади матричних матеріалів, наповнювачів або розбавників включають лактозу, маніт, ксиліт,

UA 78793 C2

мікрокристалічну целюлозу, двоосновний фосфат кальцію і крохмаль.

Приклади дезінтегрантів включають натрійкрохмальгліколят, альгінат натрію, натрійкарбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, кроскармелозу натрію і поперечнозшиті форми полівінілпіролідону, також відомі як кросповідон.

Приклади зв'язувальних речовин включають метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль і смоли типу гуарової смоли, і трагакант.

Приклади змащувачів включають стеарат магнію, стеарат кальцію і стеаринову кислоту.

Приклади консервантів включають сульфіти (антиоксиданти), бензалконійхлорид, метилпарабен, пропілпарабен, бензиловий спирт і бензоат натрію.

Приклади суспендувальних агентів або загущувачів включають ксантанову смолу, крохмаль, гуарову смолу, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, поліакрилову кислоту, силікагель, силікат алюмінію, силікат магнію і діоксид титану.

Приклади антизлипальних агентів або наповнювачів включають колоїдний оксид кремнію і лактозу.

У композиціях даного винаходу можуть використовуватися інші звичайні ексципієнти, включаючи ті ексципієнти, що відомі в галузі. Загалом, ексципієнти, такі як барвники, змащувачі, ароматизатори і т.д. можуть використовуватися для загальноприйнятих цілей і в звичайних кількостях без несприятливо впливу на властивості композицій.

В одному з втілень дозована форма знаходиться у формі таблетки. Термін "таблетка" призначений, щоб охопити пресовані таблетки, покриті оболонкою таблетки й інші форми, відомі в даній галузі. [Див. наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е видання 1990)]. При попаданні в середовище використання таблетка швидко розпадається, дозволяючи мультичастинкам розосередитись в середовищі використання.

В одному з втілень таблетка включає мультичастинки, що змішують зі зв'язувальними речовинами, дезінтегрантами або іншими ексципієнтами, відомими в галузі, і потім формують в таблетки, використовуючи силу стискання. Приклади зв'язувальних речовин включають мікрокристалічну целюлозу, крохмаль, желатин, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і цукри, такі як сахароза, глюкоза, декстроза і лактоза. Приклади дезінтегрантів включають натрійкрохмальгліколят, кроскармелоза натрію, кросповідон і натрійкарбоксиметилцелюлоза. Таблетка може також включати агент шипучості (кислотно-основні комбінації), який утворює вуглекислий газ при вживанні. Утворюваний вуглекислий газ допомагає таблетці розпадатися. Інші ексципієнти, типу вищезгаданих, можуть також бути включені в таблетку.

Мультичастинки, зв'язувальні речовини та інші ексципієнти, використовувані в таблетці, можуть бути спочатку сформовані в гранули до формування таблетки. Процеси вологої або сухої грануляції, добре відомі в галузі, можуть застосовуватися, якщо процес грануляції не змінює профіль вивільнення мультичастинок. Альтернативно, матеріали можуть бути сформовані в таблетку безпосереднім пресуванням.

Сила компресії, що використовуються для формування таблеток, повинна бути достатньо великою для того, щоб забезпечити таблетку високою міцністю, але не занадто великою, щоб не зашкодити мультичастинкам, що містяться в таблетці. Загалом, бажаною є сила компресії, що застосовується до таблеток, від приблизно 3 до приблизно 10кПа.

Альтернативно, таблетки, типу таблеток з багатошаровим і осмотичним покриттям, можуть також бути зроблені з використанням некомпресійного процесу. В одному з втілень таблетку формують способом ліофілізації. У цьому процесі мультичастинки змішують з водним розчином або пастою з водорозчинних ексципієнтів і поміщають у форму. Потім воду видаляють ліофілізацією, що приводить до отримання пористих, швидко розчинних таблеток, що містять мультичастинки. Приклади водорозчинних ексципієнтів, використовуваних у таких таблетках, включають желатин, декстран, декстрин, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, трексалозу, ксиліт, сорбіт і манніт.

В іншому втіленні, дозована форма знаходиться у формі капсули, добре відомої в галузі. [Див. Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е видання 1990)]. Термін "капсула" охоплює тверді дозовані форми, у яких мультичастинки і необов'язкові ексципієнти знаходяться або у твердому, або у м'якому розчинному контейнері або оболонці. При потраплянні в середовище використання оболонка розчиняється або розпадається, вивільняючи вміст капсули до середовища використання. Тверда желатинова капсула, що зазвичай зроблена з желатину, складається з двох частин, одна з яких насаджена на іншу. Капсули виготовляють, змішуючи спочатку мультичастинки та необов'язкові ексципієнти, типу вищезгаданих. Інгредієнти можуть бути сформовані в гранули з використанням способу вологого або сухого гранулювання для покращення руху речовин, що заповнюють капсулу. Капсули заповнюють шляхом введення речовин у більш довгий кінець або корпус капсули і потім закривають кришкою. Для м'яких желатинових капсул заповнювальні речовини може спочатку суспендуватися в маслі або рідині перед наповненням капсули.

Дозована форма може також бути у формі пігулок. Термін "пігулка" охоплює маленькі, круглі тверді дозовані форми, які включають мультичастинки, змішані зі зв'язувальною речовиною та іншими ексципієнтами, як описано вище. При потраплянні в середовище використання пігулка швидко розпадається, дозволяючи мультичастинкам розосередитись у середовищі використання.

В іншому втіленні мультичастинкова дозована форма знаходиться у формі порошку або гранул, що включають мультичастинки та інші ексципієнти, як описано вище, що потім суспендуються у рідкому носії, включаючи водний розчинник, перед дозуванням. Такі дозовані форми можуть бути одержані декількома способами. В одному способі порошок поміщають у контейнер, до якого додають певну кількість рідини, такої як вода. Контейнер потім змішують, перемішують або струшують, щоб розчинити дозовану форму у воді. В іншому способі мультичастинки та дозовані носієві ексципієнти розподіляють на два або більше окремих пакета.

UA 78793 C2

Дозовані носієві ексципієнти спочатку розчиняють або сусчпендують у рідині, такій як вода, а потім мультичастинки додають до розчину рідкого носія. Альтернативно, спочатку до контейнера можуть додаватись дозовані носієві ексципієнти та мультичастинки у двох або більше індивідуальних пакетах, потім додається вода, і вміст контейнерів змішують або перемішують з утворенням суспензії.

Вода є прикладом рідини, що може використовуватися для утворення дозованої форми згідно з винаходом. Також можуть використовуватися інші рідини, і вони входять в об'єм винаходу. Приклади придатних рідин включають напої, типу кави, чаю, молока і різних соків. Також включають воду, змішану з іншими ексципієнтами, що допомагають утворювати доховані форми, у тому числі з поверхнево-активними речовинами, загущувачами, суспендувальними агентами і т.п.

Мультичастинкова дозована форма може також бути у формі соломинки або іншого пристрою, що дозволяє пацієнтові потягувати воду або іншу рідину через пристрій, призначений для змішування рідини з порошковою або гранульованою дозованою формою, що міститься в пристрої.

Мультичастинкова дозована форма може також бути у формі пасти, кашиці або суспензії.

В одному з втілень мультичастинкова дозована форма включає мультичастинки азитроміцину, підлужувальний агент й один або декілька необов'язкових ексципієнтів, вибраних з підсолоджувачів, антизлипальних агентів, агентів підвищення в'язкості і ароматизаторів. Переважно, мультичастинкова дозована форма додатково включає підсолоджувач, антизлипальний агент, агент підвищення в'язкості і ароматизатор.

У більш переважному втіленні даного винаходу мультичастинки азитроміцину вживаються з лужним агентом TSP. Кількість TSP складає переважно принаймні приблизно 200мг. Більш переважно інтервал кількості TSP коливається від приблизно 300мг до приблизно 400мг. В іншому втіленні даного винаходу як лужні агенти використовуються TSP і гідроксид магнію. Кількість використовуваного гідроксиду магнію складає принаймні приблизно 100мг і, переважно, від приблизно 200мг до приблизно 300мг.

В подальшому переважному втіленні дозована форма азитроміцину містить мультичастинки азитроміцину у кількості від приблизно 45 до приблизно 55ваг.% азитроміцину, від приблизно 43 до приблизно 50ваг.% гліцерилбегенату і від приблизно 2 до приблизно 5ваг.% полоксамеру, а також лужний агент, що містить від приблизно 300 до приблизно 400мг TSP і від приблизно 200 до приблизно 300мг гідроксиду магнію.

В ще більш переважному втіленні дозована форма азитроміцину включає мультичастинки азитроміцину, що містять приблизно 50ваг.% азитроміцину дигідрату, від приблизно 46 до приблизно 48ваг.% Compritol® 888 ATO, і від приблизно 2 до приблизно 4ваг.% Полоксамеру 407, і включають підлужувальний агент від приблизно 300 до приблизно 400мг TSP і від приблизно 200 до приблизно 300мг гідроксиду магнію. Більш переважно, згадана дозована форма включає приблизно 47ваг.% Compritol® 888 ATO і приблизно 3ваг.% Полоксамеру 407. Compritol® 888 ATO і Полоксамер 407 далі описані нижче в ілюстративних прикладах

Мультичастинки представленого винаходу можуть бути одержані будь-яким відомим способом, що приводить до утворення частинок, які містять азитроміцин і носій, з бажаним розміром і характеристиками швидкості вивільнення азитроміцину. Найбільш поширені способи формування таких мультичастинок включають термічні процеси, такі як твердіння розплаву та розпилених частинок; процеси на основі рідин, такі як, екструзійна сферонізація, волога грануляція, нанесення покриття розпиленням, і сушіння розпиленням; і інші процеси грануляції, такі як, суха грануляція і грануляції з розплаву.

Мультичастинки загалом мають середній діаметр менше ніж приблизно 5000мкм, переважно, менше ніж 3000мкм, і найбільше переважно менше, ніж приблизно 1000мкм. У переважному втіленні середній діаметр мультичастинок становить від приблизно 40 до приблизно 3000мкм, переважно, від приблизно 50 до приблизно 1000мкм, і найбільше переважно від приблизно 100 до приблизно 300мкм. Необхідно відзначити, що діаметр мультичастинок може використовуватися для коригування швидкості вивільнення азитроміцину з мультичастинок. Загалом, чим менший діаметр мультичастинок, тим більшою буде швидкість вивільнення азитроміцину з конкретної мультичастинкової композиції. Це відбувається внаслідок того, що повна площа поверхні, що знаходиться в контакті з середовищем розчинення, збільшується зі зменшенням діаметру мультичастинок. Таким чином, регулювання середнього діаметру мультичастинок може використовуватися для коригування профілю вивільнення азитроміцину.

Мультичастинки можуть бути одержані процесом твердіння з розплаву, що включає такі етапи (a) утворення розплавленої суміші, що містить азитроміцин і фармацевтично прийнятний носій; (b) подачу розплавленої суміші з етапу (a) до засобів розпилення для формування краплинок з розплавленої суміші; і (c) двердіння краплинок з етапу (b) з утворенням мультичастинок.

При використанні термічних процесів, таких як твердіння з розплаву, для утворення мультичастинок згідно з даним винаходом теплопередачу до азитроміцину мінімізують, щоб запобігти тепловому руйнуванню азитроміцину протягом процесу. Також бажано, щоб носій мав температуру плавлення, нижчу за температуру плавлення азитроміцину. Наприклад, азитроміцину дигідрат має температуру плавлення від 113 °C до 115°C. Таким чином, коли азитроміцину дигідрат використовується в мультичастинках даного винаходу, бажано, щоб носій мав температуру плавлення меншу, ніж 113 °C. В даному контексті термін "температура плавлення носія" або "Тпл." означає температуру, при якій носій, що містить лікарську речовину, та будь-які необов'язкові ексципієнти, присутні в мультичастинці, переходить з кристалічного до рідкого стану. Коли носій не є кристалічним, "температура плавлення носія" означає температуру, при якій носій стає рідиною в тому плані, що він до деякої міри буде текти, коли його піддають дії однієї або декількох сил, таких як тиск, зсув і відцентрова сила, подібно до кристалічного матеріалу в рідкому стані.

Азитроміцин у розплавленій суміші може розчинятися у розплавленій суміші, може бути у вигляді суспензії кристалічного азитроміцину, розподіленої в розплавленій суміші, або будь-якою комбінацією таких станів або

UA 78793 C2

проміжних станів. Переважно, розплавлена суміш містить гомогенну суспензію кристалічного азитроміцину у розплавленому носії, де фракція азитроміцину, що плавиться або розчиняється в розплавленому носії, зберігається відносно низькою. Переважно, меншою, ніж приблизно 30ваг.% від загальної кількості азитроміцину плавиться або розчиняється в розплавленому носії. Бажано, щоб азитроміцин був у вигляді кристалічного дигідрату.

Таким чином, під терміном "розплавлена суміш" розуміють, що суміш азитроміцину та носія нагрівають до температури, достатньої для того, щоб суміш стала достатньо рідкою, щоб з суміші можна було сформувати краплинки або порошинки. Розпилення розплавленої суміші може бути здійснено з використанням будь-яких методів розпилення, описаних нижче. Загалом, суміш розплавляється у тому сенсі, що вона буде текти, коли її піддають дії однієї або декількох сил, таких як тиск, зсув і відцентрова сила, така як сила, що виникає у відцентровому розпилювачі або розпилювачі з диском, що обертається. Таким чином, суміш азитроміцин/носій можна розглядати як "розплавлену", коли будь-яка частина носія та азитроміцину стане рідкою, за умови, що суміш у цілому, є достатньо рідкою, щоб її можна було розпилювати. Загалом, суміш є достатньо рідкою для розпилення, коли в'язкість розплавленої суміші є меншою, ніж приблизно 20000сп, бажано, менше, ніж приблизно 15000сп, більш бажано, менше, ніж приблизно 10000сп. Часто, суміш стає розплавленою, коли її нагрівають вище температури плавлення одного або декількох компонентів носія у випадках, коли носій є достатньо кристалічним, щоб мати відносно чітку температуру плавлення; або, коли компоненти носія є аморфними, вище температури розм'якшення одного або декількох компонентів носія. Таким чином, розплавлена суміш часто являє собою суспензію твердих часток у рідкій матриці. В одному з переважних втілень, розплавлена суміш містить суміш суттєво кристалічних частинок азитроміцину, суспендованих у носії, що є по суті рідким. У таких випадках, частина азитроміцину може бути розчинена в рідкому носії, а частина носія може залишитися твердою.

Хоча термін "розплав" стосується перетворення кристалічного матеріалу з його кристалічного до його рідкого стану, що відбувається в його точці плавлення, і термін "розплавлений" стосується кристалічного матеріалу в його рідкому стані, використані тут, терміни стосуються більш широких понять, стосовно терміну "розплав", який стосується нагрівання будь-якого матеріалу або суміші матеріалів до того моменту, коли він стає рідиною, тобто його можна накачати або розпилити способом, подібним до кристалічного матеріалу в рідкому стані. Аналогічно "розплавлений" стосується будь-якого матеріалу або суміші матеріалів, що знаходяться в такому рідкому стані.

Фактично, для одержання розплавленої суміші може використовуватися будь-який процес. Один з методів передбачає плавлення носія у резервуарі, додавання азитроміцину до розплавленого носія і потім змішування суміші для забезпечення рівномірного розподілення азитроміцин в ній. Альтернативно, як азитроміцин, так і носій можна додавати до резервуара і потім суміш нагрівати та змішувати, щоб утворити розплавленау суміш. Коли носій містить більше, ніж одну речовину, розплавлена суміш може бути одержана з використанням двох резервуарів, розплавляючи перший носій в одному резервуарі, а другий - в іншому. Азитроміцин додають до одного з цих резервуарів і змішують, як описано вище. В іншому способі може використовуватися резервуар з системою постійного перемішування, де азитроміцин і носій безперервно додаються до нагрітого резервуара, обладнаного засобами для постійного змішування, у той час як розплавлена суміш безперервно видаляється з резервуара.

Розплавлена суміш може також бути утворена з використанням безперервного подрібнювача, типу Dyno® Mill. Азитроміцин і носій зазаичай подаються у твердій формі до безперервного подрібнювача, безпосередньо до дробильної камери, що містить засоби розмелювання, такі як скляні кульки з діаметром від 0,25 до 5мм. Дробильна камера обладнана кожухом так, що нагрівальна або охолоджуюча рідина може циркулювати навколо камери для регулювання її температури. Розплавлена суміш формується в дробильній камері і виходить з відсіку через сепаратор, щоб відокремити засоби розмелювання.

Особливо переважним способом формування розплавленої суміші є спосіб із застосуванням екструдера. Під терміном "екструдер" розуміється пристрій або декілька пристроїв, що утворюють розплавлений екструдат нагріванням та/або силою зсуву, та/або утворюють рівномірно змішаний екструдат з твердої та/або рідкої (наприклад розплавленої) сировини. Такі пристрої включають, але не обмежуються ними, екструдери з одним шнеком; екструдери з двома шнеками, у тому числі ті, в яких шнеки обертаються в одному напрямку, в протилежному напрямку, взаємозамінювані екструдери та невзаємозамінювані екструдери; екструдери з багатьма шнеками, плунжерні екструдери, що складаються з нагрітого циліндра і поршня для екструдування розплавленої суміші; екструдери з зубчастим насосом, що складаються з нагрітого зубчастого насоса, зазвичай з лічильником обертів, що одночасно нагріває і качає розплавлену сировину; і конвеєрні екструдери. Конвеєрні екструдери включають конвеєрні засоби для транспортування твердої та/або порошкової сировини, такі як шнекові конвеєри або пневматичні конвеєри і помпи. Принаймні частина конвеєрних засобів нагрівають до достатньо високої температури, щоб отримати розплавлену суміш. Розплавлена суміш може бути довільно спрямована в резервуар накопичення, перед її спрямуванням до помпи, що направляє розплавлену суміш до форсунки. Необов'язково, перед або після помпи може використовуватись сполучений змішувач для того, щоб забезпечити гомогенність розплавленої суміші. У кожнім з цих екструдерів розплавлену суміш перемішується, щоб утворити рівномірно перемішаний екструдат. Таке змішування може бути здійснено за допомогою різних механічних та технологічних засобів, включаючи змішувальні елементи, перемішувальні елементи та зсувне змішування за допомогою протитоку. Таким чином, у таких пристроях композиція подається до екструдера, що утворює розплавлену суміш, яка спрямовується до форсунки.

Як тільки суміш розплавляється, її спрямовують до форсунки, що розпилює розплавлену суміш на маленькі

UA 78793 C2

краплинки. Фактично може використовуватися будь-який метод, щоб спрямувати розплавлену суміш до форсунки, включаючи використання помп і різних типів пневматичних пристроїв, таких як герметичні судини або поршневі резервуари. Коли екструдер використовується для формування розплавленої суміші, сам екструдер може використовуватися для доставки розплавленої суміші до форсунки. Як правило, розплавлена суміш в процесі доставки до форсунки підтримується при підвищеній температурі для того, щоб запобігти твердінню суміші і зберегти течіння розплавленої суміші.

Загалом, розпилення відбувається одним або декількома способами, у тому числі (1) "тиском" або однопотоковою форсункою; (2) двопотоковою форсункою; (3) відцентровими або дисковими форсунками; (4) ультразвуковими форсунками; і (5) механічними вібруючими форсунками. Детальні описи процесів розпилення, включаючи, використання дискових форсунок для одержання часток певних розмірів, можуть бути знайдені в [Lefebvre, Atomization and Sprays (1989) або в Perry's Chemical Engineers' Handbook (7-ий випуск 1997)].

Як тільки розплавлену суміш розпилено, краплинки застигають, зазвичай контактуючи з газом або рідиною при температурі, нижчій за температуру твердіння краплинок. Як правило, бажано, щоб краплинки застигали за час, менший, ніж приблизно 60 секунд, бажано, менше, ніж приблизно за 10 секунд, більш бажано, менше, ніж приблизно за 1 секунду. Часто, застигання при температурі навколишнього середовища призводить до досить швидкого твердіння краплинок, щоб уникнути надмірного утворення естерів азитроміцину. Однак, процес застигання часто відбувається в замкнутому просторі, щоб спростити збирання мультичастинок. У таких випадках, температура середовища застигання (або газ, або рідина) буде збільшуватись через якийсь час, оскільки краплинки вносяться в замкнутий простір, що приводить до можливого утворення естерів азитроміцину. Таким чином, щоб підтримати температуру застигання, в замкнутому просторі часто циркулюють охолоджувальний газ або рідину. Якщо використовуваний носій в значній мірі реагує з азитроміцином і час, протягом якого азитроміцин піддається дії розплавленого носія, має бути обмежений, охолоджувальні газ або рідина можуть бути охолоджені до температури, нижче температури навколишнього середовища, у такий спосіб забезпечуючи утворення естерів азитроміцину в прийнятних межах.

Придатні термічні процеси розкриті докладно в заявці на [патент США (справа патентного повіреного №PC25015) під назвою "Поліпшені мультичастинкові дозовані форми азитроміцину, утворені методом плавлення - застигання" та в заявці на патент США (справа патентного повіреного №PC25122, під назвою "Екструзійний спосіб формування хімічно стабільних мультичастинок", поданих одночасно з цією заявкою].

Мультичастинки можуть також бути одержані на основі рідинних процесів, що включають такі етапи (a) формування суміші, яка містить азитроміцин, фармацевтично прийнятний носій і рідину; (b) формування частинок із від суміші стадії (a); і (c) видалення істотної частини рідини з частинок стадії (b) для формування мультичастинок. Переважно, стадія (b) являє собою спосіб, вибраний з (i) розпилення суміші, (ii) покриття сумішшю основного ядра, (iii) вологої грануляції суміші і (iv) екструдування суміші у тверду масу з наступною сферонізацією або перемеленням маси.

Переважно, рідина має температуру кипіння меншу, ніж приблизно 150 ^{9}C. Приклади рідин, придатних для формування мультичастинок, використовуваних в процесах із застосуванням рідин, включають воду; спирти, такі як метанол, етанол, різні ізомери пропанолу і різні ізомери бутанолу; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон і метилізобутилкетон; вуглеводні, такі як пентан, гексан, гептан, циклогексан, метилциклогексан, октан і мінеральні масла; етери, такі як метил-трет-бутиловий етер, етиловий етер і моноетиловий етер етиленгліколю; хлоровані вуглеводні, такі як хлороформ, метилендихлорид і етиленхлорид; тетрагідрофуран; диметилсульфоксид; N-метилпіролідинон; N,N-диметилацетамід; ацетонітрил; і їх суміші.

В одному з втілень частинки утворюють розпиленням суміші, використовуючи відповідну форсунку, щоб формувати маленькі краплинки із суміші, що розпилюється в сушильну камеру, де відбувається випарювання рідини з утворенням твердих, переважно сферичних частинок. Випарювання рідини загалом забезпечується підтриманням парціального тиску рідини в сушильній камері, значно нижчого від тиску пари рідини в температурі частинок. Це забезпечується (1) підтриманням тиску в сушильній камері при частковому вакуумі (наприклад, від 0,01 до 0,5атм); або (2) змішуванням краплинок з теплим сушильним газом; або (3) як (1), так і (2). Процеси сушіння розпиленням і устаткування для сушіння розпиленням описані взагалі в [Perry's Chemical Engineers' Handbook, сторінки від 20-54 до 20-57 (6-ий випуск 1984)].

В іншому втіленні частинки утворюють нанесенням рідкої суміші на ядра. Ядра можуть бути зроблені з будь-якого придатного матеріалу, такого як крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, цукри або віск, будь-яким відомим методом, таким як охолодження з розплаву або застигання при розпилюванні, екструзія/сферонізація, грануляція, сушіння розпиленням і т.п.

Рідка суміш може напилюватися на такі ядра з використанням устаткування для нанесення покрить, відомого у фармацевтичній галузі, такого як змащувальні установки для нанесення покрить (наприклад, Hi-Coater від Freund Corp. Токіо, Японія, Accela-Cota від Manesty Ліверпуль, Великобританія), установки для нанесення покрить в киплячому шарі (наприклад, Wurster установки для нанесення покрить або установки для нанесення покрить з розпилювачем від Glatt Air Technologies, Inc., Ramsey, Нью-Джерсі та від Niro Pharma Systems, Bubendorf, Швейцарія) і обертальні гранулятори (наприклад, CF-Гранулятор, від Freund Corp.).

В іншому втіленні рідка суміш може піддаватися вологій грануляції з утворенням частинок. Грануляція - процес, яким відносно дрібні частинки перетворюються у великі гранульовані частинки, часто за допомогою носія, також відомого як зв'язувальна речовина у фармацевтичній галузі. У вологій грануляції рідину використовують для посилення міжмолекулярних сил між частинками, що веде до підвищення цілісності гранул, згадуваної як "міцність" гранули. Часто, міцність гранули визначається за кількістю рідини, присутньої у проміжних просторах між частинками протягом процесу грануляції. В цьому випадку важливо, щоб рідина

UA 78793 C2

змочувала частинки, в ідеалі з кутом змочування, що дорівнює нулю. Оскільки великий відсоток гранульованих частинок складає дуже гідрофільні кристали азитроміцину, рідина повинна бути досить гідрофільною, щоб відповідати цьому критерію. Таким чином, ефективні рідини для вологої грануляції мають тенденцію також бути гідрофільними. Приклади рідин, що, як було встановлено, є ефективними рідинами для вологої грануляції, включають воду, етиловий спирт, ізопропіловий спирт і ацетон. Переважно, рідиною для вологої грануляції є вода з pH 7 або вище.

Можуть використовуватися кілька типів процесів для вологої грануляції для формування азитроміцин-містких мультичастинок. Приклади включають грануляцію в киплячому шарі, обертальну грануляцію і змішувачі з високим зсувом. В процесі грануляції в киплячому шарі використовують повітря для перемішування або "псевдозрідження" частинок азитроміцину або носія у камері псевдозрідження. Рідина потім розпилюється в цей киплячий шар, утворюючи гранули. При обертальній грануляції горизонтальні диски обертаються з високою швидкістю, формуючи обертову "мотузку" частинок азитроміцину та/або носія на стінах резервуара грануляції. Рідина розпилюється в цю мотузку, утворюючи гранули. Змішувачі з високим зсувом містять мішалку або крильчатку для змішування частинок азитроміцину та/або носія. Рідину розпилюють в шар частинок, що рухаються, формуючи гранули. У цих процесах, весь або частина носія можуть бути розчинені в рідині до напилення рідини на частинки. Таким чином, у цих процесах стадія утворення рідкої суміші і формування частинок з рідкої суміші відбувається одночасно.

В іншому втіленні частинки утворюються екструдуванням рідкої суміші у тверду масу з наступною сферонізацією або перемелюванням маси. У цьому процесі рідку суміш, що знаходиться у формі пастоподібної пластичної суспензії, екструдують через пластину з отворами або матрицю з утворенням твердої маси, часто у формі подовжених, твердих стрижнів. Цю тверду масу потім подрібнюють з утворенням мультичастинок. В одному втіленні тверду масу поміщають з або без втручання сушильного етапу, до обертового диску, що має виступи, які ламають матеріал на сфери, сфероїди, або округлені стрижні мультичастинок. Сформовані таким чином мультичастинки потім сушать, щоб видалити залишкову рідину. Цей процес іноді згадується у фармацевтичній галузі як процес екструзії/сферонізації.

Як тільки частинки сформовані, частину рідини видаляють, зазвичай на етапі сушіння, формуючи у такий спосіб мультичастинки. Переважно, з частинок видаляють принаймні 80% рідини, більш переважно принаймні 90%, і найбільш переважно, принаймні 95% рідини видаляють з частинки протягом етапу сушіння.

Придатні рідинно-засновані процеси розкриті більш повно в заявці на [патент США №60/527,405, справа патентного повіреного PC25018, під назвою "Поліпшені мультичастинкові дозовані форми азитроміцину, одержані рідинно-заснованими процесами", поданій одночасно з цією].

Мультичастинки можуть також бути отримані процесом грануляції, що включає етапи: (a) формування твердої суміші, що включає азитроміцин і фармацевтично прийнятний носій; і (b) грануляція твердої суміші з утворенням мультичастинок. Приклади таких процесів грануляції включають суху грануляцію і грануляцію з розплаву, обидва відомі у галузі. [Див. Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е видання, 1990)].

Прикладом процесу сухої грануляції є ущільнення роликом. У процесах ущільнення роликом тверда суміш стискається між роликами. Ролики можуть бути розроблені таким чином, щоб стиснутий матеріал знаходився у формі маленьких кульок або гранул бажаного діаметру. Альтернативно, стиснутий матеріал знаходиться у формі стрічки, що може бути подрібнена на мультичастинки за способами, відомими в галузі. [Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences (18-е видання 1990)].

У процесах грануляції з розплаву тверду суміш подаютья до гранулятора, що має здатність нагрівати або розплавляти носій. Устаткування, придатне для використання в цьому процесі, включає гранулятори з високим зсувом і одно- або багатошнекові екструдери, типу вищезгаданих для процесів розплаву - застигання. У процесах грануляції з розплаву тверду суміш поміщають в гранулятор і нагрівають до утворення твердих агломератів. Потім тверду суміш розтирають або змішують, поки бажана не досягають бажаного розміру частинок. Утворені таким чином гранули потім охолоджують, вилучають з гранулятора і просівають до одержання фракцій бажаного розміру, у такий спосіб формуючи мультичастинки.

У той час як азитроміцин в мультичастинках може бути аморфний або кристалічний, бажано, щоб істотна частина азитроміцину була кристалічною, переважно кристалічним дигідратом. Під "істотною частиною" розуміється, що принаймні 80% азитроміцину є кристалічним. Кристалічна форма бажана, тому що має тенденцію поліпшувати хімічну і фізичну стабільністю мультичастинок. Кристалічний стан азитроміцину визначають з використанням аналізу дифракції рентгенівських променів на порошку (PXRD). В одному з прикладів такого способу PXRD аналіз може бути здійснений на удосконаленому дифрактометрі Bruker AXS D8. У цьому аналізі зразки приблизно 500мг упаковують у Lucite склянки і поверхню зразка вирівнюють за допомогою предметного скла мікроскопу, щоб забезпечити гладку поверхню зразка на рівні з поверхнею склянки. Зразки обертають у φ площині зі швидкістю 30 обертів за хвилину, щоб мінімізувати ефекти орієнтації кристалу. Рентгенівське джерело (S/B KCu_{α}, λ=1,54Å) працює під напругою 45кВ і силі струму 40мА. Дані для кожного зразка збирають протягом періоду приблизно від 20 до 60 хвилин у безперервному режимі сканування зі швидкістю сканування приблизно 12 секунд/крок і розміром кроку 0,02°/крок. Дифратограми збирають в діапазоні 2θ приблизно від 10° до 16°.

Кристалічний стан зразка визначають в порівнянні з двома або більше калібрувальними стандартаминаступним чином. Калібрувальні стандартни складаються з фізичних сумішей 20ваг.%/80ваг.% азитроміцину/носія, і 80ваг.%/20ваг.% азитроміцину/носія. Кожну фізичну суміш змішують разом приблизно 15 хвилин на Turbula змішувачі. Використовуючи приладове програмне забезпечення, площу під кривою дифрактограми інтегрують у діапазоні 2θ, використовуючи лінійну основу. Цей діапазон інтеграції включає так

UA 78793 C2
UA 78793 C2

багато специфічних піків азитроміцину, як це можливо, одночасно виключаючи піки носіїв. Крім того, великий специфічний пік азитроміцину при приблизно 10° 2θ не приймають до уваги через велику непостійність у його інтегрованій області. Лінійну калібрувальну криву залежності відсотка кристалічного азитроміцину від площі під кривою дифрактограми будують на основі каліброваних стандартів. Потім визначають кристалічність зразка, використовуючи ці калібровані результати та площу під кривою для досліджуваного зразка. Результати повідомляються як середній відсоток кристалічності азитроміцину (за кристалічною масою).

Ключовим моментом підтримки кристалічної форми азитроміцину протягом формування мультичастинок через теплові і рідинні процеси є підтримання високої активності води і будь-яких солватованих розчинників в носії, атмосфері або газі, з яким композиція входить у контакт. Активність води або розчинника повинна бути еквівалентно або більшою, ніж у кристалічному стані. Це буде гарантувати, що вода або розчинник, присутні у кристалічній формі азитроміцину, залишаться в рівновазі з атмосферою, у такий спосіб запобігаючи втраті гідратованої води або сольватованого розчинника. Наприклад, якщо процес формування мультичастинок вимагає, щоб кристалічний азитроміцин, кристалічний дигідрат, наприклад, був підданий високим температурам (наприклад, протягом розплаву або при процесі розпилення - застигання), атмосфера біля азитроміцину повинна підтримуватися при високій вологості, щоб запобігти втраті гідратованої води з кристалів азитроміцину, і в такий спосіб зміні у кристалічній формі азитроміцину.

Необхідний рівень вологості є рівень, еквівалентний або більший, ніж активність води в кристалічному стані. Це може бути визначено експериментально, наприклад, використовуючи апарат динамічної сорбції пари. У цьому досліді зразок кристалічного азитроміцину поміщається у камеру і врівноважують при постійній температурі і відносній вологості. Потім реєструють вагу зразка. Вагу зразка потім перевіряють, оскільки відносна вологість атмосфери у відсіку зменшується. Коли відносна вологість у відсіку зменшується до рівня, нижчого за еквівалентну активність води в кристалічному стані, зразок почне зменшуватись у вазі, оскільки гідратаційні води втрачаються. Таким чином, щоб підтримати кристалічний стан азитроміцину, рівень вологості повинний підтримуватись на рівні або вище відносної вологості, при якій азитроміцин починає втрачати вагу. Подібний дослід може використовуватися, щоб визначити відповідну кількість пари розчинника, необхідного, щоб підтримати кристалічну форму сольвату азитроміцину.

Коли кристалічний азитроміцин, наприклад, у формі дигідрату, додають до розплавленого носія, може додаватись до носія невелика кількість води, від 30 до 100ваг.% розчинності води в розплавленому носії при температурі процесу, щоб забезпечити достатню кількість води для запобігання втрати кристалічної форми дигідрату азитроміцину.

Аналогічно, якщо використовується рідинно - заснований процес, щоб формувати композицію, рідина повинна містити достатню кількість води (наприклад, від 30 до 100ваг.% розчинності води в рідині), щоб запобігти втраті води гідратованого кристалічного азитроміцину. Крім того, атмосфера біля азитроміцину протягом будь-якого етапу видалення рідини повинна бути достатньо зволоженою для того, щоб запобігти втраті води й у такий спосіб підтримати кристалічну форму дигідрату. Узагалі, чим вища температура переробки, тим вище необхідна концентрація водяної пари або розчинника в носії, атмосфері або газі, дії яких піддають азитроміцин, для підтримки гідратованої або сольватованої форми азитроміцину.

Обробка, з підтримкою кристалічної форми азитроміцину, при формуванні мультичастинок розкрита більш повно в заявці на [патент США №60/527,316 ("Спосіб одержання фармацевтичних мультичастинок", справа патентного повіреного №PC25021), поданій одночасно з цією].

Мультичастинки даного винаходу можуть після одержання оброблятись, щоб поліпшити кристалічність лікарської речовини та/або стабільність мультичастинок. В одному з втілень мультичастинки включають азитроміцин і носій, при чому носій в мультичастинці, що містить азитроміцин, і необов'язкові ексципієнти мають температуру плавлення Тпл. в °С; мультичастинки обробляють після формування принаймні одним з способів: (i) нагрівання мультичастинки до температури принаймні 35°С, але менше, ніж (Тпл.°С - 10°С), і (ii) піддавання мультичастинки дії агенту підвищенняй рухливості. Такий етап післяобробки приводить до підвищення кристалічності лікарської речовини в мультичастинках, і зазвичай покращує принаймні один з показників хімічної стабільності, фізичної стабільності та стабільності розчинення мультичастинок. Процеси післяобробки розкриті більш повно в заявці на [патент США №60/527,245 ("Мультичастинкові композиції з поліпшеною стабільністю", справа патентного повіреного №PC11900), поданій одночасно з цією].

Переважно, коли дозована форма азитроміцину включає мультичастинки азитроміцину, що містять приблизно від 45 до приблизно 55ваг.% азитроміцину, приблизно від 43 до приблизно 50ваг.% гліцерилбегенату і приблизно від 2 до приблизно 5ваг.% полоксамеру, і підлужувальний агент, що містить приблизно від 300 до приблизно з 400мг TSP, мультичастинки азитроміцину піддають після формування обробці шляхом витримування їх при температурі приблизно 40 °С і відносній вологості приблизно 75%, або поміщають їх у герметичний контейнер з водою, що підтримується при температурі 40 °С, на термін протягом 2 днів або більше. Це більш бажано, щоб така дозована форма в подальшому містила приблизно від 200 до приблизно 300мг гідроксиду магнію.

Більш бажана, коли дозована форма азитроміцину включає мультичастинки азитроміцину, що містять приблизно 50ваг.% дигідрату азитроміцину, приблизно від 46 до приблизно 48ваг.% Compritol® 888 ATO, і приблизно від 2 до приблизно 4ваг.% Lutrol® F127 NF; і підлужувальний агент, що містить приблизно від 300 до приблизно 400мг TSP, мультичастинки азитроміцину піддають після формування обробці шляхом витримування їх при температурі приблизно 40°С і відносній вологості приблизно 75%, або поміщають їх у герметичний контейнер з водою, що підтримується при температурі 40 °С, на термін протягом від 5 днів до приблизно 3

UA 78793 C2

тижнів. Це більше бажано, щоб така дозована форма в подальшому містила приблизно від 200 до приблизно 300мг гідроксиду магнію.

Найбільш бажано, коли дозована форма азитроміцину включає мультичастинки азитроміцину, що містять приблизно 50ваг.% дигідрату азитроміцину, приблизно 47ваг.% Compritol® 888 ATO і приблизно 3ваг.% Lutrol® F127 NF, мультичастинки азитроміцину піддають після формування обробці шляхом витримування їх при температурі приблизно 40°С при відносній вологості приблизно 75%, або поміщають їх у герметичний контейнер з водою, що підтримується при температурі 40°С, на протязі приблизно 10 днів або більше.

Переважно концентрація естерів азитроміцину в мультичастинках є меншою, ніж приблизно 1ваг.%, відносно загальної кількості азитроміцину у мультичастинці, більш переважно, менше ніж приблизно 0,5ваг.%, більш переважно, менше, ніж приблизно 0,2ваг.%, і найбільш переважно, менше, ніж приблизно 0,1ваг.%.

Естери азитроміцину можуть бути утворені під час процесу формування мультичастинок, під час інших етапів обробки, необхідних для виготовлення кінцевої дозованої форми, або протягом зберігання після виготовлення, але до вживання. Оскільки дозовані форми азитроміцину можуть зберігатися до двох років або навіть довше перед вживанням, бажано, щоб кількість естерів азитроміцину в дозованій формі, що зберігається, не перевищувала вищезгадані значення перед вживанням.

Процеси зменшення утворення естерів описані більш докладно в заявках на [патент США №60/527,244 ("Поліпшені мультичастинкові дозовані форми азитроміцину, одержані процесом розплаву - застигання", справа патентного повіреного №PC25015), 60/527,319 ("Мультичастинки контрольованого вивільнення, утворені з підсилювачами розчинення", справа патентного повіреного №PC25016), і 60/527,405 ("Поліпшені мультичастинкові дозовані форми азитроміцину, одержані процесом розплаву - застигання", справа патентного повіреного №PC25018), поданих одночасно з цією].

Винахід також стосується способу лікування захворювання або стану, що піддається лікуванню азитроміцином, який полягає у призначенні ссавцеві, переважно людині, що має потребу в такому лікуванні терапевтично ефективної кількості азитроміцину і ефективної кількості підлужувального агента. Також бажано, щоб азитроміцин був у формі мультичастинок.

Термін "ефективна кількість азитроміцину" означає кількість азитроміцину, яка при призначенні, відповідно до винаходу, запобігає початку, полегшує симптоми, зупиняє прогресування або усуває бактеріальну або протозойну інфекцію у ссавців.

У переважному втіленні, фармацевтичні дозовані форми представленого винаходу використовуються для лікування бактеріальної або протозойної інфекцій. Що стосується бактеріальних або протозойних інфекцій, термін "лікування", означає лікування або профілактику бактеріальних або протозойних інфекцій, включаючи виліковування, зменшення симптомів або уповільнення прогресування сказаної інфекції.

Як використовується тут, якщо інакше не позначено, термін "бактеріальна або протозойна інфекція" включає бактеріальні інфекції і протозойні інфекції, що трапляються у ссавців, також як і розлади, спричинені бактеріальними інфекціями і протозойної інфекціями, які можна лікувати або попереджати шляхом призначення антибіотиків, таких як сполуки даного винаходу. Такі бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і розлади, спричинені такими інфекціями включають, але не обмежуються: пневмонію, отит, синусит, бронхіт, тонзиліт, і мастоїдит, викликаний Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus або Peptostreptococcus spp.; фарингіт, ревматичну лихоманку, і гломерулонефрит, спричинені Streptococcus pyogenes, групами C і G стрептококів, Clostridium diptheriae, або Actinobacillus ftaemolyticum; інфекції респіраторного тракту, спричинені Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, або Chlamydia pneumoniae; неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, абсцеси й остеомієліт, післяпологова лихоманка, спричинена Staphylococcus aureus, коагулаз-позитивними стафілококами (тобто, S. epidermidis, S. hemolyticus, і т.д.), Streptococcus pyogenes, Streptpcoccus agalactiae, групами C-F стрептококів, viridans streptococci, Corynebacterium minutissimum, Clostridium spp., або Bartonella henselae, неускладнені гострі інфекції сечового тракту, спричинені Staphylococcus saprophyticus або Enterococcus spp.; уретрит і цервіцит; і захворювання, що передаються статевим шляхом, викликані Chlamydia trachomatis, Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum, або Neisseria допоггоеае;токсичні хвороби, спричинені S.aureus (харчове отруєння і синдром токсичного шоку), або групами A, B, і C стрептококів; виразки, спричинені Helicobacter pylori; системні фебрильні синдроми, спричинені Borrelia recurrentis; хвороба Lyme, спричинена Borrelia burgdorferi; кон'юнктивіт, кератит, і дакріоцистит, викликаний Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae, або Listeria spp.; дисемінований комплекс Mycobacterium avium (MAC), спричинений Mycobacterium avium або Mycobacterium intracellulare; гастроентерит, викликаний Campylobacter jejuni; кишкова протозойна інфекція, викликана Cryptosporidium spp.; одонтогенна інфекція, спричинена viridans streptococci; персистентний кашель, спричинений Bordetella pertussis; газова гангрена, спричинена Clostridium perfringens або Bacteroides spp.; і атеросклероз, спричинений Helicobacter pylori або Chlamydia pneumoniae. Бактеріальні інфекції і протозойні інфекції і розлади, спричинені такими інфекційними агентами, які можна лікувати або попереджувати у тварин, включають, але не обмежуються: бичача респіраторна хвороба, викликана P. Haem., P. multocida, Mycoplasma bovis або Bordetella spp.; ентерит у корів, викликаний E. coli або протозоа (тобто, coccidia, cryptosporidia і т.д.); мастит у корів, викликаний Staph. Aureus, Strep, uberis, Strep, agalactiae, Strep, dysgalactiae, Klebsiella spp., Corynebacterium або Enterococcus spp.; респіраторне захворювання у свиней, викликане A. pleuro., P. multocida, або Mycoplasma spp.; свинячий ентерит, викликаний E.coll, Lawsonia intracellularis, сальмонелою або Serpulina hyodyisinteriae; гнійне ураження ніг у корів, викликане Fusobacterium spp.; метрит у корів, викликаний E. coli; бородавки у корів, викликані Fusobacterium

UA 78793 C2

necrophorum або Bacteroides nodosus; гострий епідемічний кон'юнктивіт у корів, викликаний Moraxella bovis; аборт у корів, викликаний протозойною інфекцією (тобто neosporium); інфекція сечового тракту у котів, собак, викликана E. coli; інфекції шкіри і м'яких тканин у собак, котів, викликані Staph. Epidermidis, Staph. Intermedius, coagulase neg. Staph. або P. multocida; і інфекції ротової порожнини і зубів у котів і собак, викликані Alcaligenes spp., Bacteroides spp., Clostridium spp., Enterobacter spp., Eubacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas або Prevotella. Інші стани, які можна лікувати сполуками і препаратами даного винаходу, включають малярію і атеросклероз. Інші бактеріальні і протозойні інфекції і розлади, спричинені такими інфекціями, які можна лікувати або попереджати відповідно до способу і композицій даного винаходу згадані в [J. P. Sanford і інші., " The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy, " 26-е вид, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996)].

Кількість азитроміцину, що призначається буде обов'язково варіюватися відповідно до принципів, відомих у даній галузі, приймаючи до уваги фактори, такі як серйозність захворювання або стану, вага і вік пацієнта. Узагалі, ліки повинні призначатися так, щоб була отримана ефективна доза, яка обумовлена безпечністю й ефективністю діапазонів прийому, уже відомих для азитроміцину.

Для дорослих людей і дітей, вагою більше 30кг, кількість азитроміцину призначається в дозі від приблизно 250мг до приблизно 7гА. Переважно, для дорослих людей і дітей, вагою більше 30кг, дозована форма містить між приблизно 1,5 до приблизно 4гА, більш переважно від 1,5 до приблизно 3гА, і найбільш переважно від приблизно 1,8 до приблизно 2,2гА активної сполуки. Для дітей вагою 30кг, або менше доза азитроміцину типово розраховується, відповідно до ваги пацієнта, і складає приблизно від 30 до приблизно 90мгА/кг, переважно приблизно від 45 до приблизно 75мг/кг, і більш переважно приблизно 60мг/кг.

Даний винахід особливо корисний для призначення відносно великих кількостей азитроміцину пацієнтові зі зменшеними шлунково-кишковими побічними ефектами, у терапії однократною дозою, причому загальна доза, яка використовується у терапії включає від приблизно 1,5г до приблизно 4,0гА азитроміцину. Навіть більш переважно, ця однократна доза містить від приблизно 1,5г до приблизно 3,0гА азитроміцину і, найбільш переважно від 1,8 до 2,2гА азитроміцину.

Для застосування у ветеринарії, кількість може, звичайно, бути відкоригована, щоб бути поза цими межами, наприклад, в залежності від габаритів тварини, яку лікують.

У способі представленого винаходу, азитроміцин може призначатись, використовуючи однократнодозову терапію або багатократнодозову терапію (наприклад, призначаючи більше, ніж одну дозу один раз на день або призначаючи одну або більше доз курсом на 2-5 днів або більше). Щоденне дозування може бути від 1 до 4 разів на день в рівних дозах. Переважно, азитроміцин призначається однократно.

Найбільш переважно, у способі представленого винаходу, азитроміцин призначається, використовуючи однократну дозу, однократну щоденну терапію.

"Однократна доза" як використовується тут означає введення тільки однієї дози азитроміцину на повний курс терапії.

Даний винахід буде далі проілюстрований за допомогою наступних прикладів. Повинно бути зрозуміло, однак, що винахід, як передбачається, не буде обмежуватися деталями, описаними там.

У наступних прикладах, використовувалися наступні визначення і тести.

Специфікація кількості у відсотках (%) означає відсоток по ваги, яка базується на загальній масі, якщо не вказано інакше.

Lutrol® F127 NF (надалі згадуваний як "Lutrol®") і Pluronic® F127 (надалі згадуваний як "Pluronic®"), що також відомі як Полоксамер 407 NF, є поліоксипропілен-поліоксиетилен блок-співполімерами, що мають молекулярну вагу, розраховану по значенню OH, від 9,840 до 14,600 г/мол і представлені загальною формулою



де a є приблизно 101 і b приблизно 56, отримані від BASF Corporation, Mount Olive, NJ. Lutrol® є фармацевтичним еквівалентом Pluronic®.

Compritol® 888 ATO (надалі згадуваний як "Compritol®"), що складається із суміші гліцерил Mono-, ди- і три-бегенатів, фракція діестера є переважною, синтезується естерифікацією гліцерину бегеновою кислотою (C22 жирна кислота) і розбризкується холодними мілкими краплями, був отриманий від GATTEFOSSE Corporation, Saint Priest, Cedex, France.

"гА" - скорочення для "грам активного азитроміцину". Наприклад, "2гА" означає 2 грами активного азитроміцину.

Приклад 1

Вплив різних підлужувальних агентів на pH шлунку

Клінічне вивчення проводилося, щоб контролювати pH шлунку (використовуючи pH зонд) після введення шість різних композицій, що містять лужні агенти. Перед виконанням клінічного дослідження, вивчення титрування проводилося із композицією підлужувального агента, щоб визначити зміни pH, що відбуваються після додавання 0,1N HCl (pH 1,2) до підлужувального агента.

Були протестовані, композиції, що включають наступні лужні агенти:

Композиція 1 - 176мг безводного TSP

Композиція 2 - 352мг безводного TSP

UA 78793 C2

Композиція 3 - 352мг безводного TSP і вуглекислий кальцій - 500мг

Композиція 4 - 352мг безводного TSP і гідроксиду магнію 250мг

Композиція 5 - 352мг безводного TSP і 500мг трометаміну (TRIS)

Композиція 6 - 352мг безводного TSP і 1000мг трометаміну (TRIS)

Далі, кожна композиція була виготовлена змішуванням зазначеного підлужувального агента з 19,36г сахарози, 0,067г гідроксипропілцелюлози, 0,067г ксантанової каміді, 0,2г колоїдного діоксиду кремнію, 0,14г штучний вишневого ароматизатора, 0,23г штучного банановогo ароматизатора і 0,4г діоксиду титану.

Стадія А - Титрування in vitro підлужувальних агентів

Були побудовані криві in vitro титрування для кожної з цих шести композицій. Використовувався об'єм води 60мл, щоб утворити суспензії кожної композиції і плацебо. Потім були визначені криві in vitro титрування для кожної суспензії, титруючи суспензії зі збільшенням від 0,2-5мл 0,1N HCl, де значення наступного збільшення залежало від зміни pH, пов'язаного з попереднім збільшенням. Криві титрування для суспензій, що містять гідроксид магнію або вуглекислий кальцій еквілібрували приблизно 5 хвилин після кожного додавання кислоти перед визначенням pH. Результати тестів in vitro для кожної із композицій показані на Фіг.1.

Дані на Фіг.1 використовуються у способі оцінки змін pH у шлунку згодом після всмоктування підлужувального агента. Для обчислення, потрібно прийняти кількість кислоти у шлунку і також швидкість продукування кислоти. З літератури [C. Lentner. Basle, CIBA-GEIGY, Units of measurement, Body Fluids, Composition of the Body, Nutrition, Geigy Scientific Tables (1981) 1:123-133; Yamada, Tadataka (вид.), "Textbook of Gastroenterology", том 1, Lippincott Williams і Wilkens, 1999, стор.284-285], базальний об'єм кислоти шлунку натщесерце - 40мл 0,04M HCl або 0,96мЕкв. H + або 9,6мл 0,1N HCl (0,1ммоль/мл). Швидкість базальної секреції - 3мЕкв/год (або від 3/60 = 0,05мЕкв/хв). Процедура обчислення далі припускає, що застосовуються умови рівноваги (тобто, гарне змішування) і що не мається ніякої евакуації композиції із шлунку, також як і кислоти. Буде визнано фахівцями у даній галузі, що кислотно-основна рівновага, відповідно до припущень, обговорених вище, теоретична оцінка зміни pH у шлунку згодом після усмоктування підлужувального агента є математично ідентичною оцінці pH композицій підлужувального агента згодом після (1) додавання повної основної кількості кислоти (0,96ммоль) до композицій при часі=0, і (2) одночасно додається кислота зі швидкістю 0,05ммоль/хв до композиції при часі більше, ніж 0. У будь-який даний час t, об'єм 0,1N HCl, V, що відповідає цим умовам, розраховували таким способом:

V=0,96ммоль/(0,1ммоль/мл)+(0,05ммоль/хв)/(0,1ммоль/хв)Xt (хв.)

[Примітка: 0,1ммоль/мл - визначення 0,1N HCl]

Тому,

t=(V-9,6)/0,5,

Де t - час у хвилинах, і V - об'єм 0,1N HCl на Фіг.1.

Для різних композицій лужнгих агентів, крива pH проти часу (теоретично розрахована) показана на Фіг.2.

Стадія В - Клінічні дослідження

Дослідження pH шлунка було відкритим, рандомізованим, плацебо-контрольованим на здорових дорослих добровольцях, зокрема, вісімнадцяти (18) здорових дорослих добровольців (6 суб'єктів у групі), 18-55 років у межах 15%-30% рекомендованого діапазону ваги, в залежності від статі, росту і конституції.

Суб'єкти були розподілені на три різні групи. Кожна група одержала дві тестові композиції і плацебо в трійному перехресному дизайні:

Група 1: Композиція 1, Композиція 2 і плацебо

Група 2: Композиція 3, Композиція 4 і плацебо

Група 3: Композиція 5, Композиція 6 і плацебо

Суб'єкти були рандомізовані до послідовного лікування у межах кожної групи. Тестова композиція призначалась як однократна доза перорального розчину. Вода використовувалася як плацебо. Кожен суб'єкт одержав тільки один вид лікування (композиції) на добу. Період вимивання між днями лікування - мінімум 1-день.

Перед призначенням були виконані наступні процедури:

кожен суб'єкт був інтубований Synectics Digitrapper pH-зондом (Synectics Medical Ltd, Middlesex, UK) приблизно за 30 хвилин до введення композиції підлужувального агента або плацебо, щоб визначити базовий pH. Безперервний моніторинг pH виконали за 30 хвилин до введення дози. Якщо базовий pH <2,0 не був демонстративним для суб'єкта, то суб'єкт виключали з дослідження. Однак, ніхто із суб'єктів не був виключений.

Доза тестової композиції (1, 2, 3, 4, 5 або 6) або плацебо, у залежності від групи і послідовності лікування, призначалася перорально. Щоб стандартизувати умови, усім суб'єктам було необхідно утримуватися лежачого положення і вживання їжі і напоїв (включаючи воду) протягом перших 2 годин після дозування. Безперервний моніторинг pH проводили до 2 годин після призначення дози у сидячому положенні.

Композиції, що містять TRIS, взагалі, демонструють найдовшу тривалість підвищення pH.

Реакція суб'єктів на карбонат кальцію, що міститься у композиції була еквівалентною або більшою, ніж на композицію з гідроксидом магнію. За винятком Композиції 1, всі інші композиції, у середньому, підвищили pH до 6, або вище, протягом принаймні 20 хвилин.

Приклад 2

Порівняння швидкості вивільнення підлужувального агента in vitro з дозованих форм з різними кількостями підлужувального агента

Швидкість вивільненння in vitro азитроміцину були визначена для різних дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення, де кожна містить 2гА того ж самого мультичастинкового азитроміцину (MP1) і змінні кількості TSP як підлужувального агента, у порівнянні з дозованою формою азитроміцину, що містить MP1

UA 78793 C2

UA 78793 C2

мультичастинки і не містить TSP, і дозованої форми азитроміцину швидкого вивільнення, що містить TSP. Дозовані форми тривалого вивільнення були виготовлені як описано на стадії А, нижче, у той час як вивчення швидкості вивільнення in vitro і його результати описані в наступній стадії В.

Стадія А - виготовлення дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення

П'ять дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення (надалі "SR1", "SR2", "SR3", "SR4", "SR5") виготовляли змішуванням 2000мгА мультичастинок азитроміцину MP1, виготовлених, як описано нижче з однією або шестима сумішами ексципієнтів, як описано нижче в цьому прикладі:

SR1 включає 38,7г сахарози і 50мг TSP,

SR2 включає 38,7г сахарози і 100МгTSP,

SR3 включає 38,7г сахарози і 264мг TSP,

SR4 включає 38,7г сахарози і 356мг TSP, і

SR5 включає 38,7г сахарози і 500мг TSP.

Крім того, мультичастинкова дозована форма контролю була виготовлена змішуванням 2000мг мультичастинок азитроміцину, описаного в цьому прикладі і 38,7г сахарози.

Мультичастинки Азитроміцину "MP1"

Мультичастинки азитроміцину MP1 були виготовлені і включали 50% азитроміцину дигідрату, 46% Compritol® і 4% "Lutrol®". Зокрема, азитроміцину дигідрат (5000г), Compritol® (4600г) і Lutrol® (400г) змішували у блендері (Blend Master C419145 від Patterson Kelly, East Stroudsberg, PA) протягом 20 хвилин. Цю суміш концентрували, використовуючи FitzMill® Comminutir L1A мельницю (Fitzpatrick Company, Elmhurst, IL) при 3000 обертах на хвилину, з направленими вперед поступальними ножами, використовуючи 0,065-дюймов сито. Суміш знову змішували у двокорпусному блендері протягом 20 хвилин, утворюючи попередньо змішану сировину. Попередньо змішану сировину подавали в B&P 19-міліметровий двошнековий екструдер (MP19-TC з 25 L/D співвідношенням, від B &P Process Equipment and Systems, LLC, Saginaw, MI) при швидкості 120г/хв. до утворення розплавленої суміші при температурі приблизно 90°С. Воду до екструдера не додавали. Екструдер утворював розплавлену суміш, що складалась із суспензії азитроміцину дигідрату у Compritol®/Lutrol®. Розплавлену суміш потім подавали в центр розпилювача з диском, що обертається, щоб утворити мультичастинки азитроміцину.

Дисковий розпилювач, який був виготовлений на замовлення, складається з кишково-подібного диска із нержавіючої сталі з 10,1см (4 дюйми) у діаметрі. Поверхня диска нагрівається тонкоплівковим нагрівачем нижче диска до приблизно 90°С. Диск установлюють на двигуні, що керує диском до приблизно 10 000 обертів на хвилину. Повна конструкція включена в пластиковий пакет приблизно 8 футів у діаметрі, щоб дозволити затвердіння і фіксацію мультичастинок, утворених розпилювачем. Повітря вводять по каналу нижче диска, щоб забезпечити охолодження мультичастинок при затвердінні і наповнювати резервуар до його розширеного розміру і форми.

Прийнятним комерційним еквівалентом цього дискового розпилювача є FX1 100-мм обертовий розпилювач, виготовлений Niro A/S (Soeborg, Данія).

Поверхня дискового розпилювача підтримувалася при 90°С, і диск обертався при 5500 обертів на хвилину, протягом утворення мультичастинок азитроміцину. Середній час перебування азитроміцину дигідрату у екструдері був приблизно 60 секунд і повний час азитроміцину у розплавленій суспензії, був менше ніж приблизно 3 хвилини. Утворені частинки, затвердівали при навколишньому повітрі і були зібрані. Мультичастинки азитроміцину, виготовлені цим методом, мали діаметр приблизно 200мкм.

Властивості розплавлених затверділих мультичастинок, такі як розмір частинок, можуть контролюватися в'язкістю розплаву і умовами обробки. З огляду на комбінацію матеріалів у переважному втіленні в даному винаході, в'язкість розплаву незмінна, поки температура системи нагрівання зберігається при 90 °С. Розмір мультичастинок азитроміцину може контролюватися швидкістю подачі (кількість розплавлених матеріалів поданих у дисковий розпилювач) і дисковою швидкістю (діаметром 4 дюйми). Наприклад, 200мкм частинки можуть бути утворені комбінуванням: 1) швидкості подачі 8,4кг/год і швидкості диска 5500 обертів на хвилину або 2) швидкості подачі 20кг/год і швидкості диска 5800 обертів на хвилину або 3) швидкості подачі 25кг/год і швидкості диска 7100 обертів на хвилину.

Мультичастинки азитроміцину згодом піддавали обробці, поміщаючи їх у неглибокий жолоб на глибині приблизно 2см, і потім поміщаючи жолоб в термостат при 40°С, підтримуючи відносну вологість 75% протягом 5 днів.

Кожна мультичастинкова дозована форма азитроміцину була виготовлена, використовуючи 4,2гр мультичастинок азитроміцину, щоб забезпечити еквівалент 2гА азитроміцину.

Стадія В - Дослідження in vitro швидкості вивільнення азитроміцину

Була визначена швидкість вивільнення in vitro азитроміцину у 0,01N HCl, що моделює рідину шлунку, в стані травлення і використовується замість 0,1N HCl, щоб уникнути кислотної деградації азитроміцину для дозованих форм тривалого вивільнення (2гА кожна) SR1, SR2, SR3, SR4, і SR5 які містять змінювані кількості TSP, як підлужувального агента. Швидкість вивільнення in vitro мультичастинок (2гА), що не містять TSP, також була визначена. Далі, була визначена швидкість вивільнення in vitro контрольної форми швидкого вивільнення (IR), двох наявних у продажу пакетів з одиничний дозами дигідрату азитроміцину у вигляді пероральної суспензії (Zithromax®, Pfizer Inc). Кожен пакет однократної дози містив 1048мг азитроміцину дигідрату (1гА), 88мг TSP і інші ексципієнти.

Результати в Таблиці 1, наведені нижче, демонструють, що швидкість вивільнення азитроміцину з цих мультичастинок є ще більш уповільненою, коли призначається зі збільшеною кількістю TSP.

UA 78793 C2

UA 78793 C2

Це дослідження швидкості вивільнення азитроміцину in vitro, відображене в Таблиці 1, було виконане таким чином. Дозовані форми тривалого вивільнення, кожна містить приблизно 2гА азитроміцину у мультичастинках, і мультичастинкова контрольна форма і контрольна форма швидкого вивільнення, були поміщені в окремі флакони 125мл. Потім додавали 60мл очищеної води і флакон струшували протягом 30 секунд. Вміст був доданий до USP тип 2 колби, обладнаної тефлоновими лопатями, що обертаються 50 обертів на хвилину. Колба містила об'єм 750мл 0,01N HCl, підтримувалась при 37°С. Колбу обполіскували двічі 20мл HCl з флакону і промивка була повернута в колбу до 750мл заключного об'єму. 3мл зразок рідини в колбі збирали на 15, 30, 60, 120 і 180 хвилинах після додавання мультичастинок до колби. Зразки фільтрували, використовуючи 0,45-мкм шприцевий фільтр перед аналізом високоефективною рідинною хроматографію (Hewlett Packard 1100, Waters Symmetry Cs, колонка 45:30:25 ацетонітрил:метанол:25мМ буфер KH_2PO_4 при 1,0мл/хв., абсорбція вимірювалась при 210nm діодним спектрофотометром).

Таблиця 1

Композиція	Час (год)	Загальне вивільнення азитроміцину (мг)	Вивільнений азитроміцин, (%)
SR1 (50мг TSP)	0,08	350	17
	0,25	760	38
	0,5	1130	57
	1	1440	72
	2	1610	81
	3	1680	84
SR2 (100мг TSP)	0,08	340	17
	0,25	740	37
	0,5	1020	51
	1	1260	63
	2	1420	71
	3	1520	76
SR3 (264мг TSP)	0,08	300	15
	0,25	630	31
	0,5	880	44
	1	1160	58
	2	1400	70
	3	1480	74
SR4 (356мг TSP)	0,08	250	12
	0,25	490	24
	0,5	710	35
	1	920	46
	2	1120	56
	3	1240	62
SR5 (500мг TSP)	0,08	160	8
	0,25	340	17
	0,5	480	24
	1	640	32
	2	850	42
	3	1010	50
Мультичастинк. контроль (без TSP)	0,08	420	21
	0,25	860	43
	0,5	1160	58
	1	1460	73
	2	1660	83
	3	1720	86
Контроль швидкого вивільнення (176мг TSP)	0,08	1050	79
	0,25	1180	88
	0,5	1230	92
	1	1270	95
	2	1950	97
	3	1960	98

Приклад 3

Порівняння швидкості вивільнення in vitro дозованих Форм, що мають різні підлужувальні агенти

Швидкості вивільнення азитроміцину in vitro у 0,01N HCl були визначені для різних дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення, кожна з яких містить 2гА мультичастинок азитроміцину МР1, виготовлених з однією з трьох сумішей ексципієнтів, як описано нижче:

"SR6" включає 38,7г сахарози і 100мг слабоосновного карбонату натрію,

"SR7" включає 38,7г сахарози і гідроксиду магнію 50мг, і

UA 78793 C2

UA 78793 C2

"SR8" включає 38,7г сахарози і 1,0г рідкого Maalox (R) (м'яка вишня, регулярна сила, від Novartis), який містить гідроксид алюмінію 37,1мг, 37,1мг гідроксиду магнію і 3,7мг симетикону.

Швидкості вивільнення азитроміцину з цих дозованих форм тривалого вивільнення були виміряні in vitro, як описано в Прикладі 2. Результати цих тестів на розчинність, що забезпечуються в Таблиці 2, нижче, показали, що додавання різних підлужувальних агентів сповільнило вивільнення азитроміцину з MP1 мультичастинок у порівнянні з вивільненням з цих мультичастинок без підлужувального агента, наведеного в Таблиці 1.

Таблиця 2

Композиція	Час (год)	Вивільнений азитроміцин (мг)	Вивільнений азитроміцин (%)
SR6	0,08	130	10
	0,25	270	20
	0,5	430	32
	1	590	45
	2	1170	59
	3	1360	68
SR7	0,08	210	16
	0,25	470	35
	0,5	670	50
	1	830	62
	2	1460	73
	3	1580	79
SR8	0,08	220	17
	0,25	490	36
	0,5	650	49
	1	830	62
	2	1440	72
	3	1520	76

Приклад 4

Оцінка in vitro ефекту додання підлужувального агента на швидкість вивільнення дозованих форм швидкого вивільнення

Порівняльний ефект додавання підлужувального агента на в швидкості вивільнення in vitro у 0,01N HCl був визначений для таблеток азитроміцину Zithromax ® швидкого вивільнення. Таблетки Zithromax ® містять азитроміцину дигідрат, еквівалентний 250мгА азитроміцину, двохосновний фосфат кальцію (138,84мг), котрий є лужним агентом і декілька інших ексципієнтів.

Швидкості вивільнення азитроміцину із таблеток Zithromax® з і без додавання додаткового підлужувального агента, зокрема 176мг TSP, були виміряні in vitro, як описано в Прикладі 2. Результати цих тестів на розчинність наведені в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Контрольна дозована форма	Час (год)	Вивільнений азитроміцин (мг)	Вивільнений азитроміцин (%)
8 таблеток без TSP	0	0	0
	0,08	1100	55
	0,25	1480	74
	0,5	1600	80
	1	1700	85
	2	1720	86
	3	1700	85
8 таблеток 176мг TSP	0	0	0
	0,08	1040	52
	0,25	1380	69
	0,5	1500	75
	1	1580	79
	2	1600	80
	3	1620	81

Ці результати підтверджують, що, коли зкомбіновано з лужним агентом, швидкість вивільнення дозованої форми азитроміцину швидкого вивільнення уповільнюється.

Приклад 5

Порівняння in vitro швидкостей вивільнення дозованих форм з різним розміром мультичастинок азитроміцину

Швидкості вивільнення in vitro азитроміцину у 0,1M Na_2HPO_4, були визначені для різних дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення, кожна з яких містила 2гА різних мультичастинок азитроміцину і ті ж самі кількості звичайного підлужувального агента. Дозовані форми тривалого вивільнення були виготовлені, як описано на стадії А нижче, у той час, як вивчення швидкості вивільнення in vitro і його результати описані в наступній стадії В.

UA 78793 C2
UA 78793 C2

Стадія А - Виготовлення дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення

Шість дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення, зокрема SR9, SR10, SR11, SR12, SR13 і SR14 виготовляли змішуванням мультичастинок азитроміцину відповідно кожного MP2, MP3, MP4, MP5, MP6 або MP7 з тією же самою сумішшю двох підлужувальних агентів (тобто, 352мг TSP і гідроксид магнію - 250мг) і ексціпієнтів (тобто, 19,36г сахарози, 67мг гідроксипропілцелюлози 67мг ксантанової каміді, 110мг колоїдного діоксиду кремнію, діоксиду титану 400мг, 140мг вишневого ароматизатора і бананового - 230мг).

Мультичастинки Азитроміцину

Мультичастинки азитроміцину, що включають "MP2" 50% азитроміцину дигідрату, 47% Compritol®, і 3% Lutrol®, були виготовлені тим же самим способом, як MP1 мультичастинки в Прикладі 2, за винятком того, що суміш тоді подавалася через B&P 19-міліметровий двошнековий екструдер при швидкості 131г/хв до утворення розплавленої суміші. Одночасно до екструдера додавали воду зі швидкістю, яка б забезпечила вміст води в розплавленій суміші 2%, і мультичастинки піддавали пост-обробці протягом 21 дня, щоб утворити мультичастинки азитроміцину із середнім діаметром приблизно 188 мікрон.

Мультичастинки азитроміцину "MP3", що містять 50% азитроміцину дигідрату, 47% Compritol® і 3% Lutrol®, були виготовлені тим же самим способом, як MP2 мультичастинки в цьому прикладі, за винятком того, що диск обертався зі швидкістю 4800 обертів на хвилину, щоб утворити мультичастинки азитроміцину із середнім діаметром приблизно 204 мікрон.

Мультичастинки азитроміцину "MP4", що включають 50% азитроміцину дигідрату, 47% Compritol® і 3% Lutrol®, були виготовлені тим же самим способом, як MP2 мультичастинки в цьому прикладі, за винятком того, що диск обертався зі швидкістю 4100 обертів на хвилину до утворення мультичастинок азитроміцину із середнім діаметром приблизно 227 мікрон.

Мультичастинки азитроміцину "MP5" були виготовлені із вмістом 50% мультичастинок азитроміцину , 48% Compritol®, і 2% Lutrol® тим же самим способом, як MP1 у Прикладі 1, за винятком того, що суміш подавалася через Liestritz двошнековий екструдер 27мм зі швидкістю 140г/хв до утворення розплавленої суміші.

Мультичастинки азитроміцину "MP6" були виготовлені із вмістом 50% азитроміцину дигідрату, 47% Compritol® і 3% Lutrol® F127 з використанням наступної процедури. Спочатку, 15кг азитроміцину дигідрату, 14,1кг Compritol® і 0,9кг Lutrol® були зважені і пропущені через Quadro 194S Comil мельницю. Швидкість перемелювання була встановлена 600 обертів на хвилину. Мельниця була обладнана №C-075-H050/60 ситом, а №2C-1607-049 плосколопатевою мішалкою і 0,225-дюймовою прокладкою між мішалкою і ситом. Незконцентровану суміш змішували, використовуючи Servo-Lift 100-L бункерний змішувач з нержавіючої сталі зі швидкістю 20 обертів на хвилину, для загальної кількості 500 обертів до утворення пре-сумішової сировини.

Попередньо змішана сировина подавалась до Leistritz 50мм двошнекового екструдера (Model ZSE 50, American Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ) зі швидкістю 25кг/год. Екструдер був у експлуатаційному режимі обертання в одному напрямку при приблизно 300 обертів на хвилину і зв'язаний за допомогою інтерфейсу з блоком розплавлення/розбризкування-затвердіння. Екструдер мав дев'ять сегментованих циліндричних зон і повна довжина екструдера - 36 діаметрів гвинта (1,8м). Вода була введена в циліндр 4 зі швидкістю 8,3г/хв (2% ваги). Швидкість екструзії була відкоригована так, щоб зробити розплавлену суспензію сировини азитроміцину дигідрату у Compritol®/Pluronic® при температурі приблизно 90°C.

Суспензію розплавленої сировини подавали до пульверизатора з диском, що обертається зі швидкістю 7600 обертів на хвилину, поверхня якого підтримувалася при 90°C. Максимальний повний час експозиції азитроміцину дигідрату до утворення розплавленої суспензії, був менше, ніж приблизно 10 хвилин. Частинки, утворені дисковим пульверизатором, були охолоджені і заморожувалися в присутності охолоджувального повітря, що циркулює через відсік збору продукту. Середній розмір часток визначили як 188 мкм з використанням Horiba ЛА-910 аналізатора розміра частинок. Зразки мультичастинок були також оцінені за допомогою PXRD, який показав, що приблизно 99% азитроміцину у мультичастинках був у формі кристалічного дигідрату.

Утворені таким чином мультичастинки піддавали пост-обробці, вносячи зразки в герметичні циліндри, які потім поміщали у камеру з контрольованою атмосферою при 40°C протягом 3 тижнів.

Мультичастинки азитроміцину "MP7", що включають 50% азитроміцину дигідрату, 47% Compritol®, і 3% Lutrol® F127 були виготовлені наступним способом.

Зважували азитроміцину дигідрат (140кг) і пропускали через Quadra Comil 196S зі швидкістю перемелювання 900об/хв. Мельниця була обладнана №2C-075-H050/60 ситом (спеціальне коло, 0.075"), №2F-1607-254 робочим колесом і прокладкою 0,225 дюймів між робочим колесом і ситом. Потім зважували 8,4кг Lutrol® і 131,6кг Compritol® і пропускали через мельницю Quadro 194S Comil. Швидкість перемелювання була встановлена в 650 обертів на хвилину. Мельниця була обладнана №2C-075-R03751 ситом (0.075"), №2 C-1601-001 робочим колесом і 0,225-дюймовою прокладкою між робочим колесом і ситом. Розмелену суміш змішували, використовуючи Gallay 38 кубічний бункерний змішувач з нержавіючої сталі, зі швидкістю обертання в 10 обертів на хвилину протягом 40 хвилин, протягом загальної кількості 400 обертів до утворення попередньо змішаної сировини.

Попередньо змішану сировину подавали до двошнекового екструдера Leistritz 50мм зі швидкістю приблизно 20кг/год. Екструдер був встановлений на швидкість обертання в одному напрямку - приблизно 100 обертів в хвилину, і зв'язаний за допомогою інтерфейсу з вузлом перемелювання/розпилення/затвердіння. Екструдер мав п'ять сегментованих циліндричних зон і повна довжина екструдера - 20 діаметрів шнека (1,0м). Воду подавали в циліндр №2 зі швидкістю 6,7г/хв (2% ваги). Швидкість екструзії була відкоригована так, щоб утворити розплавлену суспензію азитроміцину дигідрату у Compritol®/Lutrol® при температурі приблизно 90°C.

Суспензійну сировину подавали до дискового пульверизатора з 10,1см у діаметрі, описаного у

UA 78793 C2

вищезгаданому Прикладі 2, що обертався при 6400об./хв., і поверхню диска підтимували при температурі 90°С. Максимальний повний час експозиції азитроміцину до утворення розплавленої суспензії, був меншим, ніж 10 хвилин. Частинки, утворені дисковим пульверизатором, піддавали охолодженню і затвердінню в присутності охолоджувального повітря, що циркулює через камеру збирання продукту. Середній розмір частинок встановлювали приблизно 200мкм, використовуючи Malvern аналізатор розміру частинок.

Утворені таким чином мультичастинки піддавали пост-обробці, поміщаючи зразок у герметичний циліндр, який потім поміщали у камеру з регульованою атмосферою при 40°С протягом 10 днів. Зразки мультичастинок, які були піддані пост-обробці, оцінювали за допомогою PXRD, який показав, що приблизно 99% азитроміцину у мультичастинках був у кристалічній формі дигідрату.

Стадія В - Дослідження швидкості вивільнення азитроміцину in vitro

Швидкість вивільнення азитроміцину in vitro для дозованих форм тривалого вивільнення (2г кожна) SR9, SR10, SR11, SR12, SR13 та SR14 визначали наступним тестом на розчинність.

Воду (60мл) додавали до флакона, що містить дозовану форму. Флакон потім інвертували кілька разів щоб перемішати суспензію. Кожна дозована форма тривалого вивільнення у суспензійній формі була протестована шляхом додавання її в розчинювальний буфер в стандартному USP оберто-лопатевому апараті, як розкрито в фармакопеї США (USP 26), Іспит на розчинність, Глава 711, Апарат 2. Лопаті оберталися зі швидкістю 50об./хв., і тест на розчинність проводився в 840мл 0,1М буфері фосфату натрію, pH 6,0 (±0,05) при 37±0,5°С. У визначені часи після початку дослідження (тобто дозовані форми вставлені в апарат), відфільтровані аліквоти (зазвичай 10мл) від досліджуваного середовища були проаналізовані на азитроміцин високоефективною рідинною зворотно-фазовою хроматографією і визначені в УФ наступним способом. Визначену кількість досліджуваного розчину фільтрували, щоб видалити макрочастинки. Фіксований об'єм 10мкл вводили у колонку (15см довжина × внутрішній діаметр 3,9мм) і підтримували при 35±3°С. Мобільна фаза складалася з об'ємних співвідношень: ацетонітрил 45%, метанол 30% і буфера 25%. Буфер складався з 25мМ KH_2PO_4, pH 6,5. Швидкість потоку - 1мл/хв. У досліджуваному розчинювальному середовищі фактична кількість азитроміцину визначалась порівнянням площі піка зразка проти площі стандартного хроматографічного піка азитроміцину.

Таблиця 4

Композиція	Час (год)	Вивільнений азитроміцин (мгА)	Вивільнений азитроміцин (%)
SR9 (MP2)	0,25	560	28
	0,5	920	46
	1	1400	70
	2	1800	90
	3	1900	95
SR10 (MP3)	0,25	520	26
	0,5	860	43
	1	1320	66
	2	1740	87
	3	1860	93
SR11 (MP4)	0,25	500	25
	0,5	800	40
	1	1240	62
	2	1680	84
	3	1840	92
SR12 (MP5)	0,25	460	23
	0,5	760	38
	1	1180	59
	2	1460	73
	3	1640	82
SR13 (MP6)	0,25	600	30
	0,5	1000	50
	1	1540	77
	2	1920	96
	3	1980	99
SR14 (MP7)	0,25	730	37
	0,5	1200	60
	1	1700	85
	2	1880	94
	3	1920	96

Результати цих тестів на розчинність, наведених вище в Таблиці 4, показують, що ці різні композиції мультичастинок і підлужувального агента відповідають критерію швидкості вивільнення для pH 6,0 буфера в дослідженні in vitro (i) від 15 до 55% згадуваного азитроміцину у згадуваній дозованій формі за 0,25 годин; (ii) від 30 до 75% згадуваного азитроміцину у згадуваній дозованій формі за 0,5 годин; і (iii) більше, ніж 50% згадуваного азитроміцину у згадуваній дозованій формі через 1 годину після введення до буферного

UA 78793 C2
UA 78793 C2

середовища.

Приклад 6

Порівняння in vivo дозованих Форм азитроміиину тривалого і швидкого вивільнення

Проводилося два клінічних дослідження, щоб відповідно оцінити фармакокінетику і шлунково-кишкову толерантність трьох дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення, даного винаходу, кожна з яких містила 352мг безводного TSP як підлужувального агенту і довільно містила гідроксид магнію 250мг, у порівнянні з дозованою формою азитроміцину швидкого вивільнення, котра містила половину TSP (176мг) і без гідроксиду магнію. Дозовані форми тривалого вивільнення були виготовлені, як описано у стадії А, нижче, у той час як дослідження фармакокінетики і побічних ефектів, описані, відповідно, у наступних стадіях В і С

Стадія А - виготовлення дозованих форм азитроміцину тривалого вивільнення

Ці дозовані форми тривалого вивільнення були виготовлені таким чином: дві різні дозовані форми азитроміцину тривалого вивільнення (надалі "SR15" і "SR16") виготовляли змішуючи 4,2г (2гА) мультичастинок азитроміцину, виготовлених, як описано нижче, з різними ексціпієнтами. SR15 дозована форма включала суміш мультичастинок азитроміцину і ексціпієнтну суміш, описану нижче. SR16 дозована форма включала суміш мультичастинок азитроміцину, ту ж саму ексціпієнтну суміш і гідроксид магнію. Щоб приготувати SR16, гідроксид магнію додавали до флакону, що містив SR15. Вміст перемішували, перевертаючи флакон.

SR12 виготовляли, як описано в Прикладі 5.

Мультичастинки Азитроміцину

Мультичастинки азитроміцину "MP8", що включають 50% азитроміцину дигідрату, 47% Compritol® і 3% Lutrol® виготовляли тим же самим способом, як MP1 мультичастинки в Прикладі 2, за винятком того, що суміш подавали через Leistritz двошнековий екструдер 27мм (Model ZSE 27, Leistritz Extruder Corporation, Somerville, NJ) зі швидкістю 140г/хв, до утворення розплавленої суміші.

Підлужувальні агенти й ексціпієнти

Виготовляли ексціпієнтну суміш, для використання в комбінації з мультичастинками азитроміцину. Ексціпієнтна суміш складалася із суміші 352мг безводного TSP як підлужувального агента, 19,36г сахарози (NF), 67мг гідроксипропілцелюлози (NF), 67мг ксантанової каміді (NF), 200мг колоїдного діоксиду кремнію (NF), діоксиду титана - 400мг (USP), 140мг вишневого ароматизатора і 230мг бананового ароматизатора.

Також готували окремі флакони, що містили 250мг необов'язкового гідроксиду магнію - підлужувального агента (USP).

Стадія В - Фармакокінетичне клінічне дослідження

Фармакокінетика in vivo "SR15" і "SR16" мультичастинкових дозованих форм азитроміцину була оцінена на 32 здорових людських суб'єктах натщесерце в рандомізованому, відкритому, паралельному, подвійно-перехресному дослідженні. В перший день вісім суб'єктів одержали мультичастинкову дозовану форму азитроміцину SR15, і вісім суб'єктів одержали мультичастинкову дозовану форму азитроміцину SR16. Як контроль, дві групи (А і В), кожна із восьми суб'єктів, одержували дві разові дози оральної суспензії азитроміцину дигідрату в пакетах (Zithromax®, Pfizer Inc.), де кожна доза містила 1048мг азитроміцину дигідрату, що є еквівалентним 1000мгА азитроміцину, 88мг TSP і попередньо згадувані неактивні компоненти.

Зокрема, 2гА кожної композиції азитроміцину (SR15 без гідроксиду магнію або SR16 з гідроксидом магнію), або наявні в продажі пакетики азитроміцину дозувалися на основі комп'ютерної рандомізації для кожної з двох груп.

До доз композицій SR15 і SR16 додавали 60мл води до флакона, що містив SR15 і який струшували протягом 30 секунд. Повний вміст флакона призначався безпосередньо суб'єкту орально. Додатково додавали 60мл води для обполіскування флакону і цю воду давали суб'єкту орально. Давали суб'єкту додатково 120мл води, використовуючи чашку для дозування.

До дози двох одноградових пакетів азитроміцину, що мається у продажу, вміст 1г разової дози пакету Zithromax® додавали у чашку, що містить 60мл води. Суміш розмішували і давали суб'єкту орально. Використовували додаткові 60мл води, щоб обполіскувати чашку і цю воду давали суб'єкту орально. Таку процедуру повторювали для другого пакету Zithromax®.

Усі суб'єкти отримували дозу орально натщесерце. Усіх суб'єктів обмежували від лежання, вживання їжі і напоїв, крім води протягом перших 4 годин після дозування.

Проби крові (5мл кожна) бралиті з вен суб'єктів до введення дози та через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72 і 96 годин після дозування. Концентрацію азитроміцину у сироватці визначали, використовуючи високоефективну рідинну хроматографію, описану у [Shepard та ін., J, Chromotography. 565:321-337 (1991)]. Загальна системна експозиція азитроміцину визначалась вимірюванням площини під фармакокінетичною кривою (AUC) для кожного суб'єкта в групі і потім розраховували середню AUC для групи. C_{max} -максимальна концентрація азитроміцину у сироватці суб'єкта. T_{max} - час, при якому досягалась C_{max}. %CV - коефіцієнт дисперсії і SD - стандартне відхилення.

На 15 день процедуру повторили за винятком того, що дві групи по 8 суб'єктів, які одержували контрольні дозовані форми у 1-ий день, потім одержували азитроміцин у мультичастинковій формі SR15 або SR16. Аналогічно, дві групи по 8 суб'єктів попередньо одержували мультичастинкові дозовані форми азитроміцину в 1-ий день, потім -контрольні дозовані форми.

Фармакокінетика in vivo SR12 мультичастинкової дозованої форми азитроміцину була також оцінена на шістнадцяти здорових суб'єктах натщесерце в рандомізованому, подвійно-перехресному дослідженні. Контролем були два однодозових пакета оральної суспензії азитроміцину дигідрату (Zithromax®, Pfizer Inc. New York, NY), кожна доза яких містила 1048мг азитроміцину дигідрату, що є еквівалентним 1000мгА

UA 78793 C2

азитроміцину, 88мг TSP і попередньо вказані неактивні компоненти. Результати цього дослідження наведено в Таблиці 5.

Таблиця 5

Композиція	C_{max} (г/мл)		T_{max} (год)		AUC (мкг × год/мл) O-Tlast (96год)	
	Геометричн. середнє значення	%CV	Арифметичн середнє значення	SD	Геометричн. середнє значення	%CV
SR15	0,92	36	2,94	1,7	13,81	35
SR16	0,82	26	4,13	1,6	15,75	40
Контроль для SR15	2,09	36	1,13	0,3	18,98	22
Контроль для SR16	1,90	49	1,56	0,7	19,03	24
SR12	0,86	26	4,88	1,86	13,6	25
Контроль для SR12	2,10	42	1,25	0,58	15,3	24

Базуючись на результатах Таблиці 5, біодоступність для SR15, SR16 і SR12 склала 73%, 83% і 89%, відповідно, відносно контрольної форми швидкого вивільнення. Дані також показали, що співвідношення максимальної концентрації азитроміцину у сироватці, забезпечені мультичастинковою дозованою формою SR15, SR16 і SR12, до максимальної концентрації азитроміцину, забезпеченої контрольною дозованою формою, були 0,44, 0,43 і 0,41, відповідно. Крім того, час досягнення максимальної концентрації був довший для мультичастинкових форм азитроміцину, ніж для контрольних дозованих форм швидкого вивільнення.

Стадія С - дослідження шлунково-кишкової толерантності

Толерантність iln vivo мультичастинкових дозованих форм азитроміцину SR15 і SR16 була оцінена рандомізованим, паралельним дослідженням. Зокрема, 106 здорових суб'єктів перорально одержували мультичастинкову композицію азитроміцину тривалого вивільнення SR15, 106 здорових людських суб'єктів перорально одержували мультичастинкову композицію азитроміцину тривалого вивільнення SR16 і 108 здорових людських суб'єктів одержували дві однократні дози 1гА азитроміцину дигідрату у пакетах для оральної суспензії. Повний вміст одного пакета змішували із приблизно 60мл води в чашці і потім негайно випивали. Додатково додавали у чашку 60мл води, змішували і потім випивали, щоб гарантувати прийняття повної дози. Ці стадії повторювали для другого пакета.

Шлунково-кишкові побічні явища типу поносу, нудоти і блювоти контролювали протягом 48 годин після введення кожної дозованої форми. Суб'єктів опитували принаймні в наступні приблизні часи: 1, 2, 4, 6, 8, 12 і 24 годин після дозування.

Інцидентність шлунково-кишкових побічних явищ, перевірених суб'єктами, наведена в Таблиці 6.

Подібне вивченя толерантності in vivo було здійснено на композиції SR12, використовуючи популяцію 16 здорових людських суб'єктів. Контролем, використовуваним для цього вивчення, були дві однократні дози азитроміцину дигідрату 1гА у пакетах для оральної суспензії. Результати цього вивчення також наведено в Таблиці 6.

Таблиця 6

	Відсотки суб'єктів із шлунково-кишковими побічними ефектами		
Композиція	Діарея	Нудота	Блювота
SR15	17,9	17,0	2,8
SR16	23,6	17,0	3,8
Контроль	27,8	54,6	25,9
SR12	18,8	18,8	0
Контроль для SR12	18,8	50	6

Результати в Таблиці 5 і 6 показують, що обидві мультичастинкові дозовані форми азитроміцину з або без гідроксиду магнію, в яких мультичастинки включали 2-3% Lutrol ®, забезпечували нижчі концентрації азитроміцину, вивільненого із форм швидкого вивільнення, у порівнянні з контрольною дозованою формою швидкого вивільнення і суттєво покращували шлунково-кишкову толерантність щодо контрольної дозованої форми швидкого вивільнення при одночасній підтримці біодоступності, істотно еквівалентній контрольному швидкому вивільненню. Далі, SR15 забезпечила відносний ступінь покращення у порівнянні з контролем: 1,6 - для поносу, 3,2 - для нудоти, і 9,3 -для блювоти, у той час як SR16 забезпечила відносний ступінь покращання: 1,2 - для поносу, 3,2 - для нудоти, і 6,8 - для блювоти. Аналогічно, SR12 не забезпечила ніякого покращення щодо діареї над контролем, відносний ступінь покращання 50 і не спостерігалось випадків блювоти у порівнянні із 6 випадками, що відбулися в контролі. -Необхідно відзначити, що результати для SR12 не можуть бути точно зрівняні з результатами для SR15 і SR16 внаслідок маленької популяції вивчення SR12.

Приклад 7

Порівняння in vivo мультичастинкових Форм азитроміиину і дозованих форм азитроміцину швидкого вивільнення

Клінічне вивчення проводилося, щоб оцінити фармакокінетику і шлунково-кишкову толерантність двох мультичастинкових дозованих форм азитроміцину, що містять 2гА або 3гА азитроміцину, відповідно, і кожна з яких містить 352мг безводного TSP як підлужувального агента, у порівнянні з дозованою формою азитроміцину швидкого вивільнення, що містить половину TSP (176мг) і без гідроксиду магнію. Дозована форма тривалого вивільнення була виготовлена, як описано в наступній стадії А, вищевказане вивчення швидкості вивільнення in

UA 78793 C2

vitro дозованої форми 2гА було здійснено, як описано в стадіїї В, у той час як фармакокінетика і побічні ефекти клінічних вивчень і їх результати, описані, відповідно, у наступних стадіях С і D.

Стадія А - виготовлення мультичастинкових дозованих форм азитроміцину

Мультичастинкові дозовані форми азитроміцину (надалі "SR17" і "SFT18") були виготовлені шляхом змішування 4,2г (2гА) або 6,3г (3гА), відповідно, мугьтичастинок азитроміцину MP9, що виготовлялись, як описано нижче, з ексціпієнтами. SR17 дозована форма включала суміш мультичастинок азитроміцину (MP9) і суміші ексціпієнтів, описані нижче.

Мультичастинки азитроміцину

Мультичастинки азитроміцину "MP9", що включали 50% азитроміцину дигідрату, 46% Compritol®, і 4% Lutrol®, були виготовлені тим же самим способом, як MP9 мультичастинки в Прикладі 2, за винятком того, що суміш подавалася через двошнековий екструдер Liestritz 27мм зі швидкістю 140г/хв до утворення розплавленої суміші. Диск пульверизатора обертався зі швидкістю 5500 обертів на хвилину, щоб утворити мультичастинки. Одержані мультичастинки витримували при 40°С і відносній вологості 75% в акліматизаційній камері протягом 5 днів.

Підлужувальні агенти і ексціпієнти

Виготовляли ексціпієнтну суміш для використання в комбінації з мультичастинками азитроміцину. Ексціпієнтна суміш складалась із суміші 352мг безводного TSP як підлужувального агента, 38,7г сахарози (NF), 67мг гідроксипропілцелюлози (NF), 67мг ксантанової каміді (NF), 200мг колоїдного діоксиду кремнію (NF), діоксиду титана 400мг (USP), 140мг вишневого ароматизатора, 330мг ванільного ароматизатора і банановго ароматизатора - 230мг.

Стадія В - Вивчення in vitro швидкості вивільнення азитроміцину

Вивчення швидкості вивільнення in vitro мультичастинкової дозованої форми SR 17 виконували, як описано в Прикладі 5.

Таблиця 7

Композиція	Час (год)	Вивільнений азитроміцин (мгА)	Вивільнений азитроміцин(%)
SR17 (MP9)	0,25	1080	54
	0,5	1540	77
	1	1880	94
	2	1920	96
	3	1920	96

Стадія С - Клінічне дослідження фармакокінетики

Фармакокінетика in vivo мультичастинкових дозованих форм азитроміцину SR17 і SR18 була оцінена на 300 здорових суб'єктах натщесерце (100 суб'єктів у групі) у рандомізованому, паралельно-груповому дослідженні. Суб'єкти спонтанно відненсені до однієї з наступних 3-х груп лікування: SR17 (2гА), SR18 (3гА) і 8 $\times$250мгА таблетки Zithromax® (контроль), що у комбінації, містять 2гА азитроміцину, 1,1г дифосфату натрію і інші неактивні компоненти.

Для всіх доз був використаний загальний об'єм води 240мл. Дози композицій SR17 і SR18, SR17 або SR18 додавали до флакона, що містив ексціпієнтну суміш. Воду (60мл) додавали до флакона, що містив SR17 або SR18 і ексціпієнтну суміш. Флакон струшували протягом 30 секунд, щоб змішати суспензію. Повний вміст флакону вводили безпосередньо до ротової порожнини. Додатково додавали 60мл води для обполіскування флакону і ротової порожнини суб'єкта. Додатково призначалося 120мл води, використовуючи чашку дозування.

Для дозування восьми таблеток Zithromax® 250мг, суб'єктам давали 240мл води, щоб перорально вводити вісім таблеток одну за іншою.

Усі суб'єкти перорально одержували дозу після нічного голодування. Від усіх суб'єктів вимагалося обмеження лежачого положення, вживання їжі і напоїв, окрім води протягом перших 4 годин після дозування.

Проби крові збирали у кожного суб'єкта у кількості, достатній, щоб забезпечити мінімум три мілітра сироватки для фармакокінетики азитроміцину. Кров була зібрана в тару, що не містила консервантів або антикоагулянтів, або у сепаратор сироватки у наступні часи: 0 (до дозування), 2 і 3 години (очікуваний T_{max}) після призначення препарату. Концентрація азитроміцину у сироватці була визначена з використанням високоефективної рідинної хроматографії, описаної [Shepard та інш., J. Chromatography. 565:321-337(1991)].

Результати цього дослідження наведено в Таблиці 8.

Таблиця 8

Композиція	Концентрація азитроміцину у сироватці (мкг/мл) на 2 годину після дозування	Концентрація азитроміцину у сироватці (мкг/мл) на 3 годину після дозування
SR17	1,04 %CV 36	0,933 %CV 34
SR18	1,57 %CV 47	1,26 %CV 25
Таблетки (8$\times$250мг)	1,08 %CV 37	0,962 %CV 32

Базуючись на результатах Таблиці 8, концентрації азитроміцину у сироватці для SR17 і SR18 на 2 І3 годину після дозування були не меншими, ніж сироваткові концентрації для 8 таблеток Zithromax®. Дані показали, що

UA 78793 C2

не було ніякої затримки вивільнення діючої речовини із SR17 або SR18 даної кількості підлужувального агента.

Стадія D - клінічне дослідження шлунково-кишкової толерантності

На стадії B була оцінена толерантність SR17 і SR18 мультичастинкових дозованих форм азитроміцину. У перший день суб'єктів опитували на предмет побічних явищ принаймні в наступні приблизні проміжки часу: 0, 2, 4, 8, 12 і 24год. Інцидентність шлунково-кишкових побічних явищ, перевірених на суб'єктах, наведена в Таблиці 9.

Таблиця 9

Композиція	Кількість суб'єктів із шлунково-кишковими побічними ефектами		
	Діарея	Нудота	Блювота
SR17	44	28	6
SR18	59	51	9
Контроль (8×250мг таб.)	39	30	7

Результати в Таблицях 7 і 8 показують, що 2гА або 3гА мультичастинкових протестованих дозованих форм азитроміцину, де мультичастинки включають 4% Lutrol® і ексципієнтну суміш, що містить TSP у кількості 352мг, не забезпечують ніякої переваги в зниженні концентрації у сироватці або поліпшенні шлунково-кишкової толерантності у порівнянні з таблетованою дозованою формою швидкого вивільнення.

Таким чином, як показано результатами в таблицях 8 і 9, ефективна кількість підлужувального агента не використовувалася з цими специфічними мультичастинками для забезпечення бажаного профілю вивільнення і побічного впливу на шлунково-кишковий тракт.

Приклад 8

Метод встановлення кількості підлужувального агента для використання з азитроміцином швидкого вивільнення

Ефективна кількість підлужувального агента, яка інгібує дезінтеграцію азитроміцину у шлунку, і таким чином, приводить до покращення толерантності композиції швидкого вивільнення, була розрахована наступним способом. Композиція швидкого вивільнення без підлужувального агента вивільняє приблизно 92% діючої речовини протягом 30 хвилин при pH 6,0, як описано в Прикладі 5, тобто, 3,07% на хвилину при pH 6,0. Для поліпшення толерантності, швидкість розчинення азитроміцину повинна бути зменшена, переважно до швидкості, при якій вивільняється тільки приблизно 1,5гА, або менше у перші 30 хвилин або не більше, ніж 2,5% на хвилину. Було припущено, що швидкість розчинення композиції швидкого вивільнення прямо пропорційна розчинності азитроміцину, що залежить від pH, як показано в Таблиці 10.

Таблиця 10

pH	Розчинність азитроміцину (мг/мл)
2,88	440
4,09	430
6,15	380
6,42	310
6,61	250
6,65	140
6,75	120
6,87	36
7,41	5
8,02	0,5
8,85	0,02
10,34	0,005

Оскільки прийнято, що швидкість вивільнення азитроміцину прямо пропорційна розчинності азитроміцину, розчинність азитроміцину при pH 6,0 та при швидкості 3,07%, - 390мг/мл, що отримано інтерполяцією даних таблиці 10. Відповідна розчинність, що дає поліпшену толерантність, розрахована як:

Розчинність^T=(390мг/мл) (2,5%)/(3,07%)

Розчинність^T визначена як розчинність, при якій розчинення азитроміцину не приводить до надмірних побічних ефектів на шлунково-кишковий тракт. Було встановлено, що розчинність^T із рівняння дорівнює 318мг/мл. Знову, інтерполяцією даних Таблиці 10 отримано, що pH, який відповідає розчинності^T дорівнює 6,4.

Переважно, кількість підлужувального агента у композиції азитроміцину швидкого вивільнення або кількість, яка дозується разом з композицією азитроміцину швидкого вивільнення, є такою, яка підвищує pH шлунку до 6,63 протягом, принаймні, 30 хвилин. Щоб розрахувати цю кількість, приймається, що базальна кількість кислоти в шлунку дорівнює приблизно 0,96ммоль H^+, і що середня швидкість секреції кислоти становить приблизно 3ммоль на годину.

Щоб обчислити кількість підлужувального агента або підлужувальних агентів, що повинні бути включені до композиції, необхідно отримати дані титрування для різних підлужувальних агентів і комбінацій підлужувальних агентів. Таким чином, готували розчини декількох підлужувальних агентів і комбінацій підлужувальних агентів і потім титрували з 0,1N HCl і вимірювали кінцеве значення pH. Виходячи з цих даних, ми можемо обчислювати

UA 78793 C2

pH проти профілю часу, як описано на стадії А прикладу 1, припускаючи, що основна кількість кислоти в шлунку дорівнює приблизно 0,96ммол H^+ і що середня швидкість секреції кислоти є приблизно 3ммоль на годину. Ці дані представлені на Фігурах 2 і 3.

На Фіг.3, видно, що композиції, які містять 176мг TSP або 176мг TSP плюс 500мг $CaCO_3$, як очікується, не підвищують шлунковий pH до 6,8 протягом від 30 до 40 хвилин, у той час, як композиції, що містять (76мг TSP і 500мг TRIS, 176мг TSP плюс 1000мг TRIS, або 176мг TSP плюс 250мг $Mg(OH)_2$, як очікується, забезпечують збільшення pH на, принаймні на довший термін. Виявилось, що композиція з 352мг TSP забезпечує pH 6,48 протягом трошки більше 30 хвилин і тому може розглядатися як така, що містить мінімальну кількість підлужувального агента, необхідного для зменшення побічних ефектів на шлунково-кишковий тракт після введення високої дози композиції азитроміцину швидкого вивільнення. При розгляді між-індивідуальних розходжень у швидкості секреції кислоти шлунком і при розгляді сили дії дозованої форми, кількість підлужувального агента є переважно вищою, ніж мінімальна.

Подібним аналізом даних на Фіг.2, 352мг TSP і 352мг TSP+500мг карбонату кальцію прогнозують забезпечення лише адекватного підвищення шлункового pH до бажаної тривалості, у той час як інші протестовані комбінації прогнозують забезпечення адекватного збільшення шлункового pH на бажаний періоду часу. Необхідно відзначити, що вищезгадана загальна процедура визначення ефективної кількості підлужувального агента залежить від припущень, зроблених щодо базального кислотного стану у шлунку і швидкості секреції кислоти. Вибрані значення представляють середні числа для взагалі здорових осіб і можуть істотно варіюватися між індивідуумами. Ефективна кількість підлужувального агента в залежності від припущень може бути розрахована процедурою, наведеною вище.

Формула винаходу

1. Оральна дозована форма, що містить:
(а) ефективну кількість підлужувального агента; і
(б) мультичастинки, де згадані мультичастинки включають:
(i) від приблизно 20% до приблизно 75% азитроміцину; і
(ii) від приблизно 25% до приблизно 80% гліцериду, який містить гліцерилмонобехенат, гліцерилдибехенат і гліцерилтрибехенат або їх суміш; і
(iii) полоксамер.

2. Оральна дозована форма за п. 1, де полоксамер включає полоксамер 407.

3. Оральна дозована форма за п. 1, де підлужувальний агент включає бікарбонат, фосфат, гідроксид металу, оксид металу або їх комбінацію.

4. Оральна дозована форма за п. 3, де підлужувальний агент включає триосновний фосфат натрію і гідроксид магнію.

5. Оральна дозована форма за п. 3, яка містить від приблизно 250 мгА до приблизно 7 гА азитроміцину.

6. Оральна дозована форма за п. 5, яка містить від приблизно 1,5 гА до приблизно 4 гА азитроміцину.

7. Оральна дозована форма за п. 5, яка містить від 1,8 гА до 2,2 гА азитроміцину.

8. Оральна дозована форма азитроміцину, що містить:
(а) принаймні приблизно 200 мг триосновного фосфату натрію; і
(б) мультичастинки, де згадані мультичастинки включають:
(i) азитроміцин;
(ii) суміш гліцерилмонобехенату, гліцерилдибехенату і гліцерилтрибехенату; і
(iii) полоксамер 407;
і де згадана дозована форма містить від приблизно 1,5 гА до приблизно 4 гА азитроміцину.

9. Оральна дозована форма за п. 8, яка містить принаймні приблизно 100 мг оксиду магнію.

10. Оральна дозована форма за п. 8, що містить:
(а) від 300 мг до 400 мг триосновного фосфату натрію;
(б) від 200 мг до 300 мг гідроксиду магнію; і
(в) мультичастинки, де згадані мультичастинки включають:
(i) азитроміцин;
(ii) суміш гліцерилмонобехенату, гліцерилдибехенату і гліцерилтрибехенату; і
(iii) полоксамер 407;
і де згадана дозована форма містить від приблизно 1,5 гА до приблизно 4 гА азитроміцину.

11. Оральна дозована форма за п. 8, яка містить від 1,8 гА до 2,2 гА азитроміцину.

12. Оральна дозована форма за п. 11, де згаданим азитроміцином є дигідрат азитроміцину.

13. Оральна дозована форма за п. 1, де згаданим азитроміцином є дигідрат азитроміцину.

14. Оральна дозована форма за п. 3, де згаданий азитроміцин принаймні на 70 ваг.% кристалічний.

15. Оральна дозована форма за п. 3, де згадана оральна дозована форма є порошком для оральної суспензії, пакетиком з одиничною дозою, оральною суспензією, таблеткою або капсулою.

16. Спосіб зменшення частоти шлунково-кишкових побічних ефектів, пов'язаних з призначенням азитроміцину ссавцю, який полягає у спільному введенні оральної дозованої форми за п. 1 згаданому ссавцю, при якому частота шлунково-кишкових побічних ефектів зменшується у порівнянні з частотою, коли призначається еквівалентна доза азитроміцину без згаданого підлужувального агента.

UA 78793 C2

17. Спосіб за п.16, де згаданим ссавцем є людина.

18. Спосіб за п.17, який включає введення від приблизно 250 мгА до приблизно 7 гА азитроміцину згаданій людині.

19. Спосіб за п. 18, де азитроміцин вводять в одиничній дозі.

20. Спосіб за п. 19, який включає введення від приблизно 1,5 гА до приблизно 4 гА азитроміцину.

21. Спосіб за п. 19, який включає введення від приблизно 1,5 гА до приблизно 3 гА азитроміцину.

22. Спосіб за п. 19, який включає введення від 1,8 гА до 2,2 гА азитроміцину згаданій людині в одиничній дозі.

23. Спосіб за п. 17, який включає введення від 30 мгА/кг до 90 мгА/кг азитроміцину людині, де згаданою людиною є дитина з вагою 30 кг або менше.

24. Спосіб за п. 23, де азитроміцин вводять в одиничній дозі.

25. Спосіб за п. 24, який включає введення від 45 мгА/кг до 75 мгА/кг азитроміцину дитині з вагою 30 кг або менше.

26. Спосіб за п. 24, який включає введення приблизно 60 мгА/кг азитроміцину дитині з вагою 30 кг або менше.

27. Спосіб за п. 16, де підлужувальний агент включає бікарбонат, фосфат, гідроксид металу, оксид металу або їх комбінацію.

28. Спосіб за п. 27, де підлужувальний агент включає триосновний фосфат натрію і гідроксид магнію.

29. Спосіб за п. 27, де згаданий азитроміцин включає азитроміцин у формі негайного вивільнення.

30. Спосіб за п. 27, де згаданий азитроміцин включає азитроміцин у формі тривалого вивільнення.

31. Спосіб за п. 27, де згаданий азитроміцин включає мультичастинки азитроміцину.

32. Спосіб за п. 31, де згадані мультичастинки азитроміцину включають:

(а) азитроміцин; і

(б) фармацевтично прийнятний носій.

33. Спосіб лікування бактеріальної або протозойної інфекції у ссавця, який має потребу в цьому, який включає введення згаданому ссавцю одиничної дози оральної дозованої форми за п.1.

34. Спосіб за п. 33, де згаданим ссавцем є людина.

35. Спосіб за п. 34, який включає введення від приблизно 250 мгА до приблизно 7 гА азитроміцину згаданій людині.

36. Спосіб за п. 35, де азитроміцин вводять в одиничній дозі.

37. Спосіб за п. 36, який включає введення від приблизно 1,5 гА до приблизно 4 гА азитроміцину згаданій людині.

38. Спосіб за п. 36, який включає введення від приблизно 1,5 гА до приблизно 3 гА азитроміцину згаданій людині.

39. Спосіб за п. 36, який включає введення від 1,8 гА до 2,2 гА азитроміцину згаданій людині.

40. Спосіб за п. 34, який включає введення від 30 мгА/кг до 90 мгА/кг азитроміцину людині, де згаданою людиною є дитина з вагою 30 кг або менше.

41. Спосіб за п. 34, де азитроміцин вводять в одиничній дозі.

42. Спосіб за п. 41, який включає введення від 45 мгА/кг до 75 мгА/кг азитроміцину дитині з вагою 30 кг або менше.

43. Спосіб за п. 41, який включає введення 60 мгА/кг азитроміцину дитині з вагою 30 кг або менше.

44. Спосіб за п. 33, де підлужувальний агент включає бікарбонат, фосфат, гідроксид металу, оксид металу або їх комбінацію.

45. Спосіб за п. 44, де підлужувальний агент включає триосновний фосфат натрію.

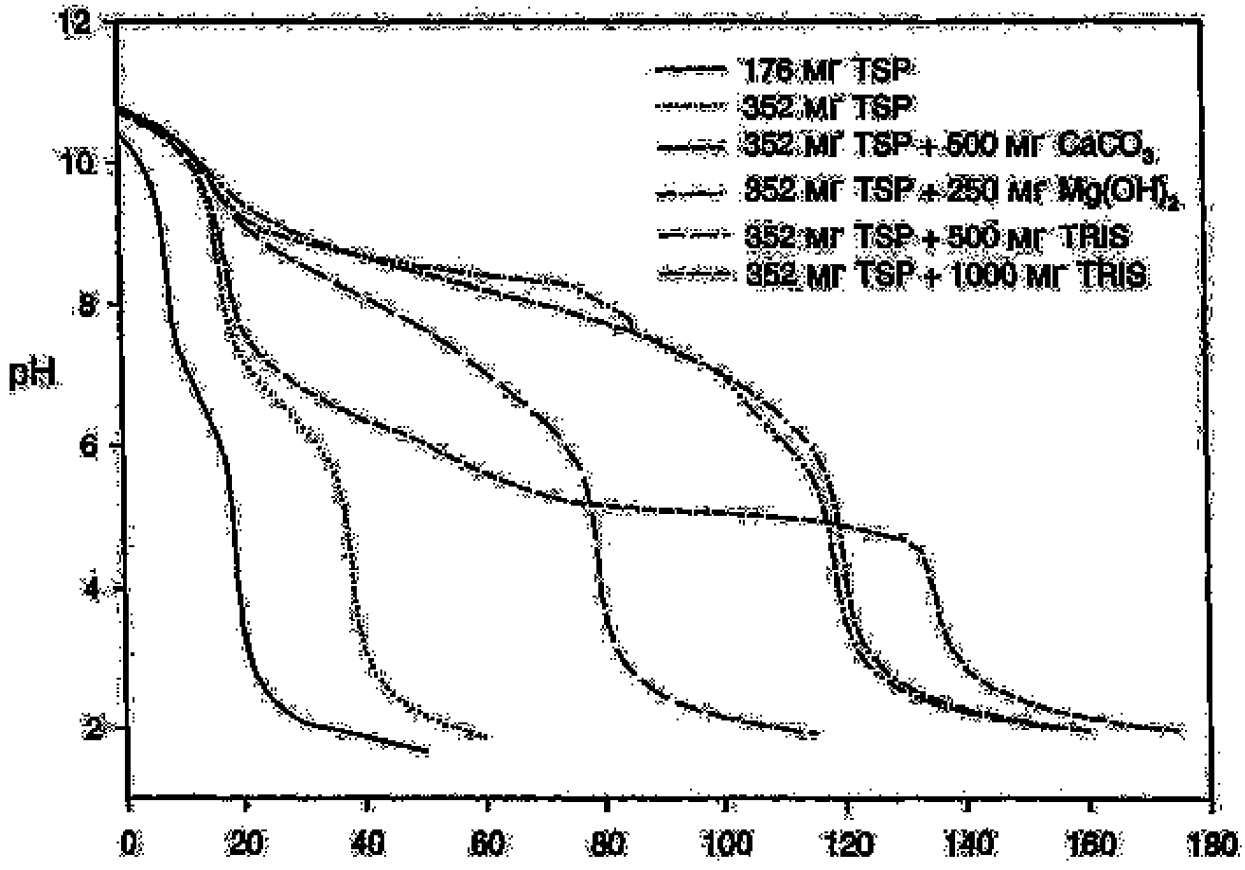
46. Спосіб за п. 45, де підлужувальний агент додатково включає гідроксид магнію.

47. Спосіб за п. 44, де згаданий азитроміцин включає азитроміцин у формі негайного вивільнення.

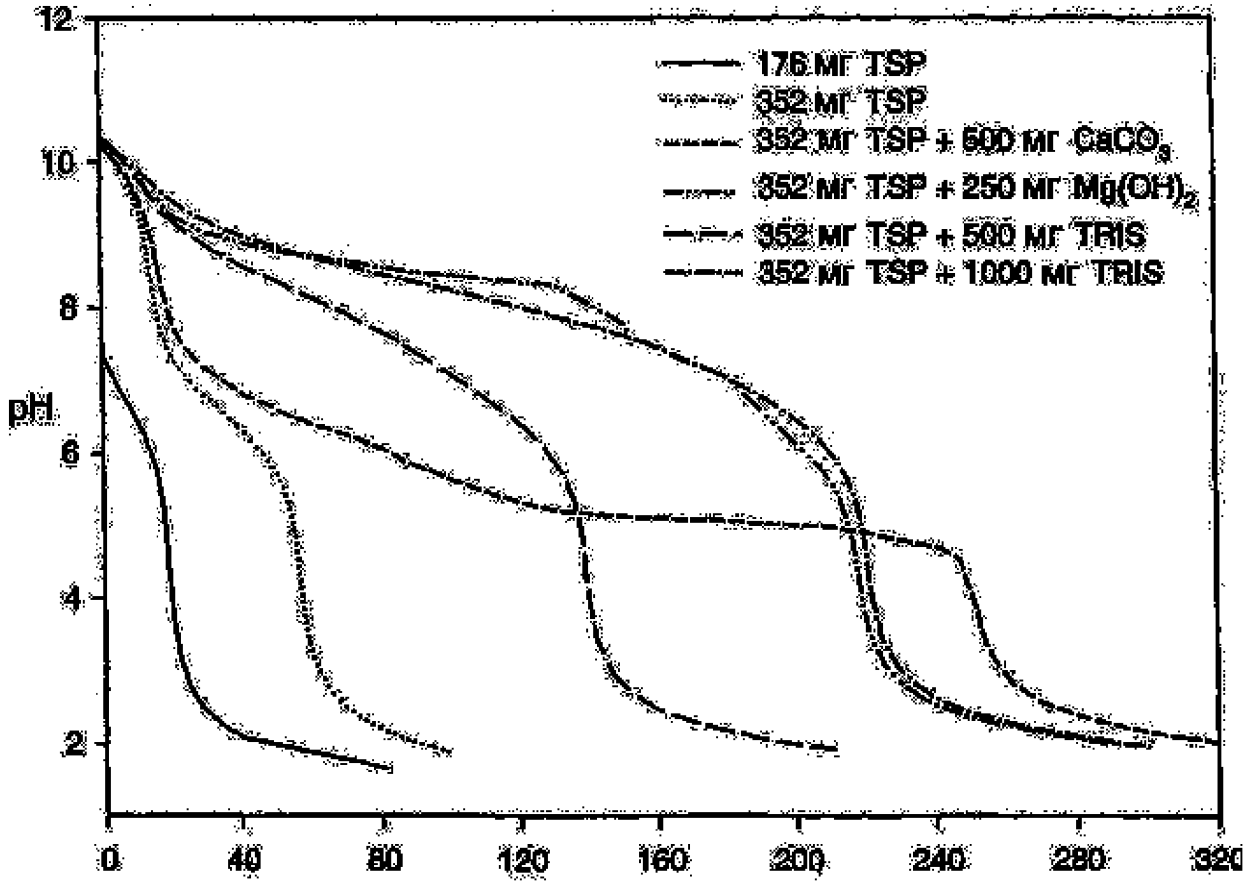
48. Спосіб за п. 44, де згаданий азитроміцин включає азитроміцин у формі тривалого вивільнення.

UA 78793 C2

UA 78793 C2



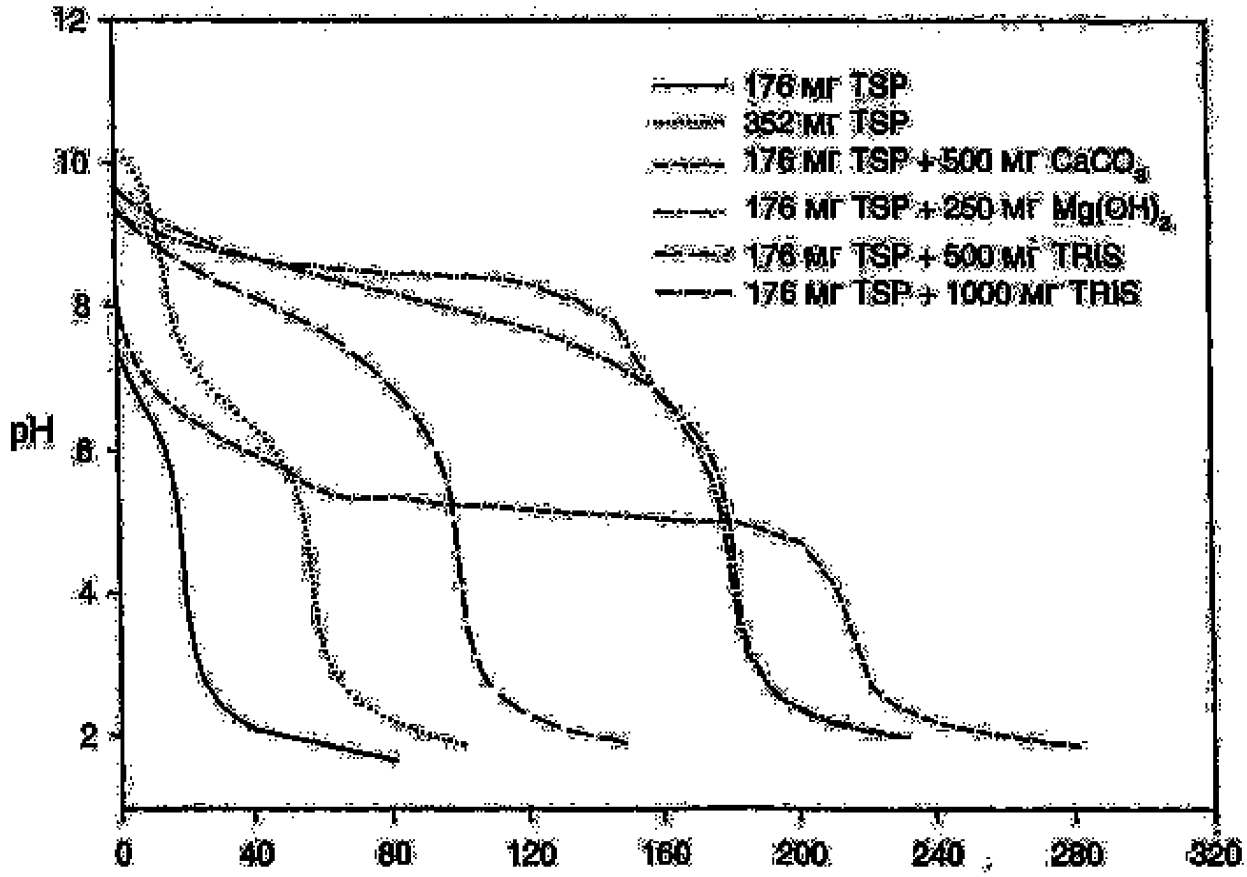
Фіг. 1



Фіг. 2

UA 78793 C2

UA 78793 C2



Фіг. 3

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 5 25.04.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 78793 C2

UA 78793 C2