

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції на основі фуразидину з пролонгованим вивільненням для перорального введення, яку можна застосовувати для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (UTI).

Технологічні передумови

Інфекції сечовивідних шляхів (UTI) є найбільш розповсюдженим станом, який потребує медичного консультування та догляду за амбулаторними пацієнтами. UTI складають прибіл. 10-20 % позалікарняних інфекцій та прибіл. 40-50 % внутрішньолікарняних інфекцій. Прибіл. 80 % всіх UTI виникає у жінок. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, бактеріурія виникає щонайменше один раз за життя у прибіл. 10 % популяції жінок та у 1-2 % популяції чоловіків, причому асимптоматичні UTI у жінок вірогідно виникають вдвічі частіше.

Інфекція сечовивідних шляхів без ускладнення (uUTI) є клінічним синдромом, який характеризується піурією та задокументованим мікробним патогеном у культурі сечі, що супроводжується локальними ознаками та симптомами, такими як частота сечовипускання, сильна потреба у сечовипусканні, дизурія та надлобкові болі. UTI без ускладнень (uUTI), які також часто називаються гострим циститом, виникають у жінок з нормальною анатомією сечовивідних шляхів та не супроводжуються системними ознаками або симптомами, такими як жар вище 38 градусів за Цельсієм або біль у реберно-хребцевому куті. Інфекції сечовивідних шляхів у чоловіків характеризуються як UTI з ускладненнями (cUTI), оскільки ці інфекції виникають разом з урологічними аномаліями, такими як застосування технічних приладів або обструкція вихідного отвору сечового міхура (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози).

UTI класифікуються як такі, що не мають ускладнень, якщо немає відповідних функціональних або анатомічних аномалій у сечовивідних шляхах, немає відповідного функціонального порушення нирок та немає відповідного супутнього захворювання, яке буде сприяти UTI, або ризику розвитку серйозних ускладнень. Приклади UTI без ускладнень включають наступне.

Гострий цистит без ускладнень (AUC): нижня UTI (цистит) передбачається, коли гострі симптоми стосуються лише нижніх сечовивідних шляхів, наприклад, позиви до сечовипускання, біль при сечовипусканні (дизурія), частота сечовипускання та біль над симфізом.

Гострий пієлонефрит без ускладнень: інфекцію верхніх сечовивідних шляхів (пієлонефрит) слід передбачати, якщо у випадку гострих симптомів зберігається біль у боці, біль при пальпації боку та/або жар (>38 °C).

Безсимптомна бактеріурія: клінічно симптоматична UTI відрізняється від безсимптомної бактеріурії. Термін "безсимптомна UTI" не слід використовувати.

Повторювані UTI з ускладненнями: повторювана UTI передбачається, якщо частота рецидивів ≥ 2 симптоматичних епізодів виникає протягом 6 місяців або ≥ 3 симптоматичних епізодів протягом 12 місяців.

UTI є значною клінічною проблемою через їхні серйозні ускладнення, такі як септичні стани, уролітіаз, ниркова недостатність, гіпертензія або виникнення цих ускладнень під час вагітності. Позалікарняні інфекції найбільш часто виникають у результаті висхідного вторгнення нативної бактеріальної флори, яка поступає із шлунково-кишкового тракту. У типових випадках перша стадія інфікування являє собою колонізацію зовнішнього отвору сечовивідного каналу (у чоловіків; у жінок, зовнішню частину вагіни), з наступною інвазією у сечовий міхур через уретру. У жінок, через близькість вагіни, прямої кишки та зовнішнього отвору сечовивідного каналу, короткість уретри, а також механічний вхід мікроорганізмів в уретру при статевому акті, ризик інфікування є вищим, ніж у чоловіків.

Повторювані UTI визначаються як інфекції, які характеризуються щонайменше 3 епізодами протягом одного року або 2 епізодами протягом 6 місяців. Повторюваність інфікування розуміють як повторюваний епізод UTI, спричинений тим самим мікроорганізмом, тобто його ендоспорами, протягом 3 тижнів після закінчення лікування. Такі повтори часто є безсимптомними. Повторні інфікування є повторюваними інфекціями, які виникають після стерилізації сечовивідних шляхів за допомогою антибактеріальних засобів, але спричинених різними штамми бактерій, що виникають протягом до 14 днів після стерилізації сечі. У популяції молодих, здорових та сексуально активних жінок 10 % переживають щонайменше один епізод UTI на рік, і ризик повторюваних UTI складає прибіл. 0,5-0,7/людина/рік.

Незважаючи на тяжкий перебіг та повторювану природу UTI, її лікування все ще починається емпірично (без бактеріологічної оцінки сечі). Це означає, що у значної частини пацієнтів, яких лікують хінолінами або триметопримом/сульфаметоксазолом (які є стандартними), це лікування може бути неуспішним через підвищену стійкість до антибіотиків до цих продуктів, що було засвідчено в останні роки. Враховуючи епідемію UTI та підвищену стійкість до лікарських засобів бактеріальних штамів, виникає потреба в ефективному лікарському засобі, який характеризується бажаною безпечністю, ефективністю та профілем сприйняття пацієнтом.

Незважаючи на стійкість мікроорганізмів, яка зростає, фуразидин є ефективним при лікуванні

різних форм UTI. Він також є безпечним, демонструє менше побічних ефектів у порівнянні з іншими протимікробними засобами, і також може вводитися дітям. Ефективність походить з високої чутливості мікроорганізмів до фуразидину. Крім того, низька стійкість уропатогенів до фуразидину є фактично незмінною з часом, на відміну від того, що спостерігається у випадку інших антибіотиків або хіміотерапевтичних речовин. *Escherichia coli*, найбільш розповсюджений патоген, який викликає гострі UTI (70-95 % випадків), є чутливим до фуразидину на постійному рівні, який становить прибл. 90 %, який не змінювався протягом декількох десятиліть, з одночасним підвищенням, яке спостерігається щодо стійкості до лікарських засобів - хінолінів або триметоприму/сульфаметоксазолу та фосфоміцину. Незмінна та висока чутливість мікробних штамів до фуразидину робить його дуже придатним кандидатом для перорального лікарського засобу першого вибору в емпіричній терапії UTI.

Однак при пероральному введенні фуразидин має дуже короткий час напіввиведення (менше 1 години). Значення концентрації лікарського засобу фуразидину у крові знижуються дуже швидко після введення, при цьому вони досягають рівнів, менших за мінімальну концентрацію, щоб показувати терапевтичні ефекти. Це створює необхідність у частому введенні фуразидину, який згідно з попереднім рівнем техніки вводять у вигляді таблеток з негайним вивільненням (IR), які містять 50 або 100 мг фуразидину. Через несприятливу фармакокінетику фуразидин необхідно вводити 3-4 рази на добу (кожний раз 100 мг або 2×50 мг фуразидину), щоб підтримувати ефективну концентрацію фуразидину у плазмі крові. Згоди пацієнта, однак, складно досягти, оскільки пацієнти неохоче приймають фуразидин з постійними інтервалами 3 або 4 рази на добу (до 8 таблеток), зокрема, оскільки фуразидин необхідно приймати з їжею. Отже, час прийому їжі необхідно регулювати відносно режиму дозування. Навіть за припущення щодо повного дотримання пацієнтом режиму дозування, дуже складно підтримувати терапевтичні значення концентрації у плазмі крові та сечі протягом доби.

Інша проблема, пов'язана з традиційним лікуванням фуразидином, полягає у "ефекті першого проходження". При пероральному введенні фуразидин швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті і досягає високих значень концентрації у крові. Протягом цього часу відбувається інтенсивний метаболізм у печінці, який викликає загострення негативних ефектів.

Суть винаходу

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції на основі фуразидину, яка знижує або долає щонайменше деякі з вищевказаних проблем.

Мета вирішується за допомогою фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням та фармацевтичної композиції для застосування згідно з доданою формулою винаходу.

Зокрема, даний винахід стосується наступних аспектів.

(1) Згідно з одним аспектом даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення, при цьому фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням містить:

а) компонент з негайним вивільненням, який містить фуразидин та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; і

б) компонент із модифікованим вивільненням, який містить фуразидин, засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

(2) Фармацевтична композиція згідно з (1), де фуразидин міститься у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі, переважно у вигляді вільної основи.

(3) Фармацевтична композиція згідно з (1) або (2), де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму у формі таблетки, у якій компонент а) з негайним вивільненням утворює перший шар, компонент б) із модифікованим вивільненням утворює другий шар, і перший шар щонайменше частково покриває поверхню другого шару. Переважно таблетка являє собою двохшарову таблетку.

(4) Фармацевтична композиція згідно з (3), де таблетка не має оболонки або має оболонку. Переважно таблетка не має оболонки.

(5) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (4), де компонент а) з негайним вивільненням міститься у вигляді гранул, і компонент б) із модифікованим вивільненням міститься у вигляді гранул. Необов'язково компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням також містить позагранулярну фракцію, яка, наприклад, містить одне або більше зі зм'яшувального засобу, наповнювача, абсорбенту та засобу, який сприяє ковзанню.

(6) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1)-(5), де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, яка містить загалом 150-250 мг фуразидину, переважно 180-220 мг фуразидину і більш переважно 200 мг фуразидину.

(7) Фармацевтична композиція згідно з (6), де компонент а) з негайним вивільненням містить 35-55 мг фуразидину, і компонент б) із модифікованим вивільненням містить 145-165 мг фуразидину; і переважно компонент а) з негайним вивільненням містить 45-55 мг фуразидину, і компонент б) із модифікованим вивільненням містить 145-155 мг фуразидину; і більш переважно компонент а) з негайним вивільненням містить 50 мг фуразидину, і компонент б) із модифікованим вивільненням

містить 150 мг фуразидину.

(8) Фармацевтична композиція згідно з (6) або (7), де компонент а) з негайним вивільненням характеризується вмістом фуразидину, що становить 32-50 ваг. %, переважно 41-50 ваг. %, більш переважно 45-46 ваг. %, наприклад, 45,45 ваг. %, у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням; крім того, компонент б) із модифікованим вивільненням характеризується вмістом фуразидину, що становить 40-60 ваг. %, переважно 52-56 ваг. %, більш переважно 54-55 ваг. %, наприклад, 53,57 ваг. %, у перерахунку на загальну вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(9) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (8), де компонент б) із модифікованим вивільненням містить 10-40 ваг. % засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, переважно 10-35 ваг. % і більш переважно 20-30 ваг. % засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, у перерахунку на загальну вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(10) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (9), де у матриці компонента б) із модифікованим вивільненням засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, містить щонайменше один полімер, який не залежить від рН. Переважно матриця утворена полімером, який не залежить від рН, або полімером, який не залежить від рН, та зв'язувальною речовиною. Більш переважно відношення товщини матриці із полімеру, який не залежить від рН, у набряклому стані до товщини сухої матриці із полімеру, який не залежить від рН, перед набряканням знаходиться у діапазоні від 1,1 до 1,8, переважно від 1,3 до 1,6, де набряклий стан отримують шляхом занурення сухого компонента б) із модифікованим вивільненням у 30-35 мл фосфатного буфера з рН=4,5, який міститься у хімічному стакані, на 2 години, при цьому хімічний стакан розміщений у нагрій бані, що похитується, при 37 °С. Ще більш переважно відношення товщини матриці із полімеру, який не залежить від рН, у набряклому стані до товщини сухої матриці із полімеру, який не залежить від рН, перед набряканням знаходиться у діапазоні від 1,1 до 1,8, переважно від 1,3 до 1,6, при кожному зі значень рН 1,2, 4,5, 6,8 та 7,4, де набряклий стан отримують шляхом занурення сухого компонента б) із модифікованим вивільненням у 30-35 мл розчину, який міститься у хімічному стакані, на 2 години, при цьому хімічний стакан розміщений у нагрій бані, що похитується, при 37 °С, і при цьому розчин являє собою фосфатний буфер з рН 4,5, 6,8 або 7,4 або водний розчин HCl з рН 1,2.

(11) Фармацевтична композиція згідно з (9) або (10), де полімер, який не залежить від рН, являє собою щонайменше один, вибраний із групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксиетилцелюлози (HEC), гідроксипропілцелюлози, метилцелюлози (MC), ксантанової камеді, карбоксиметилцелюлози натрію, неіоногенного поліетиленоксиду, коповідону (співполімеру вінілпіролідону та вінілацетату) та будь-якої їх комбінації.

(12) Фармацевтична композиція згідно з (11), де полімер, який не залежить від рН, характеризується середньомолекулярною масою, що становить 50000-7000000, переважно 350000-800000. Переважні приклади гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) характеризуються середньомолекулярною масою (M_w), що становить 70000-1000000, переважно 70000-600000, більш переважно 70000-170000. Переважні приклади карбоксиметилцелюлози (CMC) характеризуються середньомолекулярною масою, що становить 200000-500000, переважно 350000-450000, більш переважно 370000-400000. Переважні приклади гідроксиетилцелюлози (HEC) характеризуються середньомолекулярною масою, що становить 50000-200000, переважно 80000-150000, більш переважно 80000-100000. Переважні приклади метилцелюлози (MC) характеризуються середньомолекулярною масою 12000-280000, переважно 10000-220000, більш переважно 370000-400000. Переважні приклади коповідону характеризуються середньомолекулярною масою, що становить 50000-100000, переважно 45000-70000.

(13) Фармацевтична композиція згідно з (11) або (12), де полімер, який не залежить від рН, являє собою

- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K4M та гідроксиетилцелюлози,
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K4M та неіоногенного поліетиленоксиду,
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K4M та гідроксипропілметилцелюлози K100LV ($M_w=160000-170000$),
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K4M та гідроксипропілцелюлози,
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K15M та ксантанової камеді,
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K15M та карбоксиметилцелюлози натрію,
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K15M та метилцелюлози A4MP або A15CP,
- форми метилцелюлози A4MP або A15CP,
- коповідон (співполімер вінілпіролідону та вінілацетату) (наприклад, Kollidon VA 64 та/або Plasdone S 630) або
- комбінацію гідроксипропілметилцелюлози KI 5M та коповідону (наприклад, Kollidon VA 64 та/або Plasdone S 630).

Переважно полімер, який не залежить від рН, являє собою комбінацію гідроксипропілметилцелюлози K4M та гідроксиетилцелюлози.

(14) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (13), де компонент а) з негайним вивільненням містить як щонайменше одну допоміжну речовину щонайменше одне із наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, зв'язувального засобу, змашувальної речовини, засобу, який сприяє ковзанню, та будь-якої їх комбінації. Переважно компонент а) з негайним вивільненням містить наповнювач, засіб для поліпшення розпадання, засіб, який сприяє ковзанню, змашувальну речовину та необов'язково зв'язувальний засіб. Більш переважно компонент а) з негайним вивільненням містить зв'язувальний засіб на додаток до наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, засобу, який сприяє ковзанню, та змашувальної речовини.

(15) Фармацевтична композиція згідно з (1) – (14), де компонент б) із модифікованим вивільненням містить як щонайменше одну допоміжну речовину щонайменше одне із наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, зв'язувального засобу, змашувальної речовини, засобу, який сприяє ковзанню, та будь-якої їх комбінації. Переважно компонент б) із модифікованим вивільненням містить наповнювач, засіб для поліпшення розпадання, зв'язувальний засіб, змашувальну речовину та необов'язково засіб, який сприяє ковзанню. Більш переважно компонент б) із модифікованим вивільненням не містить засобу, який сприяє ковзанню.

(16) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (15), де компонент а) із негайним вивільненням та/або компонент б) із пролонгованим вивільненням містить наповнювач. Переважно компонент а) із негайним вивільненням та компонент б) із пролонгованим вивільненням містять наповнювач.

(17) Фармацевтична композиція згідно з (16), де наповнювач являє собою щонайменше один, незалежно вибраний із групи, яка складається з безводної або моногідрату лактози, сахарози, мікрокристалічної целюлози, крохмалю, такого як кукурудзяний крохмаль, прежелатинізований крохмаль, мікрокристалічної целюлози, покритої колоїдним діоксидом кремнію, маніту та будь-якої їх комбінації, переважно наповнювач являє собою щонайменше один, незалежно вибраний із групи, яка складається з безводної або моногідрату лактози, маніту, мікрокристалічної целюлози, кукурудзяного крохмалю, сахарози та будь-якої їх комбінації, і більш переважно наповнювач являє собою щонайменше один, незалежно вибраний із групи, яка складається з моногідрату лактози, мікрокристалічної целюлози або їх комбінації.

(18) Фармацевтична композиція згідно з (16) або (17), де компонент а) з негайним вивільненням містить наповнювач у кількості 10-50 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням, та/або де компонент б) із модифікованим вивільненням містить наповнювач у кількості 10-45 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(19) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (18), де компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням містить зв'язувальний засіб. Переважно компонент а) з негайним вивільненням та компонент б) із модифікованим вивільненням містять зв'язувальний засіб.

(20) Фармацевтична композиція згідно з (19), де зв'язувальний засіб являє собою щонайменше один, незалежно вибраний з групи, яка складається із гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, гідроксидцелюлози, гідроксидетилцелюлози, полівінілового спирту, полівінілпіролідону, коповідону, прежелатинізованого крохмалю, желатину та будь-якої їх комбінації, переважно зв'язувальний засіб являє собою щонайменше одне, незалежно вибране з групи, яка складається із гідроксипропілцелюлози, полівінілпіролідону та будь-якої їх комбінації, і більш переважно зв'язувальний засіб являє собою полівінілпіролідон.

(21) Фармацевтична композиція згідно з (19) або (20), де компонент а) з негайним вивільненням містить зв'язувальний засіб у кількості 0,4-5 ваг. %, переважно 0,5 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням, та/або де компонент б) із модифікованим вивільненням містить зв'язувальний засіб у кількості 0,4-5 ваг. %, переважно 0,9 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(22) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (21), де компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням містять засіб для поліпшення розпадання. Переважно компонент а) з негайним вивільненням та компонент б) із модифікованим вивільненням містять засіб для поліпшення розпадання.

(23) Фармацевтична композиція згідно з (22), де засіб для поліпшення розпадання являє собою щонайменше один, незалежно вибраний з групи, яка складається із натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, кроскармелози натрію, мікрокристалічної целюлози, кросповідону, крохмальгліколяту натрію, кукурудзяного крохмалю та будь-якої їх комбінації, переважно засіб для поліпшення розпадання являє собою щонайменше один, незалежно вибраний з групи, яка складається із крохмальгліколяту натрію, кроскармелози натрію, кукурудзяного крохмалю та будь-якої їх комбінації, більш переважно засіб для поліпшення розпадання являє собою кроскармелозу натрію або крохмальгліколят натрію.

(24) Фармацевтична композиція згідно з (22) або (23), де компонент а) з негайним вивільненням містить засіб для поліпшення розпадання у кількості 0,5-6 ваг. %, переважно 2-6 ваг. %, більш переважно 5 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням, та/або де компонент б) із модифікованим вивільненням містить засіб для поліпшення розпадання у кількості 0,3-5 ваг. %, переважно 2-5 ваг. %, більш переважно 3 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(25) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (24), де компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням містить змащувальну речовину. Переважно компонент а) з негайним вивільненням та компонент б) із модифікованим вивільненням містять змащувальну речовину.

(26) Фармацевтична композиція згідно з (25), де змащувальна речовина являє собою щонайменше одну, незалежно вибрану з групи, яка складається зі стеаринової кислоти, стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарилфумарату натрію, тристеарату гліцерину, похідних пальмової олії, таких як пальмітинова кислота або гідрогенізована пальмова олія, гідрогенізованої рослинної олії, такої як гідрогенізована рицинова олія, та будь-якої їх комбінації, переважно змащувальна речовина являє собою щонайменше одну, незалежно вибрану зі стеарату магнію та стеаринової кислоти.

(27) Фармацевтична композиція згідно з (24) або (25), де компонент а) з негайним вивільненням містить змащувальну речовину у кількості 2-4 ваг. %, переважно 2,3 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням, та/або де компонент б) із модифікованим вивільненням містить змащувальну речовину у кількості 0,5-2 ваг. %, переважно 1 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(28) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (27), де компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням містять засіб, який сприяє ковзанню. Переважно компонент а) з негайним вивільненням, але не компонент б) із модифікованим вивільненням, містить засіб, який сприяє ковзанню.

(29) Фармацевтична композиція згідно з (28), де засіб, який сприяє ковзанню, являє собою щонайменше один, незалежно вибраний із групи, яка складається з пірогенного діоксиду кремнію (колоїдного діоксиду кремнію), такого як колоїдний безводний діоксид кремнію, крохмалю, тальку та будь-якої їх комбінації, переважно засіб, який сприяє ковзанню, являє собою колоїдний безводний діоксид кремнію.

(30) Фармацевтична композиція згідно з (28) або (29), де компонент а) з негайним вивільненням містить засіб, який сприяє ковзанню, у кількості 1,4-1,7 ваг. %, переважно 1,6 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням, та/або де компонент б) із модифікованим вивільненням містить засіб, який сприяє ковзанню, у кількості до 1,3 ваг. % у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням, і переважно компонент б) із модифікованим вивільненням не містить засобу, який сприяє ковзанню.

(31) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (30), де компонент а) з негайним вивільненням містить 10-50 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, наповнювача, 0,5-6 ваг. %, переважно 2-6 ваг. %, засобу для поліпшення розпадання, 1,4-1,7 ваг. %, переважно 1,6 ваг. %, засобу, який сприяє ковзанню, 2-4 ваг. %, переважно 2,3 ваг. %, змащувальної речовини, у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням.

(32) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (31), де компонент а) з негайним вивільненням містить 0,4-5 ваг. %, переважно 0,4-3 ваг. %, більш переважно 0,5 ваг. %, зв'язувального засобу у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням.

(33) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (32), де компонент б) із модифікованим вивільненням містить 10-40 ваг. %, переважно 10-35 ваг. %, більш переважно 20-30 ваг. %, засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, 10-45 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, наповнювача, 0,3-5 ваг. %, переважно 2-5 ваг. %, більш переважно 3 ваг. %, засобу для поліпшення розпадання, 0,4-5 ваг. %, переважно 0,9 ваг. %, зв'язувального засобу, 0,5-2 ваг. %, переважно 1 ваг. %, змащувальної речовини та необов'язково не більше 1,3 ваг. % засобу, який сприяє ковзанню, і переважно не містить засобу, який сприяє ковзанню, у перерахунку на загальну вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

(34) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (33), де компонент а) з негайним вивільненням містить 45,5 ваг. % фуразидину, 29,5 ваг. % мікрокристалічної целюлози, 5,0 ваг. % крохмальгліколяту натрію, 15,6 ваг. % кукурудзяного крохмалю, 1,6 ваг. % колоїдного безводного діоксиду кремнію, 2,3 ваг. % стеаринової кислоти та 0,5 ваг. % полівінілпіролідону у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням.

(35) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (34), де компонент б) із модифікованим вивільненням містить 53,6 ваг. % фуразидину, 13,6 ваг. % моногідрату лактози, 19,7 ваг. % гідроксипропілметилцелюлози К4М, 8,2 ваг. % гідроксietилцелюлози, 3 ваг. % кроскармелози натрію, 1,0 ваг. % стеарату магнію та 0,9 ваг. % полівінілпіролідону у перерахунку на загальну вагу компонента б) з негайним вивільненням.

(36) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (9) – (35), де після занурення компонента б) із модифікованим вивільненням у 30-35 мл фосфатного буфера з рН=4,5 на 2 години, причому буфер міститься у хімічному стакані, який нагрівають на нагрітій бані, що похитується, при 37 °С, матриця компонента б) із модифікованим вивільненням знаходиться у набряклому стані та має товщину у діапазоні 4,1-6,6 мм, переважно 4,9-5,5 мм.

(37) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (36), де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму та сконфігурована для забезпечення після перорального введення максимальної концентрації фуразидину у плазмі крові (C_{max}), що становить $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{max} $2,5 \pm 0,5$ години після введення, і площі під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин (AUC_{0-24}), що становить $1404,1 \pm 392,8$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей.

(38) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (37), де фармацевтична композиція сконфігурована для забезпечення після перорального введення одиничної лікарської форми фармацевтичної композиції двічі на добу та з інтервалом 12 годин протягом 3 днів максимальної концентрації фуразидину у плазмі крові у стані рівноваги ($C_{max, ss}$), що становить $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, та площі під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин у стані рівноваги ($AUC_{0-24, ss}$), що становить $3498,1 \pm 932,2$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей.

(39) Фармацевтична композиція згідно з будь-яким із (1) – (38), де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму і характеризується швидкістю розчинення фуразидину *in vitro*, що становить 10-40 ваг. %, переважно 10-30 % протягом 1 години, 40-65 ваг. % протягом 6 годин та вище 80 ваг. % протягом 14 годин, у перерахунку на загальний вміст фуразидину в одиничній лікарській формі, що визначено за допомогою пристрою "1", кошики, що обертаються, згідно з Європейською фармакопеею видання 10, у об'ємі 1000 мл фосфатного буферного розчину з рН=6,8 з додаванням 2,5 % СТАВ (бромиду гексадецилтриметиламонію) при 37,0 °С $\pm$ 0,5 °С та 100 об./хв.

(40) Згідно з додатковим аспектом, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, визначеної у будь-якому з (1) – (39), для застосування у способі лікування інфекції сечовивідних шляхів.

(41) Фармацевтична композиція для застосування згідно з (40), де інфекція сечовивідних шляхів являє собою гостру або рецидивну інфекцію сечовивідних шляхів без ускладнення, таку як інфекції у жінок, спричинені *Escherichia coli*.

(42) Фармацевтична композиція для застосування згідно з (40) або (41), де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, яку вводять перорально двічі на добу, переважно з інтервалом 11-13 годин, більш переважно з інтервалом 12 годин.

(43) Фармацевтична композиція для застосування згідно з будь-яким із (40) – (42), де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, яку вводять перорально протягом інтервалу від 30 хв. до прийому їжі до 30 хв. після прийому їжі, переважно від часу прийому їжі до 30 хв. після прийому їжі.

(44) Фармацевтична композиція для застосування згідно з будь-яким із (40) – (43), де фармацевтичну композицію вводять протягом 5-8 днів, переважно 7 днів.

(45) Фармацевтична композиція для застосування згідно з будь-яким із (40) – (44), де пероральне введення однієї одиничної лікарської форми фармацевтичної композиції забезпечує максимальну концентрацію фуразидину у плазмі крові (C_{max}), що становить $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{max} $2,5 \pm 0,5$ години після введення, та площу під кривою концентрації у плазмі крові від точки відліку до 24 годин (AUC_{0-24}), що становить $1404,1 \pm 392,8$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей.

(46) Фармацевтична композиція для застосування згідно з будь-яким із (40) – (45), де пероральне введення одиничної лікарської форми фармацевтичної композиції двічі на добу та з інтервалом 12 годин забезпечує через 3 дні максимальну концентрацію фуразидину у плазмі крові у стані рівноваги ($C_{max, ss}$), що становить $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, та площу під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин у стані рівноваги ($AUC_{0-24, ss}$), що становить $3498,1 \pm 932,2$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей.

Згідно з переважним аспектом даного винаходу фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення має ознаки згідно з вищевказаними (1) та (3). Отже, передбачається фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення, яка містить: а) компонент з негайним вивільненням, який містить фуразидин та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; та б) компонент із модифікованим вивільненням, який містить фуразидин, засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму у формі двошарової таблетки, у якій компонент а) з негайним вивільненням утворює перший шар, компонент б) із модифікованим вивільненням утворює другий шар. Фармацевтична композиція для перорального введення згідно з цим аспектом може додатково мати характеристики згідно з будь-яким із вищевказаних (2) та (4) – (39). Згідно з додатковим

аспектом, вказана фармацевтична композиція призначена для застосування у способі лікування інфекції сечовивідних шляхів. Фармацевтична композиція для застосування може додатково мати характеристики згідно з будь-яким із вищевказаних (41) – (46).

Згідно з додатковим переважним аспектом даного винаходу, фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення має ознаки вищевказаних (1) та (6). Отже, передбачається фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення, яка містить: а) компонент з негайним вивільненням, який містить фуразидин та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; та б) компонент із модифікованим вивільненням, який містить фуразидин, засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, яка містить загалом 150-250 мг фуразидину. Фармацевтична композиція для перорального введення згідно з цим аспектом може додатково мати характеристики згідно з будь-яким із вищевказаних (2) – (39). Згідно з додатковим аспектом, вказана фармацевтична речовина призначена для застосування у способі лікування інфекції сечовивідних шляхів. Фармацевтична композиція для застосування може додатково мати характеристики згідно з будь-яким із вищевказаних (41) – (46).

Згідно з додатковим переважним аспектом даного винаходу, фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення має ознаки згідно з вищевказаними (1) та (37). Отже, передбачається фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення, яка містить: а) компонент з негайним вивільненням, який містить фуразидин та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; та б) компонент із модифікованим вивільненням, який містить фуразидин, засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму та сконфігурована для забезпечення після перорального введення максимальної концентрації фуразидину у плазмі крові (C_{max}), що становить $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{max} $2,5 \pm 0,5$ години після введення, і площі під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин (AUC_{0-24}), що становить $1404,1 \pm 392,8$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей. Фармацевтична композиція для перорального введення згідно з цим аспектом може додатково мати характеристики згідно з будь-яким із вищевказаних (2) – (36), (38) та (39). Згідно з додатковим аспектом, вказана фармацевтична речовина призначена для застосування у способі лікування інфекції сечовивідних шляхів. Фармацевтична композиція для застосування може додатково мати характеристики згідно з будь-яким із вищевказаних (41) – (44) та (46).

Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням згідно з даним винаходом забезпечує для пацієнтів ефективну, безпечну та зручну терапію UTI. Через пролонговане вивільнення частоту введення одиничної лікарської форми, зокрема, таблетки, фармацевтичної композиції можна зменшити до двох разів на добу (BID), наприклад, протягом 5-8 днів, наприклад, 7 днів. Фармацевтичну композицію можна зручно приймати з інтервалом 11-13 годин, переважно 12 годин, і в комбінації з їжею, а саме незадовго до прийому їжі, разом з ним або невдовзі після нього (зокрема, сніданку та вечері). Тут "незадовго/невдовзі" означає в межах 30 хвилин. Їжу можна споживати у звичайний час (наприклад, 7 ранку та 7 вечора), без значного регулювання часу прийому їжі відносно режиму дозування.

Пацієнтам, які використовують таку терапію, буде легше приймати лікарський засіб регулярно за графіком, що призводить до підвищення дотримання режиму. Крім того, форма фуразидину з пролонгованим вивільненням за даним винаходом забезпечує більш відповідні фармакокінетичні характеристики та, отже, поліпшену ефективність у порівнянні з таблетками з негайним вивільненням. Форма з пролонгованим вивільненням забезпечує підтримання терапевтичного рівня активної речовини протягом тривалого часу і, отже, полегшує введення двічі на добу (BID). Це корисно як з клінічної перспективи, так і перспективи пацієнта, оскільки немає потреби у безперервному контролі введення подальших доз лікарського засобу. Постійні значення терапевтичної концентрації фуразидину у крові та сечі підтримуються в ході лікування, і, як наслідок, спостерігають підвищену ефективність лікування, що може призводити до зниженого рецидиву або частоти ускладнень. Крім того, лікарська форма з пролонгованим вивільненням запобігає швидкому вивільненню великих кількостей фуразидину і, отже, сприяє мінімізації негативних ефектів, таких як "ефект першого проходження".

Через погіршення стану пацієнтів з UTI фармацевтична композиція за даним винаходом також підвищує якість життя пацієнтів. Даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію на основі фуразидину з пролонгованим вивільненням, яка забезпечує кращу ефективність та профіль безпеки, ніж традиційні таблетки фуразидину з негайним вивільненням.

Ефективність та фармакокінетика (РК) фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом були підтверджені на фазі I базового, рандомізованого, відкритого, трьохперіодного, перехресного дослідження впливу їжі за умов голодування та прийому їжі (їжа з високим вмістом білків та їжа з

високою калорійністю/високим вмістом жирів) та фази I базового, рандомізованого, відкритого, двохперіодного, перехресного дослідження біодоступності з багатьма дозами за умов прийому їжі.

Докладний опис

Згідно з аспектом даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням для перорального введення, причому фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням містить: а) компонент з негайним вивільненням, який містить фуразидин та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; та б) компонент із модифікованим вивільненням, який містить фуразидин, засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

Компонент з негайним вивільненням (IR) вивільняє фуразидин без жодних спеціальних засобів контролю швидкості, тоді як компонент із модифікованим вивільненням (MR) вивільняє фуразидин із затримкою після його введення за допомогою засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення. Розуміння термінів відповідає загальним визначенням з фармацевтичного довідника. Компонент з негайним вивільненням демонструє вивільнення активної речовини, яке спеціально не модифіковане спеціальним складом та/або способом виробництва. Компонент з негайним вивільненням (IR) забезпечує те, що фуразидин доступний організму без відповідного впливу лікарської форми. Зокрема, згідно з даним винаходом компонент з IR досягає *in vitro* розчинення щонайменше 80 ваг. % фуразидину протягом 45 хвилин у перерахунку на загальний вміст фуразидину в компоненті з IR. Компонент із модифікованим вивільненням вивільняє активний інгредієнт з контрольованою швидкістю, зокрема, постійною швидкістю. Переважно швидкість вивільнення не залежить від pH, іонного складу та інших складових у всьому сегменті шлунково-кишкового тракту, зокрема, шлунку та тонкому кишечнику. Зокрема, згідно з даним винаходом компонент із модифікованим вивільненням характеризується швидкістю розчинення *in vitro*, що становить 5-15 ваг. % фуразидину протягом 2 годин у перерахунку на загальний вміст фуразидину в компоненті з MR. Момент часу 2 години профілю розчинення був вибраний як репрезентативний для кореляції та посилення для прогнозування необхідного профілю повного розчинення (до вивільнення всієї кількості API). Вищевказані швидкості розчинення *in vitro* визначаються за допомогою пристрою "1", кошики, що обертаються, згідно з Європейською фармакопеєю видання 10, у об'ємі 1000 мл фосфатного буферного розчину з pH=6,8 з додаванням 2,5 % СТАВ (бромід гексадецилтриметиламонію) при 37,0 °C±0,5 °C та 100 об./хв.

Комбінація компонента з IR та компонента з MR згідно з даним винаходом забезпечує фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням. Лікарська форма з пролонгованим вивільненням демонструє уповільнене вивільнення фуразидину у порівнянні з лікарськими формами з негайним вивільненням із рівня техніки, які вводять таким самим шляхом. Зокрема, фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням досягає швидкостей розчинення *in vitro* фуразидину, що становлять 10-40 ваг. %, переважно 10-30 % протягом 1 год., 40-65 ваг. % протягом 6 год. та вище 80 ваг. % протягом 14 год., у перерахунку на загальний вміст фуразидину в одиничній лікарській формі фармацевтичної композиції. Швидкості розчинення *in vitro* визначаються за допомогою пристрою "1", кошики, що обертаються, згідно з Європейською фармакопеєю видання 10, у об'ємі 1000 мл фосфатного буферного розчину з pH=6,8 з додаванням 2,5 % СТАВ (бромід гексадецилтриметиламонію) при 37,0 °C±0,5 °C та 100 об./хв.

Автори даного винаходу виявили, що пролонговане, зокрема, більш постійне, вивільнення фуразидину може бути досягнуте за допомогою комбінації компонента з IR та компонента з MR, оскільки негайне вивільнення поєднують з модифікованим, контрольованим вивільненням. Іншими словами, компонент, який має високу швидкість вивільнення, поєднують з компонентом, який має пролонговану швидкість вивільнення, що відображається у значеннях швидкості розчинення *in vitro* фуразидину компонентів з IR та MR. Більш точно, фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням згідно з даним винаходом можна розуміти як лікарську форму з двофазним вивільненням, у якій перша фаза вивільнення лікарського засобу визначається за фракцією дози з швидким вивільненням (компонент з негайним вивільненням), яка забезпечує терапевтичний рівень лікарського засобу невдовзі після введення. Друга фаза пролонгованого вивільнення забезпечує фракцію дози, яка необхідна для підтримання ефективного терапевтичного рівня протягом тривалого періоду. Отже, фармакокінетика фармацевтичної композиції за даним винаходом фундаментально відрізняється від фармакокінетики композицій на основі фуразидину із рівня техніки для лікування UTI.

Автори даного винаходу несподівано виявили, що через комбінацію компонента з IR та компонента з MR, які мають різні властивості вивільнення фуразидину, частоту дозування можна знизити до 2 разів на добу (BID), тоді як лікарські форми фуразидину із рівня техніки потребують регулярного введення 3 або 4 рази на добу. Крім того, фармацевтичну композицію можна зручно вводити у комбінації з їжею (а саме, незадовго до, разом із або невдовзі після прийому їжі), наприклад, сніданком або вечерею, без значного регулювання часу, коли споживають їжу або яку їжу споживають. Композиції на основі фуразидину із рівня техніки потребують регулювання часу прийому їжі відносно режиму дозування (наприклад, з інтервалом 8 годин) та споживання їжі, багатої на білки, для

поліпшення доступності фуразидину. Отже, фармацевтична композиція за даним винаходом підвищує згоду пацієнтів, оскільки фармацевтичну композицію необхідно вводити менш часто, і терапія є більш зручною.

Оскільки фуразидин вивільняється контрольованим, зокрема, постійним чином, терапевтичні значення концентрації фуразидину у плазмі крові та сечі можуть досягатися легше, що покращує терапевтичний ефект. Зокрема, концентрація фуразидину може підтримуватися вище значень MIC. Оскільки лише частина фуразидину вивільняється негайно з фармацевтичної композиції, а потім невеликі дози вивільняються з компонента із модифікованим вивільненням, уникають вивільнення великих кількостей фуразидину. Вивільнення невеликих кількостей фуразидину мінімізує негативні ефекти, такі як "ефект першого проходження".

Як висновок, фармацевтична композиція за даним винаходом забезпечує ефективну, безпечну та зручну терапію UTI. Згода та ефективність поліпшуються, і побічні ефекти зменшуються у порівнянні з композиціями на основі фуразидину із рівня техніки.

У фармацевтичній композиції фуразидин може міститися у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей являють собою натрієві або калієві солі фуразидину. Оскільки солі мають більшу розчинність, переважно, щоб компонент з MR містив фуразидин у вигляді вільної основи. Більш переважно фармацевтична композиція містить фуразидин у вигляді вільної основи, а не солей фуразидину.

Згідно з одним варіантом здійснення, фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму у формі таблетки. У таблетці компонент а) з негайним вивільненням утворює перший шар, компонент б) із модифікованим вивільненням утворює другий шар, і перший шар щонайменше частково покриває поверхню другого шару. Другий шар може бути повністю оточений першим. Однак переважно, щоб таблетка була двошаровою таблеткою, що означає, що перший шар розташований на одній стороні (тобто одній з двох поверхонь) другого шару і зазвичай покриває цю сторону повністю. Така таблетка може виготовлятися в економічний спосіб.

Таблетка може бути непокритою або покритою. Покриття може являти собою, наприклад, плівкове покриття. Таблетка може мати будь-яке додатне покриття, наприклад, функціональне покриття. Такі покриття можна знайти у "Pharmaceutical Manufacturing Handbook" під редакцією Shayne Cox Gad, опублікованому John Wiley & Sons, Inc., Хобокен, Нью-Джерсі, березень 2008 р. Переважно таблетка не має оболонки.

У фармацевтичній композиції компонент з IR а) та компонент з MR б) можуть бути спресовані разом, наприклад, за допомогою машини для отримання двошарових таблеток. Компонент з IR та компонент з MR можуть також бути гранульованими і потім пресуватися у таблетку, наприклад, за допомогою машини для отримання двошарових таблеток. Переважно компонент а) з негайним вивільненням міститься у вигляді гранул, і компонент б) із модифікованим вивільненням міститься у вигляді гранул у фармацевтичній композиції, зокрема, коли фармацевтична композиція являє собою двошарову таблетку як одиничну лікарську форму. Гранули можна одержувати за допомогою стандартних методик сухого або вологого гранулювання, переважно вологого гранулювання. Окрім гранул, компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням може також містити позагранулярну фракцію, яка, наприклад, містить одне або більше зі змащувального засобу, наповнювача, абсорбенту та засобу, який сприяє ковзанню. Компоненти позагранулярної фракції додають після утворення гранул.

Згідно з одним варіантом здійснення, фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, зокрема, двошарову таблетку, описану вище, і містить загалом 150-250 мг фуразидину, переважно 180-220 мг фуразидину та більш переважно 200 мг фуразидину. Отже, одинична лікарська форма характеризується більшим вмістом фуразидину, ніж композиція на основі фуразидину із рівня техніки (100 мг або 50 мг). У фармацевтичній композиції компонент а) з негайним вивільненням може містити 35-55 мг фуразидину, а компонент б) із модифікованим вивільненням може містити 145-165 мг фуразидину. Переважно компонент а) з негайним вивільненням містить 45-55 мг фуразидину, а компонент б) із модифікованим вивільненням містить 145-155 мг фуразидину. Більш переважно компонент а) з негайним вивільненням містить 50 мг фуразидину, а компонент б) із модифікованим вивільненням містить 150 мг фуразидину. Фармацевтична композиція згідно з цим варіантом здійснення є особливо придатною для режиму дозування, де одиничну лікарську форму вводять двічі на добу, переважно з інтервалом 11-13 годин, більш переважно 12 годин. Це забезпечує особливо постійні терапевтичні значення концентрації фуразидину у плазмі крові та крові, що поліпшує ефективність лікування UCI та знижує негативні побічні ефекти.

У вищевказаному варіанті здійснення компонент а) з негайним вивільненням, зокрема, характеризується вмістом фуразидину, що становить 32-50 ваг. %, переважно 41-50 ваг. %, більш переважно 45-46 ваг. %, наприклад, 45,45 ваг. % у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням. Крім того, компонент б) із модифікованим вивільненням, зокрема, характеризується вмістом фуразидину, що становить 40-60 ваг. %, переважно 52-56 ваг. %, більш переважно 54-55 ваг. %, наприклад, 53,57 ваг. %, у перерахунку на загальну вагу компонента б) із

модифікованим вивільненням.

У фармацевтичній композиції компонент b) із модифікованим вивільненням містить засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, щоб модифікувати та уповільнити вивільнення фуразидину із компонента з MR. Внаслідок засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, компонент з MR характеризується вищевказаними значеннями вивільнення *in vitro*. Компонент a) з негайним вивільненням не характеризується модифікованим або пролонгованим вивільненням фуразидину, як вказано вище. У фармацевтичній композиції засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, може застосовуватися у кількості 4-35 ваг. %, переважно 9-30 ваг. %, більш переважно 15-25 ваг. % у перерахунку на загальну масу композиції. Компонент b) із модифікованим вивільненням може містити 10-40 ваг. % засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, переважно 10-35 ваг. % та більш переважно 20-30 ваг. % засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення у перерахунку на загальну вагу компонента b) із модифікованим вивільненням.

Згідно з переважним варіантом здійснення, засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, міститься у матриці компонента b) із модифікованим вивільненням. Матриця компонента b) із модифікованим вивільненням може бути утворена засобом, який забезпечує контрольоване вивільнення, або засобом, який забезпечує контрольоване вивільнення, та зв'язувальним засобом. Переважно засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, являє собою щонайменше один полімер, який не залежить від pH. Отже, матриця із компонента з MR переважно утворена полімером, який не залежить від pH, або полімером, який не залежить від pH, та зв'язувальним засобом (у даному документі також позначена як "матриця з полімеру, який не залежить від pH"). У компоненті з MR фуразидин переважно диспергований або суспендований у матриці, так що вивільнення є модифікованим та пролонгованим.

Термін "полімер, який не залежить від pH" означає, що полімерна матриця демонструє незалежну від pH проникність лікарського засобу та незалежне від pH набрякання і, отже, забезпечує модифіковане вивільнення активного інгредієнта внаслідок незалежного від pH набрякання та ерозії. Отже, вивільнення фуразидину з такої полімерної матриці не залежить від pH середовища, і модифіковане вивільнення згідно з вищевказаними значеннями розчинення *in vitro* задовольняється незалежно від pH. "Не залежить від pH" означає незалежність від значення pH у шлунково-кишковому тракті, яке зазвичай становить від 1,5 до 8,5 (шлунок та тонкий кишечник). Більш переважно відношення товщини матриці із полімеру, який не залежить від pH, у набряклому стані до товщини сухої матриці із полімеру, який не залежить від pH, перед набряканням знаходиться у діапазоні від 1,1 до 1,8, переважно від 1,3 до 1,6, де набряклий стан отримують шляхом занурення сухого компонента b) із модифікованим вивільненням у 30-35 мл фосфатного буфера з pH=4,5, який міститься у хімічному стакані, на 2 години, при цьому хімічний стакан розміщений у нагрітій бані, що похитується, при 37 °C. Ще більш переважно відношення товщини матриці із полімеру, який не залежить від pH, у набряклому стані до товщини сухої матриці із полімеру, який не залежить від pH, перед набряканням знаходиться у діапазоні від 1,1 до 1,8, переважно від 1,3 до 1,6, при кожному зі значень pH 1,2, 4,5, 6,8 та 7,4, де набряклий стан отримують шляхом занурення сухого компонента b) із модифікованим вивільненням у 30-35 мл розчину, який міститься у хімічному стакані, на 2 години, при цьому хімічний стакан розміщений у нагрітій бані, що похитується, при 37 °C, і при цьому розчин являє собою фосфатний буфер з pH 4,5, 6,8 або 7,4 або водний розчин HCl з pH 1,2. Це забезпечує незалежну від pH проникність лікарського засобу та незалежне від pH вивільнення лікарського засобу із компонента з MR.

Як вказано вище, компонент із модифікованим вивільненням, зокрема, характеризується швидкістю розчинення *in vitro*, що становить 5-15 ваг. % фуразидину протягом 2 годин у перерахунку на загальний вміст фуразидину в компоненті з MR. Вищевказана швидкість розчинення *in vitro* визначається за допомогою пристрою "1", кошики, що обертаються, згідно з Європейською фармакопеею видання 10, у об'ємі 1000 мл фосфатного буферного розчину з pH=6,8 з додаванням 2,5 % СТАВ (бромід гексадецилтриметиламонію) при 37,0 °C±0,5 °C та 100 об./хв. Переважно полімер, який не залежить від pH, забезпечує компонент з MR, який характеризується швидкістю розчинення *in vitro* при кожному зі значень pH 1,2, 4,5 та 7,4, яка знаходиться у діапазоні ±10 % відповідної швидкості розчинення *in vitro* при pH 6,8. Швидкість розчинення *in vitro* при pH 1,2, 4,5 або 7,4 вимірюють відповідним чином із застосуванням фосфатного буферного розчину з pH=4,5 або 7,4 з додаванням 2,5 % СТАВ або водного розчину HCl з pH=1,2 з додаванням 2,5 % СТАВ. Отже, вивільнення лікарського засобу з компонента з MR є незалежним від pH.

Переважно полімер, який не залежить від pH, являє собою щонайменше один, вибраний із групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксиетилцелюлози (HEC), гідроксипропілцелюлози, метилцелюлози (MC), ксантанової камеді, карбоксиметилцелюлози натрію, неіоногенного полі(етиленоксида), коповідону (співполімеру вінілпіролідону та вінілацетату) та будь-якої їх комбінації. Більш переважно полімер, який не залежить від pH, характеризується середньомолекулярною масою (Mw), що становить 50000-7000000, переважно 350000-800000. Переважні приклади гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) характеризуються

середньоваговою молекулярною масою 70000-1000000, переважно 70000-600000, більш переважно 70000-170000. Переважні приклади карбоксиметилцелюлози (СМС) характеризуються середньоваговою молекулярною масою, що становить 200000-500000, переважно 350000-450000, більш переважно 370000-400000. Переважні приклади гідроксietилцелюлози (НЕС) характеризуються середньоваговою молекулярною масою, що становить 50000-200000, переважно 80000-150000, більш переважно 80000-100000. Переважні приклади метилцелюлози (МС) характеризуються середньоваговою молекулярною масою 12000-280000, переважно 10000-220000, більш переважно 370000-400000. Переважні приклади коповідону характеризуються середньоваговою молекулярною масою, що становить 50000-100000, переважно 45000-70000. Значення середньовагової молекулярної маси вимірюють за допомогою GPC/SEC згідно з методом 2.2.30 з Європейської фармакопеї 5.0. У компоненті b) із модифікованим вивільненням ще більш переважно, щоб полімер, який не залежить від рН, являв собою комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К4М та гідроксietилцелюлози, такої як Natrosol, комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К4М та неіоногенного поліетиленоксиду, такого як Polyox 7000000, комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К4М та гідроксипропілметилцелюлози К100LV (Mw=160000-170000, наприклад, 164000), комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К4М та гідроксипропілцелюлози, такої як Klucel LF, комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К15М та ксантанової камеді, такої як Xantural 75, комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К15М та карбоксиметилцелюлози натрію, такої як Blanose 7M31F, комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К15М та метилцелюлози А4МР або А15СР, метилцелюлози А4МР або А15СР, коповідон (співполімер вінілпіролідону та вінілацетату) (наприклад, Kollidon VA 64 та/або Plasdone S 630) або комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К15М та коповідону (наприклад, Kollidon VA 64 та/або Plasdone S 630). Комбінації двох полімерів, які не залежать від рН, є бажаними через більш прийнятне уповільнення та контроль вивільнення фуразидину. Найбільш переважно комбінацію гідроксипропілметилцелюлози К4М та гідроксietилцелюлози застосовують як полімер, який не залежить від рН.

Деякі з полімерів, які не залежать від рН, також можуть виконувати функцію зв'язувальних засобів. Загалом таку сполуку можна застосовувати і як засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, і як зв'язувальний засіб у тій самій фармацевтичній композиції.

У фармацевтичній композиції кожен із компонента а) з негайним вивільненням та компонента b) із модифікованим вивільненням містить щонайменше одну допоміжну речовину. Як щонайменше одну допоміжну речовину компонент а) з негайним вивільненням може містити щонайменше одне із наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, зв'язувального засобу, змащувальної речовини, засобу, який сприяє ковзанню, та будь-якої їх комбінації. Переважно компонент а) з негайним вивільненням містить наповнювач, засіб для поліпшення розпадання, засіб, який сприяє ковзанню, змащувальну речовину та необов'язково зв'язувальний засіб. Компонент а) з негайним вивільненням переважно складається з фуразидину та наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, засобу, який сприяє ковзанню, змащувальної речовини та необов'язково зв'язувального засобу. Переважно зв'язувальний засіб також присутній у компоненті а) з негайним вивільненням.

Компонент b) із модифікованим вивільненням може містити як щонайменше одну допоміжну речовину щонайменше одне із наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, зв'язувального засобу, змащувальної речовини, засобу, який сприяє ковзанню, та будь-якої їх комбінації, переважно компонент b) із модифікованим вивільненням містить наповнювач, засіб для поліпшення розпадання, зв'язувальний засіб, змащувальну речовину, необов'язково засіб, який сприяє ковзанню. Компонент b) із модифікованим вивільненням переважно складається з фуразидину, засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, зв'язувального засобу, змащувальної речовини та необов'язково засобу, який сприяє ковзанню. Більш переважно компонент з MR не містить засобу, який сприяє ковзанню.

У фармацевтичній композиції компонент а) з негайним вивільненням та/або, переважно та, компонент b) з пролонгованим вивільненням містять наповнювач. У даному документі наповнювач означає щонайменше один наповнювач. Відповідно, наповнювач може являти собою щонайменше один наповнювач, незалежно вибраний із групи, яка складається з безводної або моногідрату лактози, сахарози, мікрокристалічної целюлози, крохмалю, такого як кукурудзяний крохмаль, прежелатинізований крохмаль, мікрокристалічної целюлози, покритої колоїдним діоксидом кремнію, маніту та будь-якої їх комбінації. Переважно наповнювач являє собою щонайменше один, незалежно вибраний з групи, яка складається з безводної або моногідрату лактози, маніту, мікрокристалічної целюлози, кукурудзяного крохмалю, сахарози та будь-якої їх комбінації. Більш переважно наповнювач являє собою щонайменше один, вибраний з групи, яка складається з моногідрату лактози, мікрокристалічної целюлози або їх комбінації. Компонент а) з негайним вивільненням може містити наповнювач у кількості 10-50 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням. Компонент b) із модифікованим вивільненням містить наповнювач у кількості 10-45 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента b) із модифікованим вивільненням.

У фармацевтичній композиції компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент b) із

модифікованим вивільненням містять зв'язувальний засіб. Переважно компонент а) з негайним вивільненням та компонент б) із модифікованим вивільненням містять зв'язувальний засіб, при цьому зв'язувальний засіб міститься на додаток до засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення. У даному документі зв'язувальний засіб означає щонайменше один зв'язувальний засіб. Відповідно, зв'язувальний засіб може являти собою, наприклад, щонайменше один зв'язувальний засіб, незалежно вибраний із групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, гідроксиетилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, гідроксицелюлози, гідроксиметилцелюлози, полівінілового спирту, полівінілпіролідону, коповідону, прежелатинізованого крохмалю, желатину та будь-якої їх комбінації. Переважно зв'язувальний засіб являє собою щонайменше один, незалежно вибраний із групи, яка складається з гідроксипропілцелюлози, полівінілпіролідону та будь-якої їх комбінації. Більш переважно зв'язувальний засіб являє собою полівінілпіролідон. Зв'язувальний засіб можна застосовувати у кількості, яка дорівнює 0,4-5 ваг. %, переважно 0,8-3 ваг. %, більш переважно 0,8 ваг. %, у перерахунку на загальну масу композиції. Компонент а) з негайним вивільненням може містити зв'язувальний засіб у кількості 0,4-5 ваг. %, переважно 0,4-3 ваг. %, більш переважно 0,5 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням. Компонент б) із модифікованим вивільненням може містити зв'язувальний засіб у кількості 0,4-5 ваг. %, переважно 0,4-3 ваг. %, більш переважно 0,9 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням. У зв'язувальному засобі немає потреби, якщо відповідний компонент виготовляють шляхом сухої грануляції або прямого пресування. Однак переважно в одержанні компонентів застосовувати вологу грануляцію, в якій зазвичай застосовують зв'язувальний засіб, як описано більш детально нижче.

У фармацевтичній композиції компонент а) з негайним вивільненням та/або, переважно та, компонент б) із модифікованим вивільненням містять засіб для поліпшення розпадання. У даному документі засіб для поліпшення розпадання означає щонайменше один засіб для поліпшення розпадання. Відповідно засіб для поліпшення розпадання може являти собою, наприклад, щонайменше один засіб для поліпшення розпадання, незалежно вибраний з групи, яка складається із натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, кроскармелози натрію, мікрокристалічної целюлози, кросповідону, крохмальгліколяту натрію, кукурудзяного крохмалю та будь-якої їх комбінації. Переважно засіб для поліпшення розпадання являє собою щонайменше один, незалежно вибраний з групи, яка складається з крохмальгліколяту натрію, кроскармелози натрію, кукурудзяного крохмалю та будь-якої їх комбінації. Більш переважно засіб для поліпшення розпадання являє собою кроскармелозу натрію або крохмальгліколят натрію. Засіб для поліпшення розпадання може застосовуватися у кількості 0,3-5 ваг. %, переважно 1-4,5 ваг. %, більш переважно 3,6 ваг. %, у перерахунку на загальну масу композиції. Компонент а) з негайним вивільненням може містити засіб для поліпшення розпадання у кількості 0,5-6 ваг. %, переважно 2-6 ваг. %, більш переважно 5 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням. Компонент б) із модифікованим вивільненням може містити засіб для поліпшення розпадання у кількості 0,3-5 ваг. %, переважно 2-5 ваг. %, більш переважно 3 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

У фармацевтичній композиції компонент а) з негайним вивільненням та/або, переважно та, компонент б) із модифікованим вивільненням містять змащувальну речовину. У даному документі змащувальна речовина означає щонайменше одну змащувальну речовину. Відповідно, змащувальна речовина може являти собою, наприклад, щонайменше одну змащувальну речовину, незалежно вибрану із групи, яка складається зі стеаринової кислоти, стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарилфумарату натрію, тристеарату гліцерину, похідних пальмової олії, таких як пальмітинова кислота або гідрогенізована пальмова олія, зокрема, Softisan 154, гідрогенізованої рослинної олії, такої як гідрогенізована рицинова олія, та будь-якої їх комбінації. Переважно змащувальна речовина являє собою щонайменше одну, незалежно вибрану зі стеарату магнію та стеаринової кислоти. Змащувальну речовину можна застосовувати у кількості 1-10 ваг. %, переважно 2-4 ваг. %, більш переважно 1,3-1,4 ваг. %, наприклад, 1,35 ваг. %, у перерахунку на загальну масу композиції. Компонент а) з негайним вивільненням може містити змащувальну речовину у кількості 2-4 ваг. %, переважно 2,3 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням. Компонент б) із модифікованим вивільненням може містити змащувальну речовину у кількості 0,5-2 ваг. %, переважно 1 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

У фармацевтичній композиції компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням може містити засіб, який сприяє ковзанню. Переважно, щоб компонент а) з негайним вивільненням, але не компонент б) із модифікованим вивільненням, містив засіб, який сприяє ковзанню. У даному документі засіб, який сприяє ковзанню, означає щонайменше один засіб, який сприяє ковзанню. Відповідно, засіб, який сприяє ковзанню, може являти собою, наприклад, щонайменше один засіб, який сприяє ковзанню, незалежно вибраний з групи, яка складається із пірогенного діоксиду кремнію (колоїдного діоксиду кремнію), такого як колоїдний безводний діоксид кремнію, крохмалю, тальку та будь-якої їх комбінації. Переважно засіб, який сприяє ковзанню, являє

собою колоїдний безводний діоксид кремнію. Засіб, який сприяє ковзанню, може застосовуватися у кількості 0,3-3 ваг. %, переважно 0,4-2 ваг. %, більш переважно 0,46 ваг. %, у перерахунку на загальну масу композиції. Компонент а) з негайним вивільненням може містити засіб, який сприяє ковзанню, у кількості 1,4-1,7 ваг. %, переважно 1,6 ваг. %, у перерахунку на вагу компонента а) з негайним вивільненням. Компонент б) із модифікованим вивільненням може містити засіб, який сприяє ковзанню, у кількості не більше 1,3 ваг. % у перерахунку на вагу компонента б) із модифікованим вивільненням.

Згідно з додатковим варіантом здійснення фармацевтичної композиції, компонент а) з негайним вивільненням та/або компонент б) із модифікованим вивільненням містять щонайменше один абсорбент як допоміжну речовину. Абсорбент можна, наприклад, додавати у гранули компонента з IR або компонента з MR або у позагранулярну фракцію, щоб стабілізувати рівень вологи і у такий спосіб поліпшити якість фізичних властивостей грануляту та полегшити подальше пресування грануляту з формуванням таблетки. Абсорбент забезпечує стабілізацію рівня вологи та pH грануляту і готової композиції. Абсорбент переважно є pH-нейтральним. Абсорбент може бути вибраний, наприклад, із алюмометасилікатів магнію. Переважно абсорбент вибраний з одного із сортів Neusilin, таких як Neusilin US2® від Fuji Chemicals. Загалом абсорбент не є обов'язковим у фармацевтичній композиції.

Особливо переважні фармацевтичні композиції за даним винаходом одержують шляхом поєднання переважних варіантів здійснення, наприклад, переважних співвідношень компонентів та переважних компонентів.

Наприклад, згідно з особливо переважним варіантом здійснення, фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму у формі двошарової таблетки, у якій компонент а) з негайним вивільненням утворює перший шар, компонент б) із модифікованим вивільненням утворює другий шар. Одинична лікарська форма фармацевтичної композиції містить 150-250 мг фуразидину, переважно 180-220 мг фуразидину і більш переважно 200 мг фуразидину. Компонент а) з негайним вивільненням містить 35-55 мг, переважно 45-55 мг, більш переважно 50 мг, фуразидину, і компонент б) із модифікованим вивільненням містить 145-165 мг, переважно 145-155 мг, більш переважно 150 мг, фуразидину. У матриці компонента б) із модифікованим вивільненням компонент б) із модифікованим вивільненням містить 10-40 ваг. %, переважно 10-35 ваг. %, більш переважно 20-30 ваг. %, полімеру, який не залежить від pH, як засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, причому полімер, який не залежить від pH, являє собою щонайменше один, вибраний з групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксиетилцелюлози (HEC), гідроксипропілцелюлози, метилцелюлози (MC), ксантанової камеді, карбоксиметилцелюлози натрію, неіоногенного полі(етиленоксиду), коповідону (співполімеру вінілпіролідону та вінілацетату) та будь-якої їх комбінації.

Згідно з іншим особливо переважним варіантом здійснення, компонент а) з негайним вивільненням містить 10-50 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, наповнювача, 0,5-6 ваг. %, переважно 2-6 ваг. %, засобу для поліпшення розпадання, 1,4-1,7 ваг. %, переважно 1,6 ваг. %, засобу, який сприяє ковзанню, 2-4 ваг. %, переважно 2,3 ваг. %, змащувальної речовини та необов'язково 0,4-5 ваг. % зв'язувального засобу, у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням. Компонент а) з негайним вивільненням може містити 0,4-5 ваг. %, переважно 0,4-3 ваг. %, більш переважно 0,5 ваг. %, зв'язувального засобу у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням. Наповнювач, засіб для поліпшення розпадання, змащувальна речовина, засіб, який сприяє ковзанню, та зв'язувальний засіб переважно вибрані з вищевказаних сполук. Компонент а) з негайним вивільненням може додатково містити 32-50 ваг. %, переважно 41-50 ваг. %, більш переважно 45-46 ваг. %, наприклад, 45,45 ваг. %, фуразидину і може складатися з фуразидину та вищевказаних допоміжних речовин у вказаних кількостях. Ще більш переважно компонент а) з негайним вивільненням містить 45,5 ваг. % фуразидину, 29,5 ваг. % мікрокристалічної целюлози, 5,0 ваг. % крохмальгліколяту натрію, 15,6 ваг. % кукурудзяного крохмалю, 1,6 ваг. % колоїдного безводного діоксиду кремнію, 2,3 ваг. % стеаринової кислоти та 0,5 ваг. % полівінілпіролідону у перерахунку на загальну вагу компонента а) з негайним вивільненням, або складається з таких.

Згідно з іншим особливо переважним варіантом здійснення, компонент б) із модифікованим вивільненням містить 10-40 ваг. %, переважно 10-35 ваг. %, більш переважно 20-30 ваг. %, засобу, який забезпечує контрольоване вивільнення, 10-45 ваг. %, переважно 10-30 ваг. %, наповнювача, 0,3-5 ваг. %, переважно 2-5 ваг. %, більш переважно 3 ваг. %, засобу для поліпшення розпадання, 0,4-5 ваг. %, переважно 0,9 ваг. %, зв'язувального засобу, 0,5-2 ваг. %, переважно 1 ваг. %, змащувальної речовини та необов'язково до 1,3 ваг. % засобу, який сприяє ковзанню, у перерахунку на загальну вагу компонента б) із модифікованим вивільненням. Переважно він не містить засобу, який сприяє ковзанню. Засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, наповнювач, засіб для поліпшення розпадання, змащувальна речовина, засіб, який сприяє ковзанню, та зв'язувальний засіб переважно вибрані з вищевказаних сполук. Компонент б) із модифікованим вивільненням може додатково містити 40-60 ваг. %, переважно 52-56 ваг. %, більш переважно 54-55 ваг. %, наприклад, 53,57 ваг. %, фуразидину і може складатися з фуразидину та складатися з фуразидину та вищевказаних

допоміжних речовин у вказаних кількостях. Ще більш переважно компонент b) із модифікованим вивільненням містить 53,6 ваг. % фуразидину, 13,6 ваг. % моногідрату лактози, 19,7 ваг. % гідроксипропілметилцелюлози K4M, 8,2 ваг. % гідроксиетилцелюлози, 3 ваг. % кроскармелози натрію, 1,0 ваг. % стеарату магнію та 0,9 ваг. % полівінілпіролідону у перерахунку на загальну вагу компонента b) з негайним вивільненням, або складається з таких.

У переважному варіанті фармацевтичної композиції компонент з IR та компонент з MR утворюють двошарову таблетку, і компонент з MR містить матрицю з полімеру, який не залежить від pH, яка забезпечує модифіковане вивільнення фуразидину. Модифіковане вивільнення фуразидину може додатково характеризуватися товщиною матриці з полімеру, який не залежить від pH, після набрякання, тобто у набряклому стані. Після занурення компонента b) із модифікованим вивільненням у 30-35 мл фосфатного буфера з pH=4,5 на 2 години, причому буфер міститься у хімічному стакані, який нагрівають на нагрій бані, що похитується, при 37 °C, матриця компонента b) із модифікованим вивільненням знаходиться у набряклому стані та має товщину у діапазоні 4,1-6,6 мм, переважно 4,9-5,5 мм. Вимірювання товщини виконують щодо компонента з MR, набряклого у середовищі, що нагадує умови *in vivo* після прийому їжі. Така товщина набряклого компонента з MR є сприятливою для отримання контрольованого вивільнення фуразидину із матриці з полімеру, який не залежить від pH, та абсорбції у верхній частині тонкого кишечника, щоб отримати бажаний профіль часу/концентрації фуразидину. Дослідження фармакокінетики (дослідження РК фази I) показали, що фуразидин у формі композиції з пролонгованим вивільненням згідно з даним винаходом абсорбується здебільшого у верхній частині тонкого кишечника. Перед набряканням сухий компонент із модифікованим вивільненням має товщину у діапазоні 3,0-5,0 мм, переважно 3,5-4,0 мм. Відношення товщини компонента b) із модифікованим вивільненням у набряклому стані до товщини сухого компонента b) із модифікованим вивільненням перед набряканням знаходиться у діапазоні 1,1-1,8, переважно 1,3-1,6.

Як зазначено вище, фармацевтична композиція за даним винаходом забезпечує переважну фармакокінетику, оскільки досягається контрольоване, переважно постійне, вивільнення фуразидину. Фармакокінетика, отримана для фармацевтичної композиції за даним винаходом, фундаментально відрізняється від композицій на основі фуразидину для лікування UTI із рівня техніки, які зазвичай демонструють негайне вивільнення фуразидину. Переважна фармакокінетика забезпечує зниження частоти дозування при лікуванні UTI і у такий спосіб поліпшує дотримання пацієнтами режиму та зручність і забезпечує вищу терапевтичну ефективність.

Згідно з переважним варіантом здійснення, фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, зокрема, у формі двошарової таблетки, та сконфігурована для забезпечення після перорального введення максимальної концентрації фуразидину у плазмі крові (C_{max}), що становить $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{max} $2,5 \pm 0,5$ години після введення, і площі під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин (AUC_{0-24}), що становить $1404,1 \pm 392,8$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей. Крім того, фармацевтична композиція може бути сконфігурована для забезпечення після перорального введення одиничної лікарської форми, зокрема, у формі двошарової таблетки, фармацевтичної композиції двічі на добу та з інтервалом 12 годин протягом 3 днів максимальної концентрації фуразидину у плазмі крові у стані рівноваги ($C_{max, ss}$) $516,4 \pm 149,3$ нг/мл та площі під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин у стані рівноваги ($AUC_{0-24, ss}$) $3498,1 \pm 932,2$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей.

Переважно фармацевтична композиція за даним винаходом являє собою одиничну лікарську форму та характеризується швидкістю розчинення фуразидину *in vitro*, що становить 10-40 ваг. %, переважно 10-30 %, протягом 1 год., 40-65 ваг. % протягом 6 год. та вище 80 ваг. % протягом 14 год., у перерахунку на загальний вміст фуразидину в одиничній лікарській формі, що визначено за допомогою пристрою "1", кошики, що обертаються, згідно з Європейською фармакопеею видання 10, у об'ємі 1000 мл фосфатного буферного розчину з pH=6,8 з додаванням 2,5 % СТАВ (бромиду гексадецилтриметиламонію) при $37,0 \pm 0,5$ °C та 100 об./хв.

В іншому аспекті даний винахід стосується способу виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням. Спосіб забезпечує виготовлення фармацевтичної композиції із застосуванням традиційних пристроїв та загальновідомих фармацевтичних технологій зі значним полегшенням при цьому процесу виготовлення та зниженням його вартості у порівнянні зі стандартами виготовлення, відомими у даній галузі техніки. Фармацевтична композиція, зокрема, у вигляді двошарової таблетки, може бути одержана за допомогою способу, який передбачає пряме пресування, суху грануляцію або вологу грануляцію для одержання компонента з негайним вивільненням та компонента b) із модифікованим вивільненням.

Отже, спосіб виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням включає (a) стадію одержання компонента a) з негайним вивільненням; (b) стадію одержання компонента b) із модифікованим вивільненням; (c) стадію комбінування компонента a) з негайним вивільненням та компонента (b) із модифікованим вивільненням з утворенням двошарової таблетки, у якій компонент

а) з негайним вивільненням утворює перший шар, компонент (b) із модифікованим вивільненням утворює другий шар; і необов'язково (d) стадію утворення покриття навколо першого та другого шарів, одержаних на стадії (c). Переважно не утворюється жодного покриття, тобто стадію (d) переважно не проводять.

На стадії (a) та стадії (b) компонент з IR та компонент з MR можна одержувати незалежно із застосуванням сухої або вологої технології, такої як суха або волога грануляція.

Гранульований в сухому стані компонент з IR або компонент з MR можна одержувати із застосуванням прямої сухої грануляції порошкоподібної суміші, яка містить фуразидин або його фармацевтично прийнятну сіль, придатні допоміжні речовини, описані вище, та у разі компонента з MR – засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, описаний вище, зокрема, щонайменше один полімер, який не залежить від pH. Інші допоміжні речовини також можуть бути включені за необхідності. Придатні допоміжні речовини, які використовуються у фармації, можна знайти в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" під редакцією R. C. Rowe, P. J. Sheskey, and S. Owen, Pharmaceutical Press, видання VII. Спосіб сухої грануляції, який застосовують для одержання компонента з IR (стадія (a)) або компонента з MR (стадія (b)), можна вибирати із пресування валками та грудкування. Способи, відомі спеціалісту у даній галузі техніки, описані, наприклад, у "Pharmaceutical Manufacturing Handbook" під редакцією Shayne Cox Gad, опублікованому John Wiley & Sons, Inc., Хобокен, Нью-Джерсі.

Гранульований у вологому стані компонент з IR або компонент з MR можна одержувати із застосуванням придатного способу грануляції, відомого у даній галузі техніки, із застосуванням порошкоподібних сумішей, які містять фуразидин або його фармацевтично прийнятну сіль, придатні допоміжні речовини, описані вище, і у випадку компонента з MR засіб, який забезпечує контрольоване вивільнення, описаний вище, зокрема, щонайменше один полімер, який не залежить від pH. Інші допоміжні речовини також можуть бути включені за необхідності. Спосіб вологої грануляції, який застосовують для одержання компонента з IR (стадія (a)) або компонента з MR (стадія (b)), можна вибирати із грануляції з низьким зусиллям зсуву, з високим зусиллям зсуву та із грануляції у псевдозрідженому шарі. Переважно компонент з IR та компонент з MR одержують шляхом вологої грануляції (стадії (a) та (b)).

Операції змішування можна виконувати у придатному змішувачі, переважно у контейнері-змішувачі.

Згідно з одним варіантом здійснення способу, компонент a) з IR та/або компонент b) з MR одержують із застосуванням сухої грануляції (стадії (a) та (b)). У такому варіанті спосіб переважно передбачає наступні стадії: I) змішування фуразидину або його фармацевтично прийнятної солі з усіма допоміжними речовинами, за виключенням змащувальної речовини, і у разі компонента з MR з щонайменше одним засобом, який забезпечує контрольоване вивільнення, до однорідності; II) додавання частини змащувальної речовини та подальше змішування; III) суху грануляцію за допомогою пресування валками або грудкування; IV) руйнування одержаних грудок або листів із застосуванням методики розмелювання з одержанням гранул; V) додавання залишкової частини змащувальної речовини та подальше змішування.

У сухих способах грануляції частинки первинної порошкоподібної суміші агрегуються під високим тиском із застосуванням одного з двох основних способів сухої грануляції: або пресування валками, або грудкування. В обох випадках проміжні продукти, грудки або листи, руйнуються із застосуванням придатної методики розмелювання для одержання гранульованого матеріалу, який можна додатково просіювати для відокремлення бажаної фракції за розміром. Такий спосіб обробки порошкоподібної суміші на основі фуразидину є дуже переважним з декількох причин. Це забезпечує виключення води, яка може впливати на стабільність фуразидину, та одержання грануляту, який має розміри зерен, які є оптимальними для подальшої обробки (комбінація з другим компонентом, який містить фуразидин та необов'язково компонент позагранулярної фази без впливу на фізичну сегрегацію). Крім того, широке співвідношення (ваг. %) фуразидину можна змішувати з сухим гранульованим проміжним продуктом, який неможливий у інших сухих фармацевтичних способах (наприклад, прямому пресуванні).

Згідно з іншим варіантом здійснення способу, компонент a) з IR та/або компонент b) з MR одержують із застосуванням вологої грануляції (стадії (a) та (b)). У такому варіанті спосіб переважно передбачає наступні стадії: I) змішування фуразидину або його фармацевтично прийнятної солі з щонайменше одним наповнювачем, щонайменше одним засобом для поліпшення розпадання, необов'язково додатковими допоміжними речовинами, і у випадку компонента з MR з щонайменше одним засобом, який забезпечує контрольоване вивільнення, у грануляторі з високим зусиллям зсуву до однорідності; II) грануляцію суміші зі стадії I) шляхом додавання розчину зв'язувального засобу у воду або інший засіб для обробки, такий як спирт, наприклад, етанол, або з їхньою сумішшю; III) висушування та вирівнювання розмірів висушених гранул шляхом просіювання або відсіювання; і необов'язково IV) додавання позагранулярної фази, яка містить змащувальну речовину та/або суміш наповнювача та засобу, який сприяє ковзанню, та/або абсорбенту та засобу, який сприяє ковзанню.

Фуразидин також можна піддавати способу вологої грануляції (наприклад, з низьким зусиллям

зсуву, з високим зусиллям зсуву та у псевдозрідженому шарі) для поліпшення його розчинності. Волога грануляція полегшує одержання бажаних профілів вивільнення *in vitro* та *in vivo*. Одержаний вологий гранулят висушують та, наприклад, відсіюють з отриманням належного розподілу часток, що забезпечує надійну комбінацію з іншим компонентом та додатковими допоміжними речовинами.

Згідно з переважним варіантом здійснення способу, компонент а) з IR одержують із застосуванням сухої грануляції (стадія (а)), і компонент б) з MR одержують із застосуванням вологої грануляції (стадія (б)). Також переважно одержувати компонент з IR (стадія (а)) та компонент з MR (стадія (б)) за допомогою вологої грануляції.

На стадії (с) способу одержані компоненти а) та б) об'єднують разом та, у залежності від бажаної кінцевої форми, наприклад, пресують в окремі шари у таблетці, необов'язково з подальшим утворенням покриття на стадії (д), що забезпечує одиничну лікарську форму. Переважно фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням одержують за допомогою технології одержання двошарової таблетки на стадії (с).

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході передбачається спосіб лікування UTI із застосуванням фармацевтичної композиції, описаної у даному документі вище. Отже, у даному винаході передбачається фармацевтична композиція, описана у даному документі вище, для застосування у способі лікування інфекції сечовивідних шляхів. Інфекція сечовивідних шляхів переважно являє собою гостру або рецидивну інфекцію сечовивідних шляхів без ускладнень, наприклад, спричинену *Escherichia coli*, таку як рецидивна інфекція сечовивідних шляхів без ускладнень у жінок, спричинена *Escherichia coli*.

Згідно з одним варіантом здійснення, фармацевтична композиція являє собою одиничну лікарську форму, таку як двошарова таблетка, яку вводять перорально двічі на добу, переважно з інтервалом 11-13 годин, більш переважно 12 годин. Зазвичай фармацевтичну композицію вводять протягом 5-8 днів, переважно 7 днів. Цей режим має перевагу, яка полягає у ліпшому дотриманні пацієнтами режиму та поліпшеній якості життя протягом терапії у порівнянні з лікуванням UCI із застосуванням композиції на основі фуразидину із рівня техніки. У стандартних видах терапії для високих доз фуразидину необхідні великі лікарські форми, з необхідністю прийому 2 або 4 таблеток, у залежності від доступної подачі, за один раз 3 або 4 рази на добу протягом 7-10 днів.

Зазвичай фармацевтичну композицію вводять разом з їжею, оскільки абсорбція фуразидину поліпшується. Разом з їжею означає, що фармацевтичну композицію приймають незадовго до, разом із або невдовзі після прийому їжі. Отже, переважно, щоб фармацевтична композиція являла собою одиничну лікарську форму, яку вводять перорально протягом інтервалу від 30 хв. до прийому їжі до 30 хв. після прийому їжі. Переважно фармацевтичну композицію вводять з їжею і через 30 хв. після прийому їжі і більш переважно одразу після прийому їжі, а саме протягом 5 хвилин після прийому їжі.

Для перорального введення двічі на добу одинична лікарська форма фармацевтичної композиції зазвичай містить 150-250 мг фуразидину, переважно 180-220 мг фуразидину і більш переважно 200 мг фуразидину. Зокрема, компонент а) з негайним вивільненням містить 35-55 мг, переважно 45-55 мг, більш переважно 50 мг, фуразидину, і компонент б) із модифікованим вивільненням містить 145-165 мг, переважно 145-155 мг, більш переважно 150 мг, фуразидину. В особливо переважному варіанті вводять 200 мг фуразидину, складеного у вигляді фіксованої дози, яка містить 50 мг фуразидину у компоненті з IR та 150 мг фуразидину у компоненті з MR, 2 рази на добу, наприклад, протягом 7 днів.

У даному винаході переважним є те, що композиція на основі фуразидину з пролонгованим вивільненням забезпечує тривалі ефективні рівні концентрації фуразидину протягом всього періоду лікування, особливо протягом ночі. Цього ефекту неможливо досягти із застосуванням складу з негайним вивільненням із рівня техніки, який забезпечує ефективні значення концентрації лише протягом короткого періоду часу після введення. Отже, постійна бактеріостатична концентрація у сироватці крові та сечі не може бути забезпечена, що є, однак, ключовим для ефективної терапії.

Отже, спосіб лікування згідно з даним винаходом забезпечує прийнятну фармакокінетику фуразидину, яку не отримують з композиціями на основі фуразидину із рівня техніки. Переважно, де пероральне введення однієї одиничної лікарської форми фармацевтичної композиції забезпечує максимальну концентрацію фуразидину у плазмі крові (C_{max}), що становить $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{max} $2,5 \pm 0,5$ години після введення, та площу під кривою концентрації у плазмі крові від точки відліку до 24 годин (AUC_{0-24}), що становить $1404,1 \pm 392,8$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей, описаних нижче. Ще більш переважно, якщо пероральне введення одиничної лікарської форми фармацевтичної композиції двічі на добу та з інтервалом 12 годин забезпечує через 3 дні максимальну концентрацію фуразидину у плазмі крові у стані рівноваги ($C_{max, ss}$), що становить $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, та площу під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу від точки відліку до 24 годин у стані рівноваги ($AUC_{0-24, ss}$), що становить $3498,1 \pm 932,2$ нг·год./мл, що визначено за допомогою досліджень РК у людей, описаних нижче.

Стислий опис графічних матеріалів

На фіг. 1 показані фармакокінетичні профілі середніх значень у плазмі крові у дослідженні впливу

їжі з прикладу 5.

На фіг. 2 показані фармакокінетичні профілі середніх значень у сечі у дослідженні впливу їжі з прикладу 5.

На фіг. 3 показаний фармакокінетичний профіль середніх значень у плазмі крові у дослідженні введення багатьох доз з прикладу 6.

На фіг. 4 показаний фармакокінетичний профіль середніх значень у сечі у дослідженні введення багатьох доз з прикладу 6.

Приклади

Приклад 1. Одержання компонента з IR, компонента з MR та фармацевтичної композиції

Типові компоненти з IR (IR/1 – IR/4) та компоненти з MR (MR/1 – MR/15) згідно з даним винаходом представлені у таблицях 1 та 2 нижче.

Таблиця 1

Композиції типових компонентів з IR

	Волога грануляція				Пряме таблетування			
	Приклад IR/1		Приклад IR/2		Приклад IR/3		Приклад IR/4	
Компонент з IR	мг	ваг. %	мг	ваг. %	мг	ваг. %	мг	ваг. %
Фуразидин	50,00	45,45	50,00	45,45	50,00	41,67	50,00	50,00
Мікрокристалічна целюлоза, тип 102	32,44	29,49	32,45	29,50	38,00	31,67		
Сахароза							13,75	13,75
Крохмальгліколят натрію, Ultraamylopectin	5,50	5,0			4,0	3,33		
Кроскармелоза натрію			5,50	5,00				
Полівінілпіролідон К90	0,56	0,51						
Полівінілпіролідон К30			3,85	3,5				
Кукурудзяний крохмаль	17,20	15,64	13,90	12,64	21,20	17,66	27,50	27,50
Діоксид кремнію, колоїдний, безводний	1,80	1,64	1,80	1,64	1,80	1,50	1,25	1,25
Стеаринова кислота	2,50	2,27			5,00	4,17	7,5	7,5
Стеарилфумарат натрію			2,50	2,27				
Вага компонента з негайним вивільненням	110,00	100,00	110,00	100,00	120,00	100,00	100,00	100,00

Таблиця 2

Композиції типових компонентів з MR

	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR									
		Приклад MR/1	Приклад MR/1	Приклад MR/2	Приклад MR/3	Приклад MR/4	Приклад MR/5	Приклад MR/6	Приклад MR/7	Приклад MR/10	Приклад MR/11
Фуразидин	150,00	53,58	53,58	53,58	53,58	53,58	53,58	53,58	53,58	53,58	53,58
Лактоза, моногідрат 200	38,00	13,57	13,57	13,57	13,57	13,57	13,57	13,57	15,57	13,57	3,57
Methocel K4M Гідроксипропілметилцелюлоза K4M Гіпромелоза, тип K4M	55,1	19,68		19,68					19,68		19,68

Таблиця 2

Композиції типових компонентів з MR

	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR									
Methocel K15M Гідроксипропілметилцелюлоза K15M Гіпромелоза, тип K15M						23,6	23,6				
Гідроксиетилцелюлоза, тип 250L Natrosol 250 L	23	8,21						6,21			
Ксантанова камедь Xantural 75			27,86			4,29					
Гідроксипропілцелюлоза Klucel LF				8,21							
Карбоксиметилцелюлоза натрію Blanoza 7M3 IF					27,86		4,29				
Метилцелюлоза									27,86		6,21
Коповідон										27,86	
Полівінілпіролідон K90	2,55	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91
Кроскармелоза натрію	8,55	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05	3,05
Стеарат магнію	2,80	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Вага компонента із модифікованим вивільненням	280,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблиця 2 (продовження)

Склад типових компонентів з MR

	Приклад MR/8		Приклад MR/9		Приклад MR/13		Приклад MR/14		Приклад MR/15	
	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR	мг/компонент з MR	ваг. %/компонент з MR
Фуразидин	150,00	54,55	130,00	47,27	130,00	47,27	150,00	54,55	150,00	54,55
Лактоза, моногідрат 200	27,53	10,00	47,53	17,28	47,53	17,28	27,53	10,00	27,53	10,00
Methocel K4M Гіпромелоза, тип K4M	27,0	9,82	27,00	9,82	27,00	9,82	27,0	9,82	27,0	9,82
Повідон K30 Полівінілпіролідон K30	10,12	3,68	10,12	3,68	10,12	3,68	10,12	3,68	10,12	3,68
Neusilin S2	27,5	10,0	27,50	10,00	27,50	10,00	273	10,0	27,5	10,0
Кроскармелоза натрію	9,6	3,49	9,60	3,49	9,60	3,49	9,6	3,49	9,6	3,49
Polyox. WSR303 LEO NF	20,5	7,46	2030	7,46						
Метилцелюлоза					20,50	7,46				
Коповідон							20,50	7,46	20,50	7,46
Стеарат магнію	2,75	1,0	2,75	1,00	2,75	1,00	2,75	1,0	2,75	1,0

Таблиця 2 (продовження)

Склад типових компонентів з MR

	Приклад MR/8		Приклад MR/9		Приклад MR/13		Приклад MR/14		Приклад MR/15	
Вага компонента з модифікованим вивільненням	275,0	100	275,0	100,0	275,0	100,0	275,0	100	275,0	100

У наступних процедурах кількості компонентів використовували, як визначено у таблицях 1 та 2.

Одержання гранул з компонента з негайним вивільненням

Компоненти з IR, IR/1 та IR/2, одержували у наступний спосіб.

1. Зважування фуразидину, мікрокристалічної целюлози 102, крохмальгліколяту натрію, повідону 90, кукурудзяного крохмалю, колоїдного безводного діоксиду кремнію, стеаринової кислоти (тобто фуразидину, наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, зв'язувального засобу, засобу, який сприяє ковзанню, змащувальної речовини).

2. Змішування фуразидину, мікрокристалічної целюлози 102, крохмальгліколяту натрію, частини кукурудзяного крохмалю (72 ваг. %), у грануляторі з високими зусиллями зсуву (тобто фуразидину, наповнювача, засобу для поліпшення розпадання).

3. Одержання розчину зв'язувального засобу: повідон 90, очищена вода (тобто зв'язувальний засіб, засіб для обробки).

4. Вологу грануляцію із застосуванням суміші зі стадії 2 та розчину зв'язувального засобу зі стадії 3 виконують у грануляторі з високим зусиллям зсуву. Час грануляції 1-3 хв. Появу вологої суміші оцінювали шляхом вижимання маси.

5. Сорткування у вологому стані грануляту, одержаного на стадії 4, у сортувальній машині, IPC - розмір сита 3-6 мм.

6. Висушування відсортованого грануляту, одержаного на стадії 5, у сушарці з псевдозрідженням шаром за температури, що становить макс. 55 °С, при цьому прийнятні рівні LOD знаходяться у діапазоні 1-3 %.

7. Сорткування грануляту, одержаного на стадії 6, у сортувальній машині, IPC - розмір сита 1 мм.

8. Зважування залишкової частини кукурудзяного крохмалю (28 ваг. %), колоїдного безводного діоксиду кремнію, стеаринової кислоти (тобто наповнювача, змащувальної речовини, засобу, який сприяє ковзанню).

9. Змішування грануляту, одержаного на стадії 7, з частиною кукурудзяного крохмалю, колоїдним безводним діоксидом кремнію (тобто наповнювачем, засобом, який сприяє ковзанню) після сорткування.

10. Змішування відсортованого грануляту зі стадії 9 зі стеариновою кислотою (змащувальною речовиною) у бункерному змішувачі. Час змішування 3-5 хв.

Компоненти з IR, IR/3 та IR/4, одержували у наступний спосіб.

1. Зважування фуразидину, мікрокристалічної целюлози 102 або сахарози, кукурудзяного крохмалю, колоїдного безводного діоксиду кремнію, стеаринової кислоти (тобто фуразидину, наповнювача, засобу для поліпшення розпадання, засобу, який сприяє ковзанню, змащувальної речовини).

2. Змішування всіх компонентів зі стадії 1, за виключенням змащувальної речовини.

3. Змішування суміші, одержаної на стадії 2, зі змащувальною речовиною.

4. Одержання таблеток у пресі для таблеток.

Одержання грануляту компонента з модифікованим вивільненням

Компоненти з MR, MR/1 – MR/15, одержували у наступний спосіб.

1. Зважування фуразидину, моногідрату лактози, гіпромелози K4M, повідону 90, гідроксиетилцелюлози 250L, кроскармелози натрію, стеарату магнію або відповідних сполук, вказаних у таблиці 2 (тобто фуразидину, наповнювача, засобу, який забезпечує контроль вивільнення, зв'язувального засобу, змащувальної речовини та засобу для поліпшення розпадання).

2. Перемішування фуразидину, моногідрату лактози, гіпромелози K4M, гідроксиетилцелюлози 250L, кроскармелози натрію або відповідних сполук (тобто фуразидину, наповнювача, засобу, який забезпечує контроль вивільнення, та засобу для поліпшення розпадання) у грануляторі з високим зусиллям зсуву.

3. Одержання розчину зв'язувального засобу: повідон 90, очищена вода, етанол (тобто зв'язувальний засіб та засоби для обробки).

4. Вологу грануляцію із застосуванням суміші зі стадії 2 та розчину зв'язувального засобу зі стадії 3 виконують у грануляторі з високим зусиллям зсуву. Час грануляції 1-3 хв. Появу вологої суміші

оцінювали шляхом вижимання маси.

5. Сортювання у вологому стані грануляту, одержаного на стадії 4, у сортувальній машині, IPC - розмір сита 3-6 мм.

6. Висушування відсортованого грануляту, одержаного на стадії 5, у сушарці з псевдозрідженим шаром за температури, що становить макс. 55 °С, при цьому прийнятні рівні LOD знаходяться у діапазоні 1-3 %.

7. Змішування відсортованого грануляту зі стадії 6 зі стеаратом магнію (змащувальною речовиною) у бункерному змішувачі. Час змішування 3-5 хв.

Одержання двошарових таблеток

Готові змішані гранули пресували у двошарові таблетки за допомогою роторної прес-машини. В ході процесу пресування мають виконуватися наступні вимоги до таблеток (таблиця 3).

Таблиця 3

Вимоги в ході процесу пресування

Параметри таблеток	Вимоги
Зовнішній вигляд	круглі, двоопуклі, жовті, гладкі таблетки
Середня маса шару з модифікованим вивільненням	280 мг (266-294 мг)
Середня маса шару з негайним вивільненням	110 мг (105-116 мг)
Середня маса таблеток	390 мг (371-410 мг)
Твердість таблеток	60-130 Н
Крихкість	Не більше 1,0 %

Для фармацевтичної композиції IR/1+MR/1 вищевказані способи застосовували для одержання партії двошарових таблеток із застосуванням 46 кг гранул компонента із модифікованим вивільненням та 18 кг гранул компонента з негайним вивільненням.

Приклад 2. Дослідження розчинення

Як фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням використовували двошарову таблетку з композицією IR/1+MR/1 (загалом 200 мг фуразидину). Тестування розчинення виконували за допомогою наступних умов.

Апарат: Кошики, що обертаються, "1"
Об'єм середовища: 1000 мл
Температура: 37,0 °С±0,5 °С
Швидкість: 100 об./хв.
Час відбору зразків: 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 14 годин
Середовище: фосфатний буферний розчин з рН=6,8 з додаванням 2,5 % СТАВ (бромиду гексадецилтриметиламонію)

Кількості лікарської речовини, які вивільнилися з тестових таблеток, визначали за допомогою HPLC. Середнє значення, розраховане з 6 таблеток, вказане у таблиці 4.

Таблиця 4

Дані щодо розчинення (середнє значення, розраховане з 6 таблеток), рН=6,8

Фуразидин, таблетки з пролонгованим вивільненням (IR/1+MR/1), 200 мг			
Час [год.]	Середнє значення [%]	SD	RSD
0,5	18,3	3,0	16,4
1	22,1	4,0	18,0
2	27,6	3,6	13,2
4	37,7	3,7	9,9
6	48,9	3,3	6,7
8	60,3	3,1	5,1
10	71,4	3,5	4,9
12	93,2	3,4	3,7
14	93,3	2,8	3,0

У наступній таблиці 5-1 показані результати розчинення вибраних компонентів з MR при рН 6,8. У таблицях 5-2 – 5-4 показані результати розчинення вибраних компонентів з MR при рН 4,5 або 7,4 із

застосуванням відповідного фосфатного буферного розчину, який містить 2,5 % СТАВ, та pH=1,2, із застосуванням водного розчину HCl, який містить 2,5 % СТАВ. Компоненти з MR пресували у таблетки та піддавали тесту на розчинення із застосуванням вищевказаних умов. Моменти часу відбору зразків вказані у таблицях 5-1 – 5-4. Вказане середнє значення, розраховане з 6 зразків.

Таблиця 5-1

Дані щодо розчинення для типових компонентів з MR, pH=6,8

[год.]	MR/9 Середнє [%]	SD	RSD	MR/8 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/1 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/3 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/2 Середнє [%]	SD	RSD	MR/5 Середнє [%]	SD	RSD
2	9,45	0,88	9,35	5,48	0,37	6,68	1	5,20	0,55	10,63	0,5	1,33	0,17	12,76	1	4,80	0,17	2,57	6,40	0,17	12,06
3	14,40	1,10	7,62	9,98	0,71	7,12	2	12,44	0,92	7,42	1	2,92	0,23	7,78	2	10,11	0,26	4,57	10,26	0,67	20,52
4	19,85	1,07	5,37	15,58	1,22	7,85	3	20,42	1,32	6,45	2	6,64	0,42	6,33	3	16,74	0,28	5,99	15,38	1,10	20,39
5	26,00	1,40	5,37	21,17	1,48	7,00	4	28,94	1,73	5,99	4	15,26	1,65	10,78	4	30,10	0,44	1,01	23,70	1,66	21,56
6	33,05	1,72	5,19	27,56	2,52	9,14	5	42,15	4,09	9,70	6	24,57	2,12	8,64	5	36,77	0,48	8,89	29,33	2,24	21,66
8	45,86	2,50	5,44	38,33	4,54	11,85	6	50,64	4,02	7,93	8	33,68	3,89	11,54	6	45,12	0,63	7,87	38,16	2,73	20,73
10	57,67	3,61	6,25	49,35	6,41	13,00	7	59,46	3,93	6,61	10	42,86	5,40	12,59	7	54,16	3,66	4,41	46,74	2,70	16,11
12	67,71	4,82	7,11	58,23	7,264	12,48	8	67,49	3,64	5,39	12	50,88	6,44	12,66	8	59,00	3,56	3,67	55,61	3,06	15,62
18	89,63	4,87	5,43	80,42	7,43	9,24	10	79,85	3,37	4,22	18	76			10	68,65	0,42	5,56	64,57	2,16	8,81
22	96,10	3,27	3,41	90,03	5,98	6,64	12	99,56	3,51	3,52	24	90			12	89,76	3,73	2,96	74,66	1,30	3,99
24	96,64	2,84	2,93	93,45	4,32	4,63	13	101,0 0	3,01	2,98					13	98,76	3,58	3,92	82,90	1,47	4,09
							14	101,9 3	2,98	2,93					14	101,9 3	3,86	2,60	88,61	1,07	2,76
															18				93,42	3,35	6,78
															22				99,74	1,22	2,26
															24				101,0 2	0,76	1,35

Таблиця 5-2

Дані щодо розчинення для типових компонентів з MR, pH=4,5

[год.]	MR/9 Середнє [%]	SD	RSD	MR/8 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/1 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/3 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/2 Середнє [%]	SD	RSD	MR/5 Середнє [%]	SD	RSD
2	8,88	0,86	9,33	5,15	0,35	6,66	1	5,04	0,52	10,60	0,50	1,27	0,16	12,75	1	4,60	0,13	2,53	6,19	0,14	12,03
3	13,54	1,06	7,58	9,38	0,67	7,08	2	12,07	0,87	7,37	1	2,79	0,21	7,76	2	9,68	0,25	4,56	9,93	0,64	20,49
4	18,66	1,04	5,34	14,65	1,19	7,82	3	19,81	1,27	6,40	2	6,34	0,38	6,29	3	16,03	0,24	5,95	14,88	1,06	20,35
5	24,44	1,39	5,36	19,90	1,47	6,99	4	28,07	1,67	5,93	4	14,57	1,58	10,71	4	28,83	0,40	0,97	22,93	1,62	21,52
6	31,07	1,68	5,15	25,91	2,48	9,10	5	40,89	4,05	9,66	6	23,45	2,04	8,56	5	35,21	0,43	8,84	28,38	2,20	21,62
8	43,11	2,45	5,39	36,03	4,49	11,80	6	49,12	3,98	7,89	8	32,15	3,81	11,46	6	43,21	0,62	7,86	36,92	2,69	20,69
10	54,21	3,55	6,19	46,39	6,35	12,94	7	57,68	3,87	6,55	10	40,91	5,34	12,53	7	51,87	0,65	4,40	45,23	3,04	16,07
12	63,65	4,75	7,04	54,74	7,19	12,41	8	65,47	3,57	5,32	12	48,57	6,35	12,57	8	56,50	0,52	3,63	53,81	2,12	13,23
18	84,25	4,82	5,38	75,59	7,38	9,19	10	77,45	3,32	4,17	18	72,55	1,64	10,65	10	65,75	0,38	5,52	62,48	2,11	8,76
22	90,33	3,23	3,37	84,63	5,94	6,60	12	96,57	3,45	3,46	24	85,91	3,47	4,22	12	85,96	0,69	2,92	72,24	1,31	2,34
24	90,84	2,76	2,85	87,84	4,24	4,55	13	97,97	2,98	2,95					13	94,58	0,57	3,91	80,21	1,51	4,12
							14	98,87	2,96	2,91					14	97,62	0,85	2,59	85,74	1,04	2,56
															18				90,39	3,29	3,24
															22				96,51	1,18	2,72
															24				97,75	0,23	1,02

Таблиця 5-3

Дані щодо розчинення для типових компонентів з MR, pH=7,4

[год.]	MR/9 Середнє [%]	SD	RSD	MR/8 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/1 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/3 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/2 Середнє [%]	SD	RSD	MR/5 Середнє [%]	SD	RSD
2	6,19	0,89	9,36	5,56	0,38	6,69	1	5,36	0,22	2,57	0,50	1,38	0,56	5,67	1	5,02	0,21	2,45	6,89	0,13	12,02
3	9,93	1,11	7,63	10,13	0,72	7,13	2	12,81	0,31	4,60	1	3,02	0,56	6,43	2	10,57	0,30	3,14	11,05	2,34	21,45
4	14,88	1,10	5,40	15,81	1,25	7,88	3	21,03	0,33	5,99	2	6,87	0,98	6,74	3	17,50	0,32	5,34	16,56	3,45	20,96
5	22,93	1,42	5,39	21,49	1,56	6,24	4	29,81	0,49	1,02	4	15,78	1,34	8,87	4	31,47	0,48	2,67	25,52	1,34	21,65
6	28,38	1,43	5,40	27,97	2,13	4,25	5	43,41	0,53	8,88	6	25,41	3,24	9,43	5	38,45	0,52	5,76	31,58	2,14	20,98
8	36,92	2,34	6,02	38,90	1,17	3,24	6	52,16	0,68	7,90	8	34,83	5,23	5,43	6	47,18	0,67	6,12	41,09	2,67	21,02
10	45,23	3,12	7,32	50,09	2,45	1,13	7	61,24	0,71	4,44	10	44,32	1,34	4,67	7	56,63	0,70	3,45	50,32	3,02	15,67
12	53,81	4,32	5,45	59,10	4,67	2,01	8	69,51	0,61	3,68	12	52,61	2,02	7,54	8	61,69	0,60	5,14	59,88	4,02	15,98
18	62,48	3,72	6,78	81,63	6,23	3,65	10	82,25	0,47	5,57	18	78,58	1,54	9,45	10	71,78	0,46	2,75	69,52	1,74	7,99
22	72,24	3,12	3,78	91,38	4,29	2,45	12	102,55	0,78	2,96	24	93,06	4,34	8,54	12	93,85	0,77	3,76	80,39	1,56	3,67
24	80,21	4,16	3,97	94,85	3,76	3,75	13	104,03	0,63	3,96					13	103,26	0,62	3,02	89,26	3,09	4,23
							14	104,99	0,91	2,64					14				95,41	2,75	2,67
															18				100,59	1,79	6,74

Таблиця 5-3

Дані щодо розчинення для типових компонентів з MR, pH=7,4

[год.]	MR/9 Середнє [%]	SD	RSD	MR/8 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/1 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/3 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/2 Середнє [%]	SD	RSD	MR/5 Середнє [%]	SD	RSD
															22						
															24						

Таблиця 5-4

Дані щодо розчинення для типових компонентів з MR, pH=1,2

[год.]	MR/9 Середнє [%]	SD	RSD	MR/8 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/1 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/3 Середнє [%]	SD	RSD	[год.]	MR/2 Середнє [%]	SD	RSD	MR/5 Середнє [%]	SD	RSD
2	8,54	0,78	9,25	5,01	0,28	6,59	1	5,79	0,47	10,55	0,50	1,21	0,63	5,77	1	4,42	0,27	2,62	5,83	0,73	6,87
3	13,01	1,00	7,52	9,12	0,61	7,02	2	11,46	0,84	7,34	1	2,66	0,56	4,65	2	9,31	0,36	4,65	9,34	0,66	4,75
4	17,93	0,97	5,27	14,23	1,12	7,75	3	18,81	1,24	6,37	2	6,06	1,05	5,67	3	15,42	0,38	6,04	14,00	1,15	5,77
5	23,49	1,30	5,27	19,34	1,39	6,91	4	26,66	1,65	5,91	4	13,92	1,83	8,97	4	27,73	0,54	1,07	21,58	1,93	9,07
6	29,86	1,62	5,09	25,18	2,42	9,04	5	38,83	4,01	9,62	6	22,42	4,53	5,67	5	33,87	0,58	8,93	26,70	4,63	6,77
8	41,43	2,40	5,34	35,01	4,44	11,75	6	46,65	3,94	7,85	8	30,73	5,30	8,23	6	41,56	0,73	7,95	34,74	5,40	8,33
10	52,10	3,51	6,15	45,08	6,32	12,91	7	54,78	3,85	6,53	10	39,10	1,67	3,23	7	49,89	0,76	4,49	42,56	1,77	3,33
12	61,18	4,72	7,01	53,19	7,17	12,38	8	62,18	3,56	5,31	12	46,42	3,98	7,64	8	54,34	0,66	3,73	50,63	4,08	7,74
18	80,98	4,77	5,33	73,46	7,33	9,14	10	73,56	3,29	4,14	18	69,34	1,61	8,45	10	63,23	0,52	5,62	58,79	1,71	8,55
22	86,83	3,17	3,31	82,24	5,88	6,54	12	91,72	3,43	3,44	24	82,11	4,41	8,64	12	82,68	0,83	3,01	67,98	4,51	8,74
24	87,31	2,74	2,83	85,37	4,22	4,53	13	93,05	2,93	2,90					13	90,97	0,68	4,01	75,48	0,16	4,30
							14	93,90	2,90	2,85					14	93,89	0,96	2,69	80,68	2,82	3,45
															18				85,06	1,86	6,81
															22				90,81	1,41	2,78
															24				91,98	1,09	1,16

Приклад 3. Тест на набрякання - аналіз текстури матриці з MR

У прикладі 3 досліджували властивості набрякання компонента з MR, який має матрицю з полімеру, який не залежить від pH, та розчинення фуразидину із компонента з MR. Для тесту на набрякання зразки одержували у наступний спосіб. Час та умови тесту регулювали, щоб досягнути повного розчинення шару з IR та імітувати характеристики набрякання компонента з MR через 2 години середнього часу утримання тестової таблетки у шлунку після прийому їжі.

Отримання зразка. Таблетки, які мають склад, вказаний у таблицях 6-1 – 6-4 нижче, одержували, як описано вище у прикладі 1. Таблетки (n=5) поміщали у хімічний стакан, заповнений 30-35 мл фосфатного буферного розчину з pH=4,5, 6,8 або 7,4 та 0,1 М HCl з pH=1,2 відповідно. Хімічний стакан поміщали у нагріту баню, що похитується, за температури 37 °C. Таблетки інкубували протягом 2 годин.

Зразки, що набрякали, тестували за допомогою звичайного аналізатора текстури. Перед тестуванням датчик аналізатора текстури калібрували відносно тестової платформи (тобто холостої плити).

Після того, як компонент з IR (якщо присутній) таблетки повністю розчинявся (завершення через 2 год. інкубації), набряклий компонент з MR (тобто компонент з MR знаходиться у набряклому стані) таблеток переносили із хімічного стакана на предметне скло і тестували окремо.

Для аналізу даних значення, які становлять інтерес, для зразка отримували за допомогою макроса, включеного у програмне забезпечення аналізатора текстури TA.XTplus. Макрос кількісно визначає вимірювану товщину гелю. У середньому обчислювали дані 5 таблеток. Результати зведені у таблиці 6, де показана товщина компонента з MR перед набряканням, діапазон значень товщини окремих результатів після набрякання, середня товщина після набрякання та відношення набрякання (товщина до набрякання/товщина у набряклому стані).

Застосовували наступні налаштування.

Прилад/програмне забезпечення: Аналізатор текстури TA.XTplus (Stable Micro Systems Ltd)/Exponent

Додатковий прилад: Датчик ваги - 5 кг

Циліндричний датчик

Налаштування TA: Режим: Вимірювання відстані під час пресування

Швидкість перед тестуванням: 1,0 мм/с

Швидкість під час тестування: 0,1 мм/с

Швидкість після тестування: 5,0 мм/с

Цільовий режим: Сила

Таблиця 6-1

Товщина початкового та набряклого компонента з MR та відношення набрякання компонента з MR через 2 год. інкубації у фосфатному буфері, pH=4,5

Склад таблетки (вміст фуразидину)	Полімер, який не залежить від pH	Товщина перед набряканням [мм]	Діапазон значень товщини після набрякання [мм]	Середня товщина після набрякання [мм]	Відношення набрякання
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 6,2 %	3,6	4,7-5,7	5,3	1,45
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 8,2 %	3,6	4,9-6,2	5,4	1,5
IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7 000 000	3,6	4,3-5,3	4,9	1,6
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7000000	3,7	5,1-5,7	5,5	1,48
MR/3 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксипропілцелюлоза, Klucel LF	3,8	4,4-4,8	4,6	1,2
MR/4 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,75	5,8-6,1	6,0	1,6
MR/2 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M ксантанова камедь, Xantural 75	3,7	5,8-7,0	6,6	1,78
MR/6 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,9	4,9-5,7	5,3	1,35
MR/5 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M, ксантанова камедь, Xantural 75	3,66	3,8-4,3	4,1	1,12
MR/10 (150 мг)	Метилцелюлоза	3,62	4,8-5,7	5,31	1,47
MR/11 (150 мг)	Коповідон	3,70	5,2-5,8	5,51	1,49
MR/12 (150 мг)	Метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M	3,61	4,6-5,6	5,28	1,46

Таблиця 6-2

Товщина початкового та набряклого компонента з MR та відношення набрякання компонента з MR через 2 год. інкубації у водному розчині HCl, pH=1,2

Склад таблетки (вміст фуразидину)	Полімер, який не залежить від pH	Товщина перед набряканням [мм]	Середня товщина після набрякання [мм]	Відношення набрякання
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 6,2 %	3,96	5,46	1,38
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 8,2 %	3,35	5,13	1,53
IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7 000 000	3,71	5,00	1,35
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7000000	3,77	5,83	1,54
MR/3 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксипропілцелюлоза, Klucel LF	3,99	4,46	1,12
MR/4 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,53	6,36	1,80
MR/2 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M ксантанова камедь, Xantural 75	3,92	6,34	1,62

Таблиця 6-2

Товщина початкового та набряклого компонента з MR та відношення набрякання компонента з MR через 2 год. інкубації у водному розчині HCl, pH=1,2

Склад таблетки (вміст фуразидину)	Полімер, який не залежить від pH	Товщина перед набряканням [мм]	Середня товщина після набрякання [мм]	Відношення набрякання
MR/6 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,78	5,67	1,50
MR/5 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M, ксантанова камедь, Xantural 75	3,70	3,90	1,05
MR/10 (150 мг)	Метилцелюлоза	3,69	5,42	1,47
MR/11 (150 мг)	Коповідон	3,85	5,62	1,46
MR/12 (150 мг)	Метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M	3,57	5,39	1,51

Таблиця 6-3

Товщина початкового та набряклого компонента з MR та відношення набрякання компонента з MR через 2 год. інкубації у фосфатному буфері, pH=6,8

Склад таблетки (вміст фуразидину)	Полімер, який не залежить від pH	Товщина перед набряканням [мм]	Середня товщина після набрякання [мм]	Відношення набрякання
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 6,2 %	3,82	5,51	1,44
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 8,2 %	3,74	5,94	1,59
IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7 000 000	3,85	4,46	1,16
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7000000	3,33	5,89	1,77
MR/3 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксипропілцелюлоза, Klucel LF	4,07	4,46	1,10
MR/4 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,98	5,70	1,43
MR/2 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M ксантанова камедь, Xantural 75	3,59	6,47	1,80
MR/6 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	4,29	4,82	1,12
MR/5 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M, ксантанова камедь, Xantural 75	3,55	4,18	1,18
MR/10 (150 мг)	Метилцелюлоза	3,51	5,58	1,59
MR/11 (150 мг)	Коповідон	3,92	5,34	1,36
MR/12 (150 мг)	Метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M	3,75	5,60	1,49

Таблиця 6-4

Товщина початкового та набряклого компонента з MR та відношення набрякання компонента з MR через 2 год. інкубації у фосфатному буфері, pH=7,4

Склад таблетки (вміст фуразидину)	Полімер, який не залежить від pH	Товщина перед набряканням [мм]	Середня товщина після набрякання [мм]	Відношення набрякання
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 6,2 %	3,96	5,83	1,47
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксиетилцелюлоза, Natrosol 8,2 %	3,85	5,83	1,51
IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7 000 000	3,31	5,10	1,54
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза Methocel K4M поліетиленоксид, Polyox 7000000	3,81	5,12	1,34
MR/3 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M гідроксипропілцелюлоза, Klucel LF	4,03	4,51	1,12

Таблиця 6-4

Товщина початкового та набряклого компонента з MR та відношення набрякання компонента з MR через 2 год. інкубації у фосфатному буфері, pH=7,4

Склад таблетки (вміст фуразидину)	Полімер, який не залежить від pH	Товщина перед набряканням [мм]	Середня товщина після набрякання [мм]	Відношення набрякання
MR/4 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,64	6,54	1,80
MR/2 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M ксантанова камедь, Xantural 75	3,52	6,27	1,78
MR/6 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцелюлоза натрію, Blanose 7M31F	3,98	5,83	1,47
MR/5 (150 мг)	Гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K15M, ксантанова камедь, Xantural 75	3,62	4,51	1,24
MR/10 (150 мг)	Метилцелюлоза	3,48	5,52	1,59
MR/11 (150 мг)	Коповідон	3,89	5,34	1,38
MR/12 (150 мг)	Метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, Methocel K4M	3,86	5,60	1,45

Величина розчинності фуразидину була визначена згідно з тестом на розчинність у прикладі 2. Середні значення для декількох таблеток вказані у таблиці 7.

Таблиця 7

Величина розчинності фуразидину через 2 год. за умов прикладу 2

Склад таблетки	Розчинність фуразидину, середнє [%], через 2 год., pH=6,8	Розчинність фуразидину, середнє [%], через 2 год., pH=4,5	Розчинність фуразидину, середнє [%], через 2 год., pH=7,4	Розчинність фуразидину, середнє [%], через 2 год., pH=1,2
IR/1+MR/7	24,2-30,5			
	25,6	23,3	26,6	23,0
	28,3	25,8	29,4	25,5
	25,3	23,1	26,3	22,8
	26,0	23,7	27,0	23,4
IR/1+MR/1	26,1	25,1	26,9	24,3
	24,1	23,2	24,8	22,4
	26,2	25,2	27,0	24,4
IR/1+MR/8	23,7	23,6	24,2	23,7
	20,7	20,6	21,1	20,7
IR/1+MR/9	30,7	30,6	31,3	30,6
	25,1	25,0	25,6	25,0
	28,2	28,1	28,8	28,1
MR/3	6,64	6,34	6,87	6,06

Виявили, що товщина набряклого компонента з MR корелювала з профілем розчинності таблеток, які складалися з компонента з IR та компонента з MR, а також з профілем розчинності компонента з MR окремо.

Момент часу 2 год. був вибраний як репрезентативний для кореляції та посилення для прогнозування необхідного профілю повного розчинення. Значення розчинності у репрезентативний момент часу 2 год. показали вивільнення фуразидину на рівні приблизно 20-30 ваг. % (діапазон 10-35 ваг. % є прийнятним для композиції з пролонгованим вивільненням) для двошарових таблеток, які складалися з компонента з IR та компонента з MR, і вивільнення фуразидину на рівні приблизно 7 ваг. % (діапазон 5-15 ваг. % розглядався як прийнятний) для компонента з MR MR/3, коли тестували окремо. Виявили, що результати співвідносяться з очікуваними рівнями вивільненого фуразидину відносно часу для забезпечення відповідних значень PK in vivo.

Приклад 4. Дослідження стабільності

Лікарські засоби мають відповідати вимогам хімічної чистоти одразу після отримання (відповідати лімітам, вказаним у специфікації щодо вивільнення лікарського продукту) та протягом періоду, встановленого відповідними нормами, протягом часу та за умов зберігання (відповідати лімітам, вказаним у специфікації щодо строку зберігання лікарського продукту). Дослідження стабільності

проводили згідно з нормами CPMP/ICH/2736/99-ICH Q1A (R2) "Тестування стабільності нових лікарських речовин та продуктів". Головною домішкою фуразидину є ACRO, тобто (2E)-3-(5-нітро-2-фурило)акриальдегід.

Готову композицію упаковували у блістери, SBC 180/алюмінієва фольга, та зберігали за довгострокових (25 °C/60 % RH), проміжних (30 °C/65 % RH) та прискорених (40 °C/75 % RH) умов. Рівень домішок та вміст активної речовини визначали за допомогою HPLC згідно з методом, розкритим у Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 129 (2016), 433-440. Результати представлені у таблицях 8, 9 та 10.

Таблиця 8

Стабільність за довгострокових умов (25 °C, 60 % RH)

Параметр	Фуразидин, таблетки з пролонгованим вивільненням, 200 мг (IR/1+MR/1)					
	Вимоги ¹	початок	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців
Хроматографічна чистота:						
- домішка ACRO	не більше 0,1 %	н. д.	н. д.	0,06 %	н. д.	н. д.
- одна невизначена домішка	кожна не більше 0,2 %	0,05 %	<0,05 %	<0,05 %	0,03 %	0,03 %
- всі домішки	не більше 1,0 %	0,10 %	<0,05 %	0,08 %	0,03 %	0,03 %
Вміст активної речовини в одній таблетці:	200,0 мг ± 5 % (190,0-210,0 мг)	198,9 мг	202,0 мг	199,7 мг	203,6 мг	204,2 мг
Розчинення:						
- 1 година	10-30 %	22 %	24 %	20 %	23 %	23 %
- 6 годин	40-65 %	48 %	56 %	58 %	48 %	56 %
- 14 годин	більше ніж 80 %	92 %	97 %	103 %	96 %	97 %

¹Вимоги до параметрів, які тестували протягом дослідження стабільності, були встановлені згідно з нормами CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A) та CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

Таблиця 9

Стабільність за проміжних умов (30 °C, 65 % RH)

Параметр	Фуразидин, таблетки з пролонгованим вивільненням, 200 мг (IR/1+MR/1)					
	Вимоги ¹	початок	3 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців
Хроматографічна чистота:						
- домішка ACRO	не більше 0,1 %	н. д.	н. д.	0,06 %	н. д.	н. д.
- одна невизначена домішка	кожна не більше 0,2 %	0,05 %	<0,05 %	<0,05 %	0,03 %	0,03 %
- всі домішки	не більше 1,0 %	0,10 %	<0,05 %	0,08 %	0,03 %	0,03 %
Вміст активної речовини в одній таблетці:	200,0 мг ± 5 % (190,0-210,0 мг)	198,9 мг	200,3 мг	200,8 мг	206,6 мг	203,9 мг
Розчинення:						
- 1 година	10-30 %	22 %	19 %	20 %	23 %	25 %
- 6 годин	40-65 %	48 %	48 %	55 %	49 %	52 %
- 14 годин	більше ніж 80 %	92 %	93 %	98 %	97 %	97 %

¹Вимоги до параметрів, які тестували протягом дослідження стабільності, були встановлені згідно з нормами CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A) та CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

Таблиця 10

Стабільність за підвищених умов (40 °C, 75 % RH)

Параметр	Фуразидин, таблетки з пролонгованим вивільненням, 200 мг (IR/1+MR/1)			
	Вимоги ¹	початок	3 місяці	6 місяців

Хроматографічна чистота:				
- домішка ACRO	не більше 0,1 %	н. д.	н. д.	0,04 %
- одна невизначена домішка	кожна не більше 0,2 %	0,05 %	<0,05 %	<0,05 %
- всі домішки	не більше 1,0 %	0,10 %	<0,05 %	0,05 %
Вміст активної речовини в одній таблетці:	200,0 мг $\pm$ 5 % (190,0-210,0 мг)	198,9 мг	203,0 мг	204,6 мг
Розчинення:				
- 1 година	10-30 %	22 %	24 %	20 %
- 6 годин	40-65 %	48 %	51 %	48 %
- 14 годин	більше ніж 80 %	92 %	95 %	95 %

¹Вимоги до параметрів, які тестували протягом дослідження стабільності, були встановлені згідно з нормами CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A) та CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

Приклад 5. Базове клінічне дослідження фази I щодо впливу їжі FUR-PK-03-19 (755/19)

Назва дослідження: рандомізоване, відкрите, трьохперіодне, перехресне, фармакокінетичне дослідження впливу їжі, яке порівнює біодоступність фуразидину, таблеток з пролонгованим вивільненням, 200 мг, які мають склад IR/1+MR/1, згідно з прикладом 1 у здорових суб'єктів за різних умов прийому їжі.

Мета дослідження: головною метою дослідження була оцінка фармакокінетичних властивостей та порівняння біодоступності тестового продукту у здорових добровольців за різних умов прийому їжі.

Проведення дослідження У цьому дослідженні біодоступності фармакокінетичний профіль перевіряли для тестового складу (двошарова таблетка з пролонгованим вивільненням, IR/1+MR/1), який має концентрацію 200 мг фуразидину. Дослідження біодоступності проводили за різних умов прийому їжі (після прийому їжі з високим вмістом білків або після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів) та натщесерце у 30 здорових суб'єктів. У день дозування суб'єкти приймали рандомізовано після голодування протягом ночі одну дозу складу з модифікованим вивільненням, яку вводили натщесерце (умови натщесерце, лікування А), або після прийому їжі з високим вмістом білків (лікування В), або після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів (лікування С), кожен раз з 240 мл води. Для кожного суб'єкта було 3 періоди дозування, відокремлені періодом вимивання, що становив 7 днів. Зразки крові та сечі збирали протягом 24 годин (20 зразків крові та 9 зразків сечі). Результати показані у таблицях 11-13 та на фіг. 1 для аналізів плазми і у таблицях 14-16 та на фіг. 2 для аналізів сечі.

Фармакокінетичні дані для плазми та сечі статистично аналізували у 29 суб'єктів. Після одного перорального введення фуразидину, складу з пролонгованим вивільненням, 200 мг здоровим добровольцям пікові концентрації у плазмі крові досягалися через 2 години (медіанне) після введення за рекомендованих умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків). C_{max} та AUC_{0-24} досягали $353,1 \pm 122,5$ нг/мл та $1404,1 \pm 392,8$ нг·год./мл відповідно. Значення концентрації фуразидину у плазмі крові показали середній кінцевий період напіввиведення, що становив 1,0 годину у здорових суб'єктів. Середні значення концентрації фуразидину у сечі за рекомендованих умов прийому їжі досягали $9971,867 \pm 3145,830$ мкг для Ae_{0-t} та $1933,965 \pm 841,315$ мкг/год. для R_{max} . Пікові концентрації у сечі досягалися через 5 годин.

Загальний вплив (AUC) підвищується приблизно у 2-2,5 рази після їжі з високим вмістом білків та після висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, відповідно, у порівнянні зі станом натщесерце, в той же час C_{max} підвищувалася меншою мірою. Вплив після висококалорійної їжі з високим вмістом жирів підвищується на близько 25 % у порівнянні зі впливом після їжі з високим вмістом білків. Найбільша різниця у впливі після прийому їжі відносно стану натщесерце спостерігалася через 6 годин ($AUC_{(6-24)}$), що передбачає різницю у формі профілю, що є наслідком набагато більшого збільшення впливу у більш пізній час після дозування. Висококалорійна їжа з високим вмістом жирів підвищує вплив з 6 до 24 годин приблизно у 5,6 разів. Сумісне введення складу з модифікованим вивільненням з їжею з високим вмістом білків підвищує загальні рівні у плазмі крові та сечі таким само чином, як спостерігали для продукту з негайним вивільненням (таблетки Furaginum Adamed 50 мг). Схоже, що більші значення впливу, які спостерігали після висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, не мають відношення до скидання дози. Скидання дози, пов'язане з невдалим складом, буде давати більші значення C_{max} та впливу у перші чотири години кривих концентрації у плазмі крові. Відмінності у формі профілів між прийомом їжі з високим вмістом жирів та їжі з високим вмістом білків спостерігаються лише у підгрупі добровольців через піки, які виникають через 6 годин після дозування, але не схоже, що це пов'язана зі складом проблема, через часові розбіжності.

Результати щодо безпеки. Сім (7) суб'єктів мали загалом два (2) легких та сім (7) помірних негативних випадків (АЕ). Загалом два негативні випадки розглядалися як такі, що пов'язані з пероральним введенням тестового продукту після умов натщесерце (лікування А), тобто один епізод

легкої нудоти (та блювання) та один епізод помірного пірозу (печії). Жодний негативний випадок не розглядався як такий, що пов'язаний з пероральним введенням тестового продукту за умов прийому їжі, сніданку з високим вмістом білка (лікування В). Один (1) негативний випадок розглядався як такий, що пов'язаний з пероральним введенням тестового продукту за умов прийому їжі, висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (лікування С), тобто один епізод помірної нудоти (та блювання). Жодні серйозні негативні випадки (SAE) не виникали протягом дослідження.

Таблиця 11

Фармакокінетичні параметри фуразидину у плазмі крові - умови їжі з високим вмістом білка порівняно з умовами натщесерце

Лікування	AUC _{0-t} (нг·год./мл)	AUC _{0-∞} (нг·год./мл)	AUC _{0-6 год.} (нг·год./мл)	AUC _{6 год.-t} (нг·год./мл)	AUC ₀₋₁₂ (нг·год./мл)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	t _{1/2} (год.)
^a Натщесерце	793,2±387,0	801,9±388,3	695,5±260,6	97,7±183,8	794,5±380,1	256,7±87,3	1,50 (0,8-5,0)	1,09±0,5
^a Високий вміст білка	1404,1±392,8	1415,1±388,8	1168,5±338,6	235,6±168,2	1405,8±391,5	353,1±122,5	2,0 (0,8-6,0)	1,02±0,5
^b Відношення їжі з високим вмістом білка порівняно з умовами натщесерце (90 % CL)	1,90 (1,69-2,14)	1,89 (1,68-2,13)	1,74 (1,57-1,92)	3,59 (2,22-5,82)	1,90 (1,6-2,13)	1,39 (1,25-1,55)	-	-
CVres їжа з високим вмістом білка порівняно з умовами натщесерце (%)	27,0	26,7	22,9	116,9	27,0	25,0	-	-

AUC _{0-t}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу, яка розрахована від точки відліку до останньої концентрації у плазмі крові, яку можна виміряти
AUC _{0-∞}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до безкінечності
AUC _{0-6 год.}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до 6 годин
AUC _{6 год.-t}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від часу 6 годин до останньої концентрації у плазмі крові, яку можна виміряти
AUC ₀₋₁₂	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до 12 годин
C _{max}	максимальна концентрація у плазмі крові
t _{max}	час до досягнення максимальної концентрації
t _{1/2}	час напіввиведення
a	середнє арифметичне значення ± SD
b	Трансформовані відповідно до ln значення
c	середнє, діапазон

Таблиця 12

Фармакокінетичні параметри фуразидину у плазмі крові - умови висококалорійної їжі з високим вмістом жирів порівняно з умовами натщесерце

Лікування	AUC(0-t) (нг·год./мл)	AUC(0-∞) (нг·год./мл)	AUC(0-6 год.) (нг·год./мл)	AUC(6 год.-t) (нг·год./мл)	AUC(0-12) (нг·год./мл)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	t _{1/2} (год.)
^a Натщесерце	793,2±387,0	801,9±388,3	695,5±260,6	97,7±183,8	794,5±380,1	256,7±87,3	1,50 (0,8-5,0)	1,1±0,5
^a Висока калорійність/високий вміст жирів	1885,0±578,1	1869,6±574,6	1374,1±498,6	510,9±503,1	1861,7±561,2	433,3±147,0	2,0 (1,0-12,0)	0,9±0,2

Таблиця 12

Фармакокінетичні параметри фуразидину у плазмі крові - умови висококалорійної їжі з високим вмістом жирів порівняно з умовами натщесерце

Лікування	AUC(0-t) (нг·год./мл)	AUC(0-∞) (нг·год./мл)	AUC _(0-6 год.) (нг·год./мл)	AUC _(6 год.-t) (нг·год./мл)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (нг·год./мл)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	t _{1/2} (год.)
^b Відношення високої калорійності/високого вмісту жирів порівняно з умовами натщесерце (90 % CL)	2,52 (2,23-2,85)	2,46 (2,17-2,78)	2,0 (1,73-2,30)	563,5 (3,30-9,62)	2,49 (2,20-2,80)	1,72 (1,51-1,95)	-	-
CVres Висока калорійність/високий вміст жирів порівняно з умовами натщесерце (%)	27,8	27,5	32,6	27,3	27,3	29,7	-	-

AUC _{0-t}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу, яка розрахована від точки відліку до останньої концентрації у плазмі крові, яку можна виміряти
AUC _{0-∞}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до безкінечності
AUC _{0-6 год.}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до 6 годин
AUC _{6 год.-t}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від часу 6 годин до останньої концентрації у плазмі крові, яку можна виміряти
AUC ₀₋₁₂	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до 12 годин
C _{max}	максимальна концентрація у плазмі крові
t _{max}	час до досягнення максимальної концентрації
t _{1/2}	час напіввиведення
a	середнє арифметичне значення ± SD
b	Трансформовані відповідно до ln значення
c	середнє, діапазон

Таблиця 13

Фармакокінетичні параметри фуразидину у плазмі крові - умови високого вмісту білка порівняно з умовами високої калорійності/високого вмісту жирів

Лікування	AUC(0-t) (нг·год./мл)	AUC(0-∞) (нг·год./мл)	AUC _(0-6 год.) (нг·год./мл)	AUC _(6 год.-t) (нг·год./мл)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (нг·год./мл)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	t _{1/2} (год.)
^a Високий вміст білка	1404,1±392,8	1415,1±388,8	1168,5±338,6	235,6±168,2	1405,8±391,5	353,1±122,5	2,0 (0,8-6,0)	1,0±0,5
^a Висока калорійність/високий вміст жирів	1885,0±578,1	1869,6±574,6	1374,1±498,6	510,9±503,1	1861,7±561,2	433,3±147,0	2,0 (1,0-12,0)	0,9±0,2
^b Відношення високого вмісту білка відносно високої калорійності/високого вмісту жирів (90 % CL)	0,75 (0,69-0,82)	0,77 (0,71-0,83)	0,87 (0,78-0,97)	0,59 (0,43-0,80)	0,76 (0,70-0,83)	0,81 (0,74-0,90)	-	-
CVres Високий вміст білка відносно високої калорійності/високого вмісту жирів (%)	18,7	17,9	25,1	76,6	17,8	22,1	-	-

AUC _{0-t}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу, яка розрахована від точки відліку до останньої концентрації у плазмі крові, яку можна виміряти
--------------------	--

$AUC_{0-\infty}$	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до безкінечності
$AUC_{0-6 \text{ год.}}$	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до 6 годин
$AUC_{6 \text{ год.}-t}$	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від часу 6 годин до останньої концентрації у плазмі крові, яку можна виміряти
AUC_{0-12}	площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу від точки відліку до 12 годин
$C_{\max}$	максимальна концентрація у плазмі крові
$t_{\max}$	час до досягнення максимальної концентрації
$t_{1/2}$	час напіввиведення
a	середнє арифметичне значення $\pm$ SD
b	Трансформовані відповідно до $\ln$ значення
c	середнє, діапазон

На фіг. 1 показані фармакокінетичні профілі середніх значень (N=29) у плазмі крові за умов натщесерце (лікування А), за умов прийому їжі - сніданку з високим вмістом білків (лікування В) та за умов прийому їжі - висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (лікування С).

Таблиця 14

Фармакокінетичні параметри фуразидину у сечі - умови їжі з високим вмістом білка порівняно з умовами натщесерце

Лікування	$AURC_{(0-t)}$ (мкг)	$AURC_{(0-\infty)}$ (мкг)	$Ae_{(0-t)}$ (мкг)	$R_{\max}$ (мкг/год.)	$C_{t_{\max}}$ (год.)	$t_{1/2}$ (год.)
^a Натщесерце	5653,5 $\pm$ 3649,3	6519,2 $\pm$ 4484,2	5786,3 $\pm$ 3421,2	1399,7 $\pm$ 674,1	2,7 (2,0-7,0)	2,6 $\pm$ 3,5
^a Високий вміст білка	9858,8 $\pm$ 3121,1	9579,0 $\pm$ 3460,9	9971,9 $\pm$ 3145,8	1934,0 $\pm$ 841,3	4,6 (2,2-10,0)	1,6 $\pm$ 0,9
^b Відношення їжі з високим вмістом білка порівняно з умовами натщесерце (90 % CL)	1,90 (1,55-2,32)	1,27 (0,79-2,0)	1,84 (1,51-2,24)	1,39 (1,16-1,65)	-	-
CVres їжа з високим вмістом білка порівняно з умовами натщесерце (%)	47,5	59,6	45,8	41,0	-	-

$AURC_{(0-t)}$	Площа під кривою швидкості виділення з сечею відносно часу до останньої швидкості виділення, яку можна виміряти
$AURC_{(0-\infty)}$	площа під кривою швидкості виділення з сечею відносно часу, екстрапольована до безкінечності, на основі останньої швидкості виділення, яку можна спостерігати
Ae_{0-t}	кількість незмінного лікарського засобу, який виділився у сечу, розрахована як площа під кривою швидкості виділення з сечею від точки відліку до останньої швидкості, яку можна виміряти
$R_{\max}$	максимальна швидкість виділення лікарського засобу, яку можна спостерігати
$t_{\max}$	час максимальної швидкості виділення з сечею
$t_{1/2}$	час напіввиведення
a	середнє арифметичне значення $\pm$ SD
b	Трансформовані відповідно до $\ln$ значення
c	середнє, діапазон

Таблиця 15

Фармакокінетичні параметри фуразидину у сечі - умови висококалорійної їжі з високим вмістом жирів порівняно з умовами натщесерце

Лікування	$AURC_{(0-t)}$ (мкг)	$AURC_{(0-\infty)}$ (мкг)	$Ae_{(0-t)}$ (мкг)	$R_{\max}$ (мкг/год.)	$C_{t_{\max}}$ (год.)	$t_{1/2}$ (год.)
Натщесерце	5653,5 $\pm$ 3649,3	6519,2 $\pm$ 4484,2	5786,3 $\pm$ 3421,2	1399,7 $\pm$ 674,1	2,7 (2,0-7,0)	2,6 $\pm$ 3,5

Таблиця 15

Фармакокінетичні параметри фуразидину у сечі - умови висококалорійної їжі з високим вмістом жирів порівняно з умовами натщесерце

Лікування	AURC _(0-t) (мкг)	AURC _(0-∞) (мкг)	Ae _(0-t) (мкг)	R _{max} (мкг/год.)	c _{tmax} (год.)	t _{1/2} (год.)
Висока калорійність/високий вміст жирів	13126,5±5026,2	16959,3±12255,5	13791,1±5445,0	2197,4±858,4	2,9 (2,0-13,8)	3,06±5,03
Відношення високої калорійності/високого вмісту жирів порівняно з умовами натщесерце (90 % CL)	244,6 (209,8-285,3)	200,8 (115,4-349,3)	245,6 (212,7-283,5)	159,4 (139,6-182,0)	-	-
CVres Висока калорійність/високий вміст жирів порівняно з умовами натщесерце (%)	35,3	62,4	32,8	30,2	-	-

AURC _(0-t)	Площа під кривою швидкості виділення з сечею відносно часу до останньої швидкості виділення, яку можна виміряти
AURC _(0-∞)	площа під кривою швидкості виділення з сечею відносно часу, екстрапольована до безкінечності, на основі останньої швидкості виділення, яку можна спостерігати
Ae _{0-t}	кількість незмінного лікарського засобу, який виділився у сечу, розрахована як площа під кривою швидкості виділення з сечею від точки відліку до останньої швидкості, яку можна виміряти
R _{max}	максимальна швидкість виділення лікарського засобу, яку можна спостерігати
t _{max}	час максимальної швидкості виділення з сечею
t _{1/2}	час напіввиведення
a	середнє арифметичне значення ± SD
b	Трансформовані відповідно до ln значення
c	середнє, діапазон

Таблиця 16

Фармакокінетичні параметри фуразидину у сечі - умови високого вмісту білка порівняно з умовами високої калорійності/високого вмісту жирів

Лікування	AURC _(0-t) (мкг)	AURC _(0-∞) (мкг)	Ae _(0-t) (мкг)	R _{max} (мкг/год.)	c _{tmax} (год.)	t _{1/2} (год.)
Високий вміст білка	9858,8±3121,1	9579,0±3460,9	9971,9±3145,8	1934,0±841,3	4,6 (2,2-10,0)	1,6±0,9
Висока калорійність/високий вміст жирів	13126,5±5026,2	16959,3±12255,5	13791,1±5445,0	2197,4±858,4	2,9 (2,0-13,8)	3,06±5,03
Відношення високого вмісту білка відносно високої калорійності/високого вмісту жирів (90 % CL)	77,5 (66,9-89,8)	71,9 (52,2-98,9)	75,0 (64,6-87,0)	87,0 (75,0-100,8)	-	-
CVres Високий вміст білка відносно високої калорійності/високого вмісту жирів (%)	33,6	38,8	34,0	33,8	-	-

AURC _(0-t)	Площа під кривою швидкості виділення з сечею відносно часу до останньої швидкості виділення, яку можна виміряти
AURC _(0-∞)	площа під кривою швидкості виділення з сечею відносно часу, екстрапольована до безкінечності, на основі останньої швидкості виділення, яку можна спостерігати
Ae _{0-t}	кількість незмінного лікарського засобу, який виділився у сечу, розрахована як площа під кривою швидкості виділення з сечею від точки відліку до останньої швидкості, яку можна виміряти

$R_{\max}$	максимальна швидкість виділення лікарського засобу, яку можна спостерігати
$t_{\max}$	час максимальної швидкості виділення з сечею
$t_{1/2}$	час напіввиведення
a	середнє арифметичне значення $\pm$ SD
b	Трансформовані відповідно до $\ln$ значення
c	середнє, діапазон

На фіг. 2 показані фармакокінетичні профілі середніх значень ($N=29$) у сечі за умов натщесерце (лікування А), за умов прийому їжі - сніданку з високим вмістом білків (лікування В) та за умов прийому їжі - висококалорійного сніданку з високим вмістом жирів (лікування С).

Висновки

- Біодоступність виявили як таку, що у 1,9 разів вища після прийому їжі з високим вмістом білків та у 2,5 разів вища після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, ніж за умов натщесерце (тобто біодоступність після прийому їжі з високим вмістом білків становить приблизно на 25 % менше, ніж після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів). - Пікову концентрацію у плазмі крові виявили як таку, що у 1,4 рази вища після прийому їжі з високим вмістом білків та у 1,7 рази вища після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, ніж за умов натщесерце (тобто пікова концентрація у плазмі крові після прийому їжі з високим вмістом білків приблизно на 19 % менша, ніж після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів).

- Виведену кількість незмінного лікарського засобу виявили як таку, що у 1,9 рази вища після прийому їжі з високим вмістом білків та у 2,5 рази вища після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, ніж за умов натщесерце (тобто виведена кількість незмінного лікарського засобу після прийому їжі з високим вмістом білків приблизно на 25 % менша, ніж після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів).

- Швидкість виведення з сечею виявили як таку, що у 1,4 рази вища після прийому їжі з високим вмістом білків та у 1,6 рази вища після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, ніж за умов натщесерце (тобто швидкість виведення з сечею після прийому їжі з високим вмістом білків приблизно на 13 % менша, ніж після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів).

- 90 % довірчі інтервали для відношень прийому їжі 1*/натщесерце, прийому їжі 2*/натщесерце та прийому їжі 1*/прийому їжі 2* для LSM, на основі трансформованих відповідно до $\ln$ даних $AUC_{(0-t)}$ та $C_{\max}$ не були знайдені в еквівалентних межах 80,00-125,00 %. Отже, підтвердили значний ефект їжі.

- Загалом 25 % підвищення впливу після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів не можна перенести на інший профіль безпеки, якщо тільки лікарський засіб не має вузького терапевтичного індексу, що не спостерігається для загальновідомої лікарської речовини - фуразидину.

- Фуразидин, який вводять перорально, слід приймати під час або після прийому їжі, оскільки це підвищує його біодоступність, незважаючи на склад або механізми вивільнення лікарського засобу (MR або IR). Різниця у значеннях концентрації після прийому їжі з високим вмістом білків та після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів є статистично значимою.

Приклад 6. Базове дослідження з багатьма дозами FVR-PK-04-19 (759/19)

Назва дослідження: рандомізоване, відкрите, двохперіодне, з багатьма дозами, перехресне, базове фармакокінетичне дослідження, яке порівнює біодоступність фуразидину, таблетки з пролонгованим вивільненням, 200 мг з композицією IR/1+MR/1 згідно з прикладом 1 та Furaginum Adamed 50 мг, таблетки, у здорових суб'єктів – чоловіків та жінок – за умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків).

Мета дослідження: головною метою дослідження була оцінка фармакокінетичних властивостей та порівняння біодоступності фуразидину після введення багатьох доз тестового продукту відносно порівняльного продукту у здорових добровольців - чоловіків та жінок - за умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків).

Проведення дослідження Тридцять (30) суб'єктів були включені у дослідження. Період напіввиведення фуразидину з пролонгованим вивільненням становить приблизно 1 годину. Період напіввиведення, вказаний у літературі для фуразидину з негайним вивільненням, становить не більше ніж 7 годин. У плазмі крові стану рівноваги можна досягнути протягом 1-2 днів у разі дозування двічі на добу 200 мг таблеток фуразидину з пролонгованим вивільненням за даним винаходом та дозування тричі на добу 100 мг таблеток фуразидину з негайним вивільненням, відповідно, щоб показати, що стан рівноваги був досягнутий, коли п'ять (5) доз фуразидину, таблетки з пролонгованим вивільненням, 200 мг за даним винаходом та сім (7) доз Furaginum Adamed, 50 мг, таблетки вводили перорально у день 1 – день 3. Дозування у день 3 продовжували до загалом 6 доз таблеток з пролонгованим вивільненням та загалом 9 доз таблеток з негайним вивільненням для порівняння загального впливу після введення багатьох доз.

Багато пероральних доз тестового продукту (6 доз) вводили перорально з 240 мл води за умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків). Пероральне введення однієї таблетки проводили двічі на добу (з інтервалом 12 годин). Загальна доза на добу становила 400 мг фуразидину. Дозування

протягом 3 послідовних днів (у день 1, день 2 та день 3 двічі на добу). Багато пероральних доз порівняльного продукту (9 доз) вводили перорально з 240 мл води за умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків).

Пероральне введення двох таблеток проводили у той же час (2×50 мг) тричі на добу (з інтервалом 8 годин). Загальна доза на добу становила 300 мг фуразидину. Дозування протягом 3 послідовних днів (у день 1, день 2 та день 3 тричі на добу).

Період вимивання становив щонайменше 7 днів між останньою дозою у періоді 1 та першою дозою у періоді 2. Зразки крові збирали протягом 76-годинного періоду після першого введення IMP для отримання характеристик продуктів - абсорбції та виведення. Зразки сечі збирали протягом 24 годин після першої дози у день 1 – день 2 та протягом 28 годин після першої дози у день 3 – день 4.

Двадцять дев'ять (29) суб'єктів завершили дослідження, і дані використовували для статистичного аналізу. Фармакокінетичні параметри розраховували на основі значень концентрації у плазмі крові та сечі, визначених за валідованим методом HPLC/MS/MS для фуразидину згідно з методом, розкритим у Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 129 (2016), 433-440. Фармакокінетичні параметри тестового та порівняльного продуктів порівнювали. 90 % довірчі інтервали для відношень тестового та порівняльного продуктів оцінювали для наступних фармакокінетичних параметрів, які розглядалися як первинні для оцінки біодоступності.

Показники PK доз у день 1: AUC_{0-24} , C_{max} та $AURC_{0-24}$

Показники PK доз у день 3: $AUC_{0-24,ss}$ (для відображення безпеки) та $AURC_{0-24, \text{день 3}}$ (для відображення ефективності).

Профілі концентрації відносно часу для значень концентрації $C_{\text{весь період}}$ забезпечували для оцінки досягнення стану рівноваги. Високу варіабельність $C_{\text{весь період}}$ спостерігали зазвичай для дуже низьких рівнів концентрації у плазмі крові у моменти часу за межами 5-кратного періоду напіввиведення у плазмі крові. Це не є неочікуваним, оскільки період напіввиведення становить приблизно 1 годину, і, отже, за 12-годинний інтервал більше 95 % абсорбованої дози виводиться. Фактично більша частина суб'єктів показала рівні $C_{\text{весь період}}$ нижче межі визначення. Отже стан рівноваги на основі подібних рівнів $C_{\text{весь період}}$ не може встановитися, оскільки фармакокінетика продукту при 12-годинному інтервалі дозування по суті являла собою повторювані одиничні дози.

Згідно з протоколом дослідження, $AUC_{0-24 \text{ год.}}$, C_{max} та $AURC_{0-24 \text{ год.}}$ у день 1 та $AUC_{0-24 \text{ год., ss}}$ та $AURC_{0-24 \text{ год., день 3}}$ у день 3 для фуразидину використовували для оцінки еквівалентності між обома тестовими складами. Результати підтверджують, що 90 % довірчі інтервали для відношень тестового до порівняльного продукту геометричних найменших квадратів означає, що вищевказані параметри PK не були у прийнятному діапазоні біоеквівалентності 80,00 % – 125,00 %.

Результати додатково підтвердили, що вплив на тестовий склад був вищим щодо ступеня та інтенсивності, ніж вплив на порівняльний склад як у плазмі крові, так і у сечі.

Результати щодо безпеки. Сім (7) суб'єктів мали загалом шістнадцять (16) помірних негативних випадків (AE). Загалом чотири (4) негативні випадки розглядалися як пов'язані з пероральним введенням тестового продукту (тобто епізоди помірного головного болю), та шість (6) негативних випадків (тобто також епізоди помірного головного болю) розглядалися як пов'язані з пероральним введенням порівняльного продукту.

Таблиця 17

Фармакокінетичні параметри фуразидину у плазмі крові після введення однієї дози (день 1)

Лікування	$AUC_{0-24 \text{ год.}}$ (нг·год./мл)	C_{max} (нг/мл)	t_{max} (год.)	$t_{1/2}$ (год.)
^a Тестове	3614,6±1132,1	562,7±188,1	3,00 (1,50-6,00)	0,96±0,26
^a Порівняльне	2760,5±791,5	342,0±96,8	2,00 (1,00-5,00)	1,05±0,80
^b Відношення (90 % CL)	1,30 (1,16-1,45)	1,63 (1,40-1,89)	-	-
Intra CV	25,59	34,30	-	-

$AUC_{0-24 \text{ год.}}$	Площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу, розрахована від точки відліку до 24 годин
C_{max}	Максимальна концентрація у плазмі крові, яка спостерігається (нг/мл)
t_{max}	Час максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові (год.)
$t_{1/2}$	Період напіввиведення, пов'язаний з кінцевим нахилом напівлогарифмічної кривої концентрації у плазмі крові відносно часу або кривої виведення з сечею відносно часу (год.), $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$
a	середнє арифметичне значення ± SD
b	Трансформовані відповідно до ln значення
c	середнє, діапазон

**Фармакокінетичні параметри фуразидину у плазмі крові
після введення багатьох дози (день 3)**

Лікування	$AUC_{0-24 \text{ год.}, ss}$ (нг·год./мл)	$C_{\max, ss}$ (нг/мл)	$C_{\min, ss}$ (нг/мл)	Коливання (%)	Коефіцієнт накопичення $AUC_{0-\tau, ss}/$ $AUC_{0-\tau}$	Коефіцієнт накопичення $C_{\max, ss}/C_{\max}$	$t_{\max, ss}$ (год.)	$t_{1/2, ss}$ (год.)
^a Тестове	3498,1±932,2	516,4±149,3	3,1±5,3	350,0±78,7	0,94±0,2	0,99±0,3	51,00 (49,02-53,00)	1,05±0,39
^a Порівняльне	2828,2±730,1	350,1±93,1	11,6±19,2	266,5±62,7	1,0±0,5	1,1±0,4	50,00 (48,75-53,07)	1,00±0,41
^b Відношення (90 % CL)	1,24 (1,17-1,31)	1,47 (1,33-1,62)	-	-	-	-	-	-
Intra CV	13,34	22,44	-	-	-	-	-	-

$AUC_{0-24 \text{ год.}, ss}$	Площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу, розрахована від точки відліку до 24 годин
$C_{\max, ss}$	Максимальна концентрація у плазмі крові, яка спостерігається (нг/мл)
$AUC_{0-\tau}$	Площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу (нг·год./мл), розрахована за лінійним правилом трапецій від точки відліку відбору зразків до часу відбору зразків $\tau=12$ год. (лікування А) або $\tau=8$ год. (лікування В).
$AUC_{0-\tau, ss}$	Площа під кривою концентрації у плазмі крові відносно часу (нг·год./мл), розрахована за лінійним правилом трапецій від точки відліку відбору зразків до часу відбору зразків $\tau=12$ год. (лікування А) або $\tau=8$ год. (лікування В) у стані рівноваги.
$t_{\max, ss}$	Час максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові (год.)
$t_{1/2, ss}$	Період напіввиведення, пов'язаний з кінцевим нахилом напівлогарифмічної кривої концентрації у плазмі крові відносно часу або кривої виведення з сечею відносно часу (год.), $t_{1/2}=\ln(2)/\lambda_z$
$C_{\min, ss}$	середнє арифметичне значення $\pm$ SD
a	Трансформовані відповідно до ln значення
b	середнє, діапазон
c	середнє, діапазон

На фіг. 3 показаний фармакокінетичний профіль середніх значень (N=29) у плазмі крові (А = тестовий продукт, В = порівняльний продукт).

На фіг. 4 показаний фармакокінетичний профіль середніх значень (N=29) у сечі (А = тестовий продукт, В = порівняльний продукт).

Таблиця 19

Фармакокінетичні параметри фуразидину у сечі після введення однієї та багатьох доз

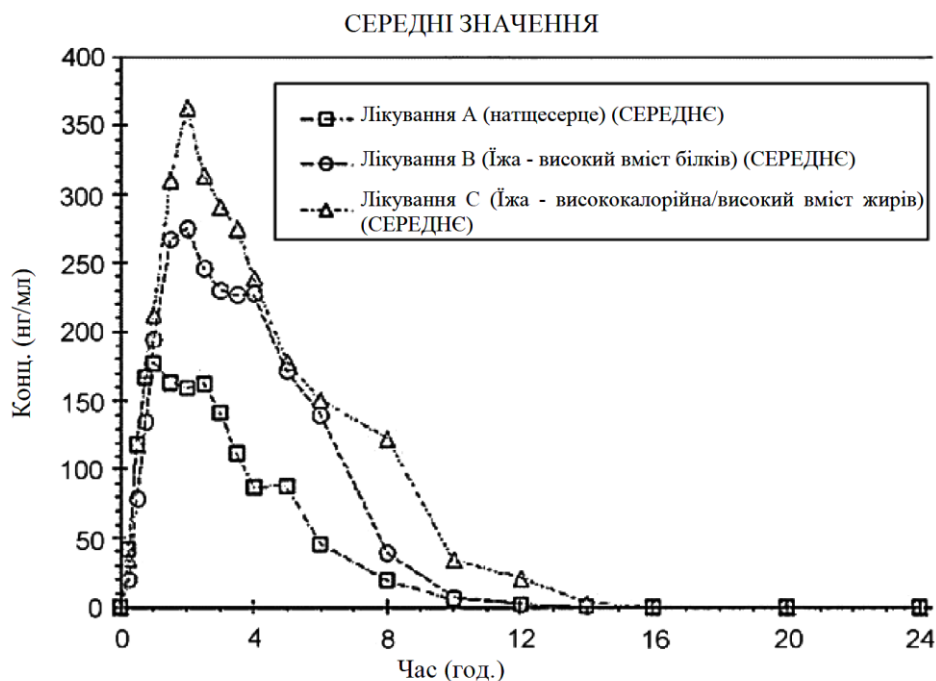
Лікування	$AURC_{0-24 \text{ год.}}$ (мкг)	$AURC_{0-24 \text{ год.}, \text{ день 3}}$ (мкг)	$Ae_{0-24 \text{ год.}}$ (мкг)	$Ae_{0-24 \text{ год.}, \text{ день 3}}$ (мкг)	$R_{\max}$ (мкг/год.)	$R_{\max, \text{ день 3}}$ (мкг/год.)
^a Тестове	21003,3±7904,2	24300,7±6549,63	23254,14±8718,06	25290,63±7010,8	2160,61±817,09	2415,47±897,17
^a Порівняльне	17864±6108,74	19520,3±5582,01	20158,81±6578,87	21066,96±6171,53	1566,51±569,18	1587,94±466,02
^b Відношення (90 % CL)	1,20 (1,02-1,42)	1,26 (1,14-1,39)	1,16 (0,99-1,37)	1,21 (1,10-1,34)	1,39 (1,18-1,65)	1,49 (1,29-1,73)
Intra CV	38,5	22,5	37,5	22,01	38,8	32,9

$AURC_{0-24 \text{ год.}}$	Площа під кривою швидкості виведення з сечею відносно часу від точки відліку відбору зразків до часу 24 години (мкг)
$AURC_{0-24 \text{ год.}, \text{ день 3}}$	Площа під кривою швидкості виведення з сечею відносно часу від точки відліку відбору зразків до часу 24 години після введення багатьох доз (мкг)
$Ae_{0-24 \text{ год.}}$	Сукупне виведення з сечею незмінного лікарського засобу від точки відліку відбору зразків до часу 24 години, розраховане як сума приростів об'єм × концентрація (мкг)
$Ae_{0-24 \text{ год.}, \text{ день 3}}$	Сукупне виведення з сечею незмінного лікарського засобу від точки відліку відбору зразків до часу 24 години, розраховане як сума приростів об'єм × концентрація після введення багатьох доз (мкг)

$R_{\max}$	Максимальна швидкість виділення лікарського засобу, яку можна спостерігати (мкг/год.)
$R_{\max}$, день 3	Максимальна швидкість виведення з сечею, яку спостерігають після введення багатьох доз (мкг/год.)
a	середнє арифметичне значення $\pm$ SD
b	Трансформовані відповідно до ln значення

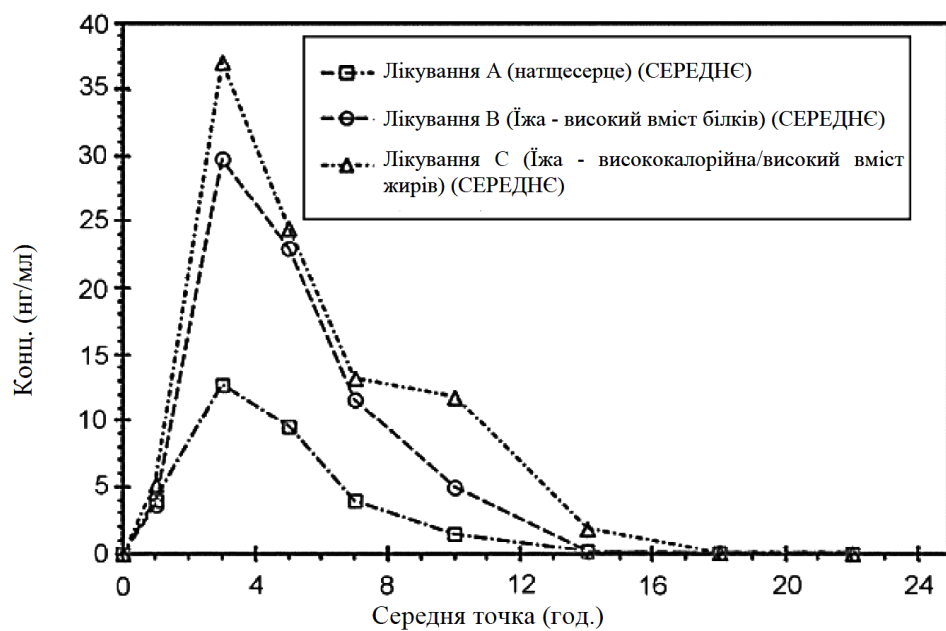
Висновок Жодного накопичення не спостерігали після багаторазового дозування і стан рівноваги не підтверджували для тестового продукту через 3 дні дозування, як очікувалося на основі короткого періоду напіввиведення та пов'язаної кінетики повторюваних одиничних доз. Біодоступність тестового продукту була вищою після введення однієї та багатьох доз у порівнянні з порівняльним продуктом.

Стислий опис РК Фуразидин головним чином абсорбується у верхній частині тонкого кишечника. Біодоступність, як було виявлено, вища у 1,9 разів після прийому їжі з високим вмістом білків, ніж за умов натщесерце. Після одиничного перорального введення таблетки фуразидину з пролонгованим вивільненням, 200 мг згідно з даним винаходом здоровим добровольцям за умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків) досягалася пікова концентрація у сироватці крові $353,1 \pm 122,5$ нг/мл ($C_{\max}$) протягом прибіл. 2,5 години ($t_{\max}$), AUC_{0-24} досягала $1404,1 \pm 392,8$ нг•год./мл. Після введення таблетки фуразидину з пролонгованим вивільненням 200 мг у стані натщесерце досягалася максимальна концентрація у сироватці крові $256,7 \pm 87,3$ нг/мл ($C_{\max}$) протягом 2 годин ($t_{\max}$). Після перорального введення багатьох доз таблетки фуразидину з пролонгованим вивільненням, 200 мг, здоровим добровольцям протягом 3 днів (двічі на добу, з інтервалом 12 годин) досягалися значення пікової концентрації у плазмі крові через приблизно 51 годину після введення за умов прийому їжі (їжа з високим вмістом білків). $C_{\max, ss}$ та $AUC_{0-24, ss}$ досягали $516,4 \pm 149,3$ нг/мл та $3498,1 \pm 932,2$ нг•год./мл відповідно.

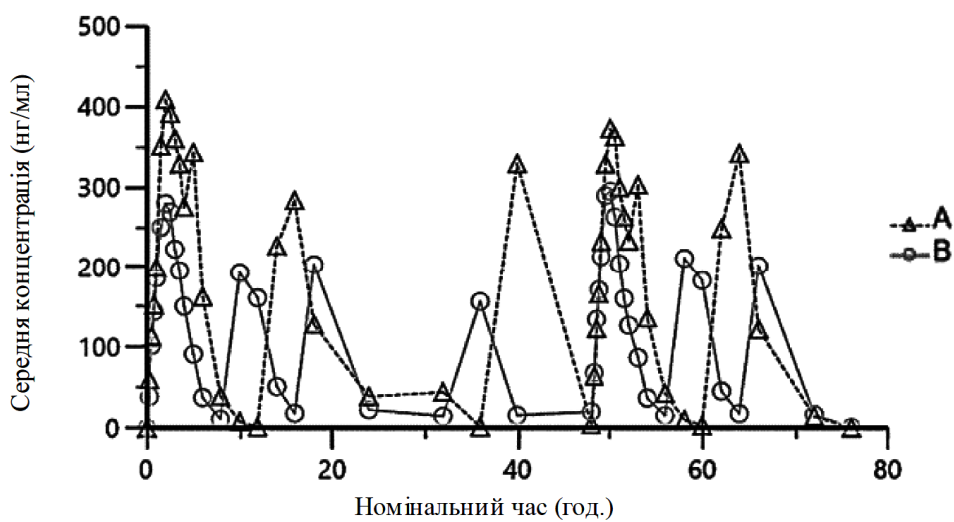


Фіг. 1

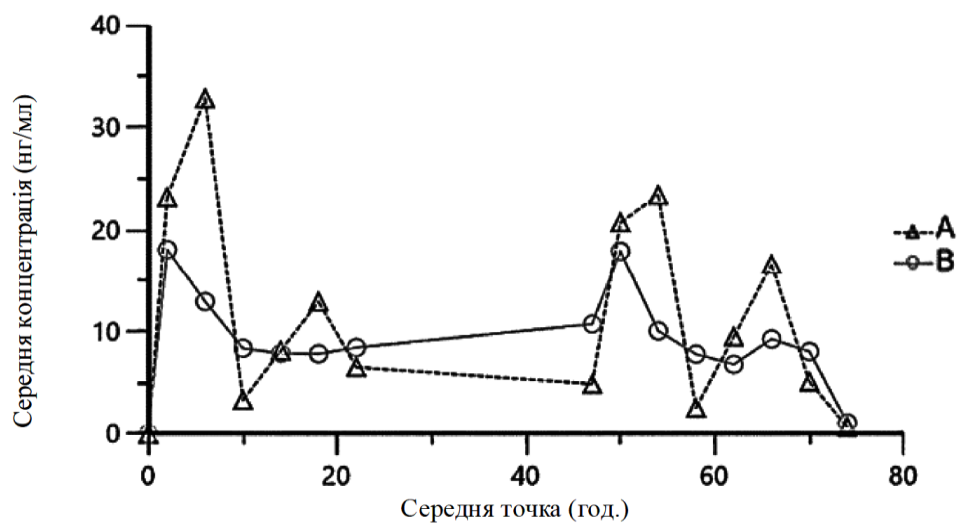
СЕРЕДНІ ЗНАЧЕННЯ



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4