

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392136** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/24* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.24

(54) **КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ФУРАЗИДИНА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

(31) **21153203.1**

(32) **2021.01.25**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/051486**

(87) **WO 2022/157357 2022.07.28**

(71) Заявитель:
АДАМЕД ФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:

**Трела Йолянта, Кубяк Бартлёмей,
Кирылюк Анна, Немчик Катажина
(PL)**

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции на основе фуразидина с пролонгированным высвобождением для перорального введения, которую можно применять для лечения инфекций мочевыводящих путей (UTI). Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения содержит: а) компонент с немедленным высвобождением, содержащий фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и б) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

A1

202392136

202392136

A1

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ФУРАЗИДИНА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Описание

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции на основе фуразидина с пролонгированным высвобождением для перорального введения, которую можно применять для лечения инфекций мочевыводящих путей (UTI).

Технологические предпосылки

Инфекции мочевыводящих путей (UTI) являются наиболее распространенным состоянием, требующим медицинского консультирования и ухода за амбулаторными пациентами. UTI составляют прибл. 10-20% всех внебольничных инфекций и прибл. 40-50% внутрибольничных инфекций. Прибл. 80% всех UTI возникают у женщин. Согласно эпидемиологическим исследованиям бактериурия возникает по меньшей мере один раз в жизни у прибл. 10% популяции женщин и у 1-2% популяции мужчин, причем бессимптомные UTI у женщин предположительно возникают вдвое чаще.

Инфекция мочевыводящих путей без осложнений (uUTI) является клиническим синдромом, характеризующимся пиурией и задокументированным микробным патогеном в посевах мочи, что сопровождается локальными признаками и симптомами, такими как частота мочеиспускания, сильная потребность в мочеиспускании, дизурия и боль в надлобковой области. UTI без осложнений (uUTI), которые часто также называют острым циститом, возникают у женщин с нормальной анатомией мочевыводящих путей и не сопровождаются системными признаками или симптомами, такими как лихорадка выше 38 градусов Цельсия или боль в реберно-позвоночном углу. Инфекции мочевыводящих путей у мужчин характеризуются как UTI с осложнениями (cUTI), поскольку эти инфекции возникают вместе с урологическими аномалиями, такими как применение технических средств или обструкция выходного отверстия мочевого пузыря (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы).

UTI классифицируются на такие, что не имеют осложнений, если отсутствуют соответствующие функциональные или анатомические аномалии в мочевыводящих путях, отсутствуют соответствующие функциональные нарушения почек и отсутствует соответствующее сопутствующее заболевание, которое будет стимулировать UTI или риск развития серьезных осложнений. Примеры UTI без осложнений включают следующее.

- Острый цистит без осложнений (AUC): инфекцию нижних мочевыводящих путей (цистит) предполагают, когда острые симптомы касаются только нижних мочевыводящих путей, например, потребность в мочеиспускании, боль при мочеиспускании (дизурия), частота мочеиспускания и боль над симфизом.
- Острый пиелонефрит без осложнений: инфекцию верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит) нужно предполагать, если в случае острых симптомов сохраняется боль в боку, боль при пальпации в боку и/или лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$).
- Бессимптомная бактериурия: UTI с клиническими симптомами отличается от бессимптомной бактериурии. Термин «бессимптомная UTI» не следует использовать.
- Рецидивирующая UTI с осложнениями: рецидивирующую UTI предполагают, если частота возникновения рецидивов составляет ≥ 2 симптоматических эпизодов в течение 6 месяцев или ≥ 3 симптоматических эпизодов в течение 12 месяцев.

UTI являются значительной клинической проблемой из-за их серьезных последствий, таких как септические состояния, мочекаменная болезнь, почечная недостаточность, гипертензия или возникновение этих осложнений во время беременности. Внебольничные инфекции наиболее часто возникают в результате восходящего проникновения нативной бактериальной флоры, которая поступает из желудочно-кишечного тракта. В типичных случаях первая стадия инфицирования представляет собой колонизацию наружного отверстия мочевыводящего канала (у мужчин; у женщин — преддверия влагалища) с последующей инвазией в мочевой пузырь через уретру. У женщин, вследствие близости влагалища, прямой кишки и наружного отверстия мочевыводящего канала, короткости уретры, а также механического внесения микроорганизмов в уретру при половом акте риск инфицирования является более высоким, чем у мужчин.

Рецидивирующие UTI определяются как инфекции, характеризующиеся по меньшей мере 3 эпизодами в течение одного года или 2 эпизодами в течение 6 месяцев. Повторное проявление инфицирования понимают как повторяемый эпизод UTI, вызванный одним и тем же микроорганизмом, то есть его эндоспорами, в течение 3 недель после окончания лечения. Такие повторные проявления часто являются бессимптомными. Повторные инфицирования являются повторяемыми инфекциями, которые возникают после стерилизации мочевыводящих путей с помощью антибактериальных средств, но вызываются другими штаммами бактерий, и возникают в течение не более 14 дней после стерилизации мочи. В популяции молодых, здоровых и сексуально активных женщин 10% переживают по меньшей мере один эпизод UTI в год, и риск рецидивирующих UTI составляет прибл. 0,5-0,7/человек/год.

Несмотря на тяжелое течение и рецидивирующую природу UTI, ее лечение все еще начинают на основе опыта (без бактериологической оценки мочи). Это означает, что у значительной части пациентов, которых лечат хинолинами или триметопримом/сульфаметоксазолом (которые являются стандартными), это лечение может быть неуспешным из-за повышенной антибиотикоустойчивости к этим продуктам, что было засвидетельствовано в последние годы. Учитывая эпидемию UTI и повышенную устойчивость к лекарственным средствам бактериальных штаммов, возникает потребность в эффективном лекарственном средстве, которое характеризуется благоприятными безопасностью, эффективностью и профилем принятия пациентом.

Несмотря на возрастающую устойчивость микроорганизмов, фуразидин является эффективным в лечении разных форм UTI. Он также является безопасным, демонстрируя меньше побочных эффектов в сравнении с другими противомикробными средствами, а также может вводиться детям. Эффективность является результатом высокой чувствительности микроорганизмов к фуразидину. Кроме того, низкая устойчивость уропатогенов к фуразидину является фактически неизменной со временем, в отличие от того, что наблюдается в случае других антибиотиков или химиотерапевтических средств. *Escherichia coli*, наиболее распространенный патоген, вызывающий острые UTI (70-95% случаев), является восприимчивым к фуразидину на постоянном уровне, составляющем прибл. 90%, который не менялся в течение нескольких десятилетий, при этом наблюдается одновременное повышение в

отношении устойчивости к лекарственным средствам — хинолонам или триметоприму/сульфаметоксазолу и фосфомицину. Неизменная и высокая восприимчивость микробных штаммов к фуразидину делает его очень подходящим кандидатом для перорального лекарственного средства первого выбора в эмпирической терапии УТИ.

Однако при пероральном введении фуразидин характеризуется очень коротким временем полувыведения (меньше 1 часа). Значения концентрации лекарственного средства фуразидина в крови снижаются очень быстро после введения, при этом они достигают уровней, которые меньше минимальной концентрации для демонстрации терапевтических эффектов. Это создает необходимость в частом введении фуразидина, который согласно предшествующему уровню техники вводят в виде таблеток с немедленным высвобождением (IR), содержащих 50 или 100 мг фуразидина. Вследствие неблагоприятной фармакокинетики фуразидин необходимо вводить 3-4 раза в сутки (каждый раз по 100 мг или 2×50 мг фуразидина), чтобы поддерживать эффективную концентрацию фуразидина в плазме крови. Согласия пациента, однако, достичь сложно, поскольку пациенты неохотно принимают фуразидин с постоянными интервалами 3 или 4 раза в сутки (до 8 таблеток), в частности, поскольку фуразидин необходимо принимать с пищей. Таким образом, время приема пищи необходимо регулировать в соответствии с режимом дозирования. Даже предполагая полное соблюдение пациентом режима дозирования, очень сложно поддерживать терапевтические значения концентрации в плазме крови и мочи в течение суток.

Другая проблема, связанная с традиционным лечением фуразидином, состоит в «эффекте первого прохождения». При пероральном введении фуразидин быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, достигая высоких значений концентрации в крови. В течение это времени происходит интенсивный метаболизм в печени, вызывая обострение побочных эффектов.

Суть изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции на основе фуразидина, которая уменьшает или преодолевает по меньшей мере некоторые из вышеуказанных проблем.

Цель достигается с помощью фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением и фармацевтической композиции для применения согласно приложенной формуле изобретения.

В частности, настоящее изобретение относится к следующим аспектам.

(1) Согласно одному аспекту настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения, при этом фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением содержит:

a) компонент с немедленным высвобождением, который содержит фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

b) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

(2) Фармацевтическая композиция согласно (1), где фуразидин содержится в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно в виде свободного основания.

(3) Фармацевтическая композиция согласно (1) или (2), где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму в виде таблетки, в которой компонент a) с немедленным высвобождением образует первый слой, компонент b) с модифицированным высвобождением образует второй слой, и первый слой по меньшей мере частично покрывает поверхность второго слоя. Предпочтительно таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

(4) Фармацевтическая композиция согласно (3), где таблетка не имеет оболочки или имеет оболочку. Предпочтительно таблетка не имеет покрытия.

(5) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (4), где компонент a) с немедленным высвобождением содержится в виде гранул, и компонент b) с модифицированным высвобождением содержится в виде гранул. Необязательно компонент a) с немедленным высвобождением и/или компонент b) с модифицированным высвобождением также содержат внегранулярную фракцию,

например, содержащую одно или более из смазывающего средства, наполнителя, абсорбента и средства, способствующего скольжению.

(6) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (5), где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, которая содержит в общем 150-250 мг фуразидина, предпочтительно 180-220 мг фуразидина и более предпочтительно 200 мг фуразидина.

(7) Фармацевтическая композиция согласно (6), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит 35-55 мг фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 145-165 мг фуразидина; и предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит 45-55 мг фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 145-155 мг фуразидина; и более предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит 50 мг фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 150 мг фуразидина.

(8) Фармацевтическая композиция согласно (6) или (7), где компонент а) с немедленным высвобождением характеризуется содержанием фуразидина, составляющим 32-50 вес. %, предпочтительно 41-50 вес. %, более предпочтительно 45-46 вес. %, например 45,45 вес. %, в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением; кроме того, компонент б) с модифицированным высвобождением характеризуется содержанием фуразидина, составляющим 40-60 вес. %, предпочтительно 52-56 вес. %, более предпочтительно 54-55 вес. %, например 53,57 вес. %, в пересчете на общий вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(9) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (8), где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 10-40 вес. % средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, предпочтительно 10-35 вес. % и более предпочтительно 20-30 вес. % средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, в пересчете на общий вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(10) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (9), где в матрице компонента б) с модифицированным высвобождением средство, обеспечивающее

контролируемое высвобождение, содержит по меньшей мере один полимер, который не зависит от pH. Предпочтительно матрица образована полимером, который не зависит от pH, или полимером, который не зависит от pH, и связующим средством. Более предпочтительно отношение толщины матрицы из полимера, который не зависит от pH, в набухшем состоянии к толщине сухой матрицы из полимера, который не зависит от pH, перед набуханием находится в диапазоне от 1,1 до 1,8, предпочтительно от 1,3 до 1,6, где набухшее состояние получают путем погружения сухого компонента б) с модифицированным высвобождением в 30-35 мл фосфатного буфера с pH= 4,5, содержащегося в химическом стакане, на 2 часа, при этом химический стакан помещен в качающуюся нагретую баню при 37°C. Еще более предпочтительно отношение толщины матрицы из полимера, который не зависит от pH, в набухшем состоянии к толщине сухой матрицы из полимера, который не зависит от pH, перед набуханием находится в диапазоне от 1,1 до 1,8, предпочтительно от 1,3 до 1,6, при каждом из значений pH 1,2, 4,5, 6,8 и 7,4, где набухшее состояние получают путем погружения сухого компонента б) с модифицированным высвобождением в 30-35 мл раствора, содержащегося в химическом стакане, на 2 часа, при этом химический стакан помещен в качающуюся нагретую баню при 37°C, и при этом раствор представляет собой фосфатный буфер с pH 4,5, 6,8 или 7,4 или водный раствор HCl с pH 1,2.

(11) Фармацевтическая композиция согласно (9) или (10), где полимер, который не зависит от pH, представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HEC), метилцеллюлозы (MC), ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, неионогенного полиэтиленоксида, коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата) и любой их комбинации.

(12) Фармацевтическая композиция согласно (11), где полимер, который не зависит от pH, характеризуется средневесовой молекулярной массой, составляющей 50000-7000000, предпочтительно 350000-800000. Предпочтительные примеры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) характеризуются средневесовой молекулярной массой (Mw), составляющей 70000-1000000, предпочтительно 70000-600000, более предпочтительно 70000-170000. Предпочтительные примеры карбоксиметилцеллюлозы (CMC) характеризуются средневесовой молекулярной массой, которая составляет 200000-500000, предпочтительно 350000-450000, более

предпочтительно 370000-400000. Предпочтительные примеры гидроксиэтилцеллюлозы (HEC) характеризуются средневесовой молекулярной массой, составляющей 50000-200000, предпочтительно 80000-150000, более предпочтительно 80000-100000. Предпочтительные примеры метилцеллюлозы (MC) характеризуются средневесовой молекулярной массой, составляющей 12000-280000, предпочтительно 10000-220000, более предпочтительно 370000-400000. Предпочтительные примеры коповидона характеризуются средневесовой молекулярной массой, которая составляет 50000-100000, предпочтительно 45000-70000.

(13) Фармацевтическая композиция согласно (11) или (12), где полимер, который не зависит от pH, представляет собой

- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K4M и гидроксиэтилцеллюлозы,
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K4M и неионогенного полиэтиленоксида,
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K4M и гидроксипропилметилцеллюлозы K100LV ($M_w = 160000-170000$),
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K4M и гидроксипропилцеллюлозы,
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K15M и ксантановой камеди,
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K15M и карбоксиметилцеллюлозы натрия,
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K15M и метилцеллюлозы A4MP или A15CP,
- формы метилцеллюлозы A4MP или A15CP,
- коповидон (сополимер винилпирролидона и винулацетата) (например, Kollidon VA 64 и/или Plasdone S 630) или
- комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы K15M и коповидона (например, Kollidon VA 64 и/или Plasdone S 630).

Предпочтительно полимер, который не зависит от рН, представляет собой комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К4М и гидроксипропилцеллюлозы.

(14) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (13), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит в качестве по меньшей мере одного вспомогательного вещества по меньшей мере одно из наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связывающего средства, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению, и любой их комбинации. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит наполнитель, средство для улучшения распадаемости, средство, способствующее скольжению, смазывающее вещество и необязательно связующее средство. Более предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит связующее средство в дополнение к наполнителю, средству для улучшения распадаемости, средству, способствующему скольжению, и смазывающему веществу.

(15) Фармацевтическая композиция согласно (1) – (14), где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит в качестве по меньшей мере одного вспомогательного вещества по меньшей мере одно из наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению, и любой их комбинации. Предпочтительно компонент б) с модифицированным высвобождением содержит наполнитель, средство для улучшения распадаемости, связующее средство, смазывающее вещество и необязательно средство, способствующее скольжению. Более предпочтительно компонент б) с модифицированным высвобождением не содержит средства, способствующего скольжению.

(16) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (15), где компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с пролонгированным высвобождением содержит наполнитель. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением и компонент б) с пролонгированным высвобождением содержат наполнитель.

(17) Фармацевтическая композиция согласно (16), где наполнитель представляет собой по меньшей мере один, независимо выбранный из группы, состоящей из безводной лактозы или моногидрата лактозы, сахарозы, микрокристаллической целлюлозы,

крахмала, такого как кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллической целлюлозы, покрытой коллоидным диоксидом кремния, маннита и любой их комбинации, предпочтительно наполнитель представляет собой по меньшей мере один, независимо выбранный из группы, состоящей из безводной лактозы или моногидрата лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кукурузного крахмала, сахарозы и любой их комбинации, и более предпочтительно наполнитель представляет собой по меньшей мере один, независимо выбранный из группы, состоящей из моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы или их комбинации.

(18) Фармацевтическая композиция согласно (16) или (17), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит наполнитель в количестве 10-50 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением, и/или где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит наполнитель в количестве 10-45 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(19) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (18), где компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением содержит связующее средство. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением и компонент б) с модифицированным высвобождением содержат связующее средство.

(20) Фармацевтическая композиция согласно (19), где связующее средство представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксидцеллюлозы, гидроксидэтилцеллюлозы, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, коповидона, прежелатинизированного крахмала, желатина и любой их комбинации, предпочтительно связующее средство представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона и любой их комбинации, и более предпочтительно связующее средство представляет собой поливинилпирролидон.

(21) Фармацевтическая композиция согласно (19) или (20), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит связующее средство в количестве 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,5 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением, и/или где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит связующее средство в количестве 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,9 вес. %, в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(22) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (21), где компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением содержат средство для улучшения распадаемости. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением и компонент б) с модифицированным высвобождением содержат средство для улучшения распадаемости.

(23) Фармацевтическая композиция согласно (22), где средство для улучшения распадаемости представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, крахмалгликолята натрия, кукурузного крахмала и любой их комбинации, предпочтительно средство для улучшения распадаемости представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы натрия, кукурузного крахмала и любой их комбинации, более предпочтительно средство для улучшения распадаемости представляет собой кроскармеллозу натрия или крахмалгликолят натрия.

(24) Фармацевтическая композиция согласно (22) или (23), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит средство для улучшения распадаемости в количестве 0,5-6 вес. %, предпочтительно 2-6 вес. %, более предпочтительно 5 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением, и/или где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит средство для улучшения распадаемости в количестве 0,3-5 вес. %, предпочтительно 2-5 вес. %, более предпочтительно 3 вес. %, в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(25) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (24), где компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным

высвобождением содержит смазывающее вещество. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением и компонент б) с модифицированным высвобождением содержат смазывающее вещество.

(26) Фармацевтическая композиция согласно (25), где смазывающее вещество представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, тристеарата глицерина, производных пальмового масла, таких как пальмитиновая кислота или гидрогенизированное пальмовое масло, гидрогенизированного растительного масла, такого как гидрогенизированное касторовое масло, и любой их комбинации, предпочтительно смазывающее вещество представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из стеарата магния и стеариновой кислоты.

(27) Фармацевтическая композиция согласно (24) или (25), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит смазывающее вещество в количестве 2-4 вес. %, предпочтительно 2,3 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением, и/или где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит смазывающее вещество в количестве 0,5-2 вес. %, предпочтительно 1 вес. %, в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(28) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (27), где компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением содержат средство, способствующее скольжению. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением, но не компонент б) с модифицированным высвобождением, содержит средство, способствующее скольжению.

(29) Фармацевтическая композиция согласно (28), где средство, способствующее скольжению, представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из пирогенного диоксида кремния (коллоидного диоксида кремния), такого как коллоидный безводный диоксид кремния, крахмала, талька и любой их комбинации, предпочтительно средство, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный безводный диоксид кремния.

(30) Фармацевтическая композиция согласно (28) или (29), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит средство, способствующее скольжению, в количестве 1,4-1,7 вес. %, предпочтительно 1,6 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением, и/или где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит средство, способствующее скольжению, в количестве не более 1,3 вес. % в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением, и предпочтительно компонент б) с модифицированным высвобождением не содержит средства, способствующего скольжению.

(31) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (30), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит 10-50 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, наполнителя, 0,5-6 вес. %, предпочтительно 2-6 вес. %, средства для улучшения распадаемости, 1,4-1,7 вес. %, предпочтительно 1,6 вес. %, средства, способствующего скольжению, 2-4 вес. % , предпочтительно 2,3 вес. %, смазывающего вещества в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением.

(32) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (31), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,4-3 вес. %, более предпочтительно 0,5 вес. %, связующего средства в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением.

(33) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (32), где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 10-40 вес. %, предпочтительно 10-35 вес. %, более предпочтительно 20-30 вес. %, средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, 10-45 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. % наполнителя, 0,3-5 вес. %, предпочтительно 2-5 вес. %, более предпочтительно 3 вес. % средства для улучшения распадаемости, 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,9 вес. % связующего средства, 0,5-2 вес. %, предпочтительно 1 вес. % смазывающего вещества и необязательно не больше 1,3 вес. % средства, способствующего скольжению, и предпочтительно не содержит средства, способствующего скольжению, в пересчете на общий вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

(34) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (33), где компонент а) с немедленным высвобождением содержит 45,5 вес. % фуразидина, 29,5 вес. % микрокристаллической целлюлозы, 5,0 вес. % крахмалгликолята натрия, 15,6 вес. %

кукурузного крахмала, 1,6 вес. % коллоидного безводного диоксида кремния, 2,3 вес. % стеариновой кислоты и 0,5 вес. % поливинилпирролидона в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением.

(35) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (34), где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 53,6 вес. % фуразидина, 13,6 вес. % моногидрата лактозы, 19,7 вес. % гидроксипропилметилцеллюлозы К4М, 8,2 вес. % гидроксипропилцеллюлозы, 3 вес. % кроскармеллозы натрия, 1,0 вес. % стеарата магния и 0,9 вес. % поливинилпирролидона в пересчете на общий вес компонента б) с немедленным высвобождением.

(36) Фармацевтическая композиция согласно любому из (9) – (35), где после погружения компонента б) с модифицированным высвобождением в 30-35 мл фосфатного буфера с рН= 4,5 на 2 часа, причем буфер содержится в химическом стакане, который нагревают на качающейся нагретой бане при 37°C, матрица компонента б) с модифицированным высвобождением находится в набухшем состоянии и имеет толщину в диапазоне 4,1-6,6 мм, предпочтительно 4,9-5,5 мм.

(37) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (36), где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму и выполнена с возможностью обеспечения после перорального введения максимальной концентрации фуразидина в плазме крови (C_{max}), составляющей $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{max} $2,5 \pm 0,5$ часа после введения, и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов (AUC_{0-24}), составляющей $1404,1 \pm 392,8$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

(38) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (37), где фармацевтическая композиция выполнена с возможностью обеспечения после перорального введения единичной лекарственной формы фармацевтической композиции дважды в сутки и с интервалом 12 часов в течение 3 дней максимальной концентрации фуразидина в плазме крови в устойчивом состоянии ($C_{max,ss}$), составляющей $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов в устойчивом состоянии (AUC_{0-

^{24,ss}), составляющей $3498,1 \pm 932,2$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

(39) Фармацевтическая композиция согласно любому из (1) – (38), где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму и характеризуется скоростью растворения фуразидина *in vitro*, составляющей 10-40 вес. %, предпочтительно 10-30% в течение 1 часа, 40-65 вес. % в течение 6 часов и выше 80 вес. % в течение 14 часов в пересчете на общее содержание фуразидина в единичной лекарственной форме, что определено с помощью прибора «1», вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 10 издания в объеме 1000 мл фосфатного буферного раствора с рН= 6,8 с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония) при $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и 100 об./мин.

(40) Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, определенной в любом из (1) – (39), для применения в способе лечения инфекции мочевыводящих путей.

(41) Фармацевтическая композиция для применения согласно (40), где инфекция мочевыводящих путей представляет собой острую или рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей без осложнений, такую как инфекции у женщин, вызванные *Escherichia coli*.

(42) Фармацевтическая композиция для применения согласно (40) или (41), где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, которую вводят перорально дважды в сутки, предпочтительно с интервалом 11-13 часов, более предпочтительно с интервалом 12 часов.

(43) Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из (40) – (42), где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, которую вводят перорально в течение интервала от 30 мин. до приема пищи до 30 мин. после приема пищи, предпочтительно от времени приема пищи до 30 мин. после приема пищи.

(44) Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из (40) – (43), где фармацевтическую композицию вводят в течение 5-8 дней, предпочтительно 7 дней.

(45) Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из (40) – (44), где пероральное введение одной единичной лекарственной формы фармацевтической композиции обеспечивает максимальную концентрацию фуразидина в плазме крови (C_{\max}), составляющую $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{\max} $2,5 \pm 0,5$ часа после введения, и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов (AUC_{0-24}), составляющую $1404,1 \pm 392,8$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

(46) Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из (40) – (45), где пероральное введение единичной лекарственной формы фармацевтической композиции дважды в сутки и с интервалом 12 часов через 3 дня обеспечивает максимальную концентрацию фуразидина в плазме крови в устойчивом состоянии ($C_{\max,ss}$), составляющую $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов в устойчивом состоянии ($AUC_{0-24,ss}$), составляющую $3498,1 \pm 932,2$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения имеет признаки согласно вышеуказанным (1) и (3). Таким образом, предусмотрена фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения, которая содержит: а) компонент с немедленным высвобождением, содержащий фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и б) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму в виде двухслойной таблетки, в которой компонент а) с немедленным высвобождением образует первый слой, компонент б) с модифицированным высвобождением образует второй слой. Фармацевтическая композиция для перорального введения согласно этому аспекту может дополнительно иметь характеристики согласно любому из вышеуказанных (2) и (4) – (39). Согласно дополнительному аспекту указанная фармацевтическая композиция предназначена для применения в способе лечения инфекции мочевыводящих путей. Фармацевтическая

композиция для применения может дополнительно иметь характеристики согласно любому из вышеуказанных (41) – (46).

Согласно дополнительному предпочтительному аспекту настоящего изобретения фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения имеет признаки вышеуказанных (1) и (6). Таким образом, предусмотрена фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения, которая содержит: а) компонент с немедленным высвобождением, содержащий фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и б) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, которая содержит в общем 150-250 мг фуразидина. Фармацевтическая композиция для перорального введения согласно этому аспекту может дополнительно иметь характеристики согласно любому из вышеуказанных (2) – (39). Согласно дополнительному аспекту указанное фармацевтическое вещество предназначено для применения в способе лечения инфекции мочевыводящих путей. Фармацевтическая композиция для применения может дополнительно иметь характеристики согласно любому из вышеуказанных (41) – (46).

Согласно дополнительному предпочтительному аспекту настоящего изобретения фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения имеет признаки согласно вышеуказанным (1) и (37). Таким образом, предусмотрена фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения, которая содержит: а) компонент с немедленным высвобождением, содержащий фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и б) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму и выполнена с возможностью обеспечения после перорального введения максимальной концентрации фуразидина в плазме крови (C_{\max}), составляющей $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{\max} $2,5 \pm 0,5$ часа после

введения, и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов (AUC_{0-24}), составляющей $1404,1 \pm 392,8$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований PK у людей. Фармацевтическая композиция для перорального введения согласно этому аспекту может дополнительно иметь характеристики согласно любому из вышеуказанных (2) – (36), (38) и (39). Согласно дополнительному аспекту указанное фармацевтическое вещество предназначено для применения в способе лечения инфекции мочевыводящих путей. Фармацевтическая композиция для применения может дополнительно иметь характеристики согласно любому из вышеуказанных (41) – (44) и (46).

Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением согласно настоящему изобретению обеспечивает пациентам эффективную, безопасную и удобную терапию UTI. Вследствие пролонгированного высвобождения частоту введения единичной лекарственной формы, в частности таблетки, фармацевтической композиции можно уменьшать до двух раз в сутки (BID), например, в течение 5-8 дней, например 7 дней. Фармацевтическую композицию можно удобно принимать с интервалом 11-13 часов, предпочтительно 12 часов, и в комбинации с пищей, а именно незадолго до приема пищи, вместе с ним или вскоре после него (в частности, завтрак и ужина). В данном документе «незадолго/вскоре» означает в пределах 30 минут. Пищу можно потреблять в обычное время (например, 7 утра и 7 вечера) без значительного регулирования времени приема пищи относительно режима дозирования.

Пациентам, которые используют такую терапию, будет легче принимать лекарственное средство регулярно по графику, что приводит к повышению соблюдения режима. Кроме того, форма фуразидина с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению обеспечивает более соответствующие фармакокинетические характеристики и, таким образом, улучшенную эффективность в сравнении с таблетками с немедленным высвобождением. Форма с пролонгированным высвобождением обеспечивает поддержание терапевтического уровня активного вещества в течение продолжительного времени и, таким образом, позволяет введение дважды в сутки (BID). Это полезно как с клинической перспективы, так и с перспективы пациента, поскольку нет потребности в непрерывном контроле введения дальнейших доз лекарственного средства. Постоянные значения терапевтической концентрации фуразидина в крови и моче поддерживаются в ходе лечения, и, как

следствие, наблюдается повышенная эффективность лечения, что может приводить к уменьшению возникновения рецидива или частоты осложнений. Кроме того, лекарственная форма с пролонгированным высвобождением предотвращает быстрое высвобождение больших количеств фуразидина и, таким образом, содействует минимизации негативных эффектов, таких как «эффект первого прохождения».

Поскольку состояние пациентов с УТИ ухудшается, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также повышает качество жизни пациентов. Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию на основе фуразидина с пролонгированным высвобождением, которая обеспечивает лучшие эффективность и профиль безопасности, чем традиционные таблетки фуразидина с немедленным высвобождением.

Эффективность и фармакокинетика (PK) фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению были подтверждены на фазе I базового, рандомизированного, открытого, трехпериодного, перекрестного исследования влияния пищи при условиях голодания и приема пищи (пища с высоким содержанием белков и пища с высокой калорийностью/высоким содержанием жиров) и на фазе I базового, рандомизированного, открытого, двухпериодного, перекрестного исследования биодоступности с использованием многократных доз при условиях приема пищи.

Подробное описание

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения, причем фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением содержит: а) компонент с немедленным высвобождением, содержащий фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и б) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Компонент с немедленным высвобождением (IR) высвобождает фуразидин без каких-либо специальных средств контроля скорости, тогда как компонент с модифицированным высвобождением (MR) высвобождает фуразидин с задержкой после его введения за счет средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение.

Толкование терминов отвечает общим определениям из фармацевтического справочника. Компонент с немедленным высвобождением демонстрирует высвобождение активного вещества, которое специально не модифицировано специальным составом и/или способом производства. Компонент с немедленным высвобождением (IR) обеспечивает то, что фуразидин будет доступен организму без соответствующего влияния лекарственной формы. В частности, согласно настоящему изобретению компонент с IR достигает *in vitro* растворения по меньшей мере 80 вес. % фуразидина в течение 45 минут в пересчете на общее содержание фуразидина в компоненте с IR. Компонент с модифицированным высвобождением высвобождает активный ингредиент с контролируемой скоростью, в частности постоянной скоростью. Предпочтительно скорость высвобождения не зависит от pH, ионного состава и других составляющих во всем сегменте желудочно-кишечного тракта, в частности желудке и тонком кишечнике. В частности, согласно настоящему изобретению компонент с модифицированным высвобождением характеризуется скоростью растворения *in vitro*, составляющей 5-15 вес. % фуразидина в течение 2 часов в пересчете на общее содержание фуразидина в компоненте с MR. Момент времени 2 часа в профиле растворения был выбран как репрезентативный для корреляции и ссылки для прогнозирования необходимого профиля полного растворения (до высвобождения всего количества API). Вышеуказанные скорости растворения *in vitro* определяются с помощью прибора «1», вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 10 издания в объеме 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH= 6,8 с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония) при $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и 100 об./мин.

Комбинация компонента с IR и компонента с MR согласно настоящему изобретению обеспечивает фармацевтическую композицию с пролонгированным высвобождением. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением демонстрирует замедленное высвобождение фуразидина в сравнении с лекарственными формами с немедленным высвобождением из уровня техники, которые вводят таким же путем. В частности, фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением достигает скоростей растворения *in vitro* фуразидина, составляющих 10-40 вес. %, предпочтительно 10-30% в течение 1 ч., 40-65 вес. % в течение 6 ч. и выше 80 вес. % в течение 14 ч. в пересчете на общее содержание фуразидина в единичной лекарственной форме фармацевтической композиции. Скорости растворения *in vitro* определяются с помощью прибора «1», вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 10

издания в объеме 1000 мл фосфатного буферного раствора с рН= 6,8 с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония) при $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и 100 об./мин.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что пролонгированное, в частности более постоянное, высвобождение фуразидина может быть достигнуто с помощью комбинации компонента с IR и компонента с MR, поскольку немедленное высвобождение объединяют с модифицированным, контролируемым высвобождением. Другими словами, компонент, который имеет высокую скорость высвобождения, объединяют с компонентом, который имеет пролонгированную скорость высвобождения, что отображается в значениях скорости растворения *in vitro* фуразидина компонентов с IR и MR. Более точно, фармацевтическую композицию с пролонгированным высвобождением согласно настоящему изобретению можно понимать как лекарственную форму с двухфазным высвобождением, в которой первая фаза высвобождения лекарственного средства определяется по фракции дозы с быстрым высвобождением (компонент с немедленным высвобождением), которая обеспечивает терапевтический уровень лекарственного средства вскоре после введения. Вторая фаза пролонгированного высвобождения обеспечивает фракцию дозы, необходимую для поддержания эффективного терапевтического уровня в течение продолжительного периода. Таким образом, фармакокинетика фармацевтической композиции по настоящему изобретению фундаментально отличается от фармакокинетики композиций на основе фуразидина для лечения UTI из уровня техники.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что из-за комбинации компонента с IR и компонента с MR, которые имеют разные свойства высвобождения фуразидина, частоту дозирования можно снизить до 2 раз в сутки (BID), тогда как лекарственные формы фуразидина из уровня техники требуют регулярного введения 3 или 4 раза в сутки. Кроме того, фармацевтическую композицию можно удобно вводить в комбинации с пищей (а именно незадолго до, вместе с или вскоре после приема пищи), например завтраком или ужином, без значительного регулирования времени, когда потребляют пищу, или того, какую пищу потребляют. Композиции на основе фуразидина из уровня техники требуют регулирования времени приема пищи в соответствии с режимом дозирования (например, с интервалом 8 часов) и потребления пищи, богатой белками, для улучшения доступности фуразидина. Таким образом,

фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает повышение согласия пациентов, поскольку фармацевтическую композицию необходимо вводить менее часто, и терапия является более удобной.

Поскольку фуразидин высвобождается контролируемым, в частности постоянным образом, терапевтические значения концентрации фуразидина в плазме крови и моче могут достигаться легче, что улучшает терапевтический эффект. В частности, концентрация фуразидина может поддерживаться выше значений MIC. Поскольку лишь часть фуразидина высвобождается немедленно из фармацевтической композиции, а потом высвобождаются небольшие дозы из компонента с модифицированным высвобождением, не допускается высвобождение больших количеств фуразидина. Высвобождение небольших количеств фуразидина минимизирует негативные эффекты, такие как «эффект первого прохождения».

Подводя итоги, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает эффективную, безопасную и удобную терапию УТИ. Согласие и эффективность улучшаются, а побочные эффекты уменьшаются в сравнении с композициями на основе фуразидина из уровня техники.

В фармацевтической композиции фуразидин может содержаться в виде свободного основания или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой натриевые или калиевые соли фуразидина. Поскольку соли имеют большую растворимость, предпочтительно, чтобы компонент с MR содержал фуразидин в виде свободного основания. Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит фуразидин в виде свободного основания, а не солей фуразидина.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму в виде таблетки. В таблетке компонент а) с немедленным высвобождением образует первый слой, компонент б) с модифицированным высвобождением образует второй слой, и первый слой по меньшей мере частично покрывает поверхность второго слоя. Второй слой может быть полностью окружен первым. Однако предпочтительно, чтобы таблетка представляла собой двухслойную таблетку, что означает, что первый слой расположен на одной

стороне (то есть одной из двух поверхностей) второго слоя и обычно покрывает эту сторону полностью. Такая таблетка может быть изготовлена экономным способом.

Таблетка может не иметь покрытие или иметь покрытие. Покрытие может представлять собой, например, пленочное покрытие. Таблетка может иметь любое подходящее покрытие, например функциональное покрытие. Такие покрытия можно найти в «Pharmaceutical Manufacturing Handbook» под редакцией Shayne Cox Gad, опубликованном John Wiley & Sons, Inc., Хобокен, Нью-Джерси, март 2008 г. Предпочтительно таблетка не имеет покрытия.

В фармацевтической композиции компонент а) с IR и компонент б) с MR могут быть спрессованы вместе, например, с помощью машины для получения двухслойных таблеток. Компонент с IR и компонент с MR могут также быть гранулированными, а потом прессоваться в таблетку, например, с помощью машины для получения двухслойных таблеток. Предпочтительно в фармацевтической композиции компонент а) с немедленным высвобождением содержится в виде гранул, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержится в виде гранул, в частности, когда фармацевтическая композиция представляет собой двухслойную таблетку в виде единичной лекарственной формы. Гранулы можно получать с помощью стандартных методик сухой или влажной грануляции, предпочтительно влажной грануляции. Кроме гранул компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением могут также содержать внегранулярную фракцию, которая, например, содержит одно или более из смазывающего средства, наполнителя, абсорбента и средства, способствующего скольжению. Компоненты внегранулярной фракции добавляют после образования гранул.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, в частности двухслойную таблетку, описанную выше, и содержит в общем 150-250 мг фуразидина, предпочтительно 180-220 мг фуразидина и более предпочтительно 200 мг фуразидина. Таким образом, единичная лекарственная форма характеризуется большим содержанием фуразидина, чем композиция на основе фуразидина из уровня техники (100 мг или 50 мг). В фармацевтической композиции компонент а) с немедленным высвобождением может содержать 35-55 мг фуразидина, а компонент б) с модифицированным высвобождением может содержать 145-165 мг фуразидина. Предпочтительно компонент а) с

немедленным высвобождением содержит 45-55 мг фуразидина, а компонент b) с модифицированным высвобождением содержит 145-155 мг фуразидина. Более предпочтительно компонент a) с немедленным высвобождением содержит 50 мг фуразидина, а компонент b) с модифицированным высвобождением содержит 150 мг фуразидина. Фармацевтическая композиция согласно этому варианту осуществления является особенно подходящей для режима дозирования, где единичную лекарственную форму вводят дважды в сутки, предпочтительно с интервалом 11-13 часов, более предпочтительно 12 часов. Это обеспечивает крайне постоянные терапевтические значения концентрации фуразидина в плазме крови и крови, что улучшает эффективность лечения UC и снижает негативные побочные эффекты.

В вышеуказанном варианте осуществления компонент a) с немедленным высвобождением, в частности, характеризуется содержанием фуразидина, составляющим 32-50 вес. %, предпочтительно 41-50 вес. %, более предпочтительно 45-46 вес. %, например 45,45 вес. %, в пересчете на общий вес компонента a) с немедленным высвобождением. Кроме того, компонент b) с модифицированным высвобождением, в частности, характеризуется содержанием фуразидина, составляющим 40-60 вес. %, предпочтительно 52-56 вес. %, более предпочтительно 54-55 вес. %, например 53,57 вес. %, в пересчете на общий вес компонента b) с модифицированным высвобождением.

В фармацевтической композиции компонент b) с модифицированным высвобождением содержит средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, чтобы модифицировать и замедлить высвобождение фуразидина из компонента с MR. Благодаря средству, обеспечивающему контролируемое высвобождение, компонент с MR характеризуется вышеуказанными значениями высвобождения *in vitro*. Компонент a) с немедленным высвобождением не характеризуется модифицированным или пролонгированным высвобождением фуразидина, как указано выше. В фармацевтической композиции средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, может применяться в количестве 4-35 вес. %, предпочтительно 9-30 вес. %, более предпочтительно 15-25 вес. % в пересчете на общую массу композиции. Компонент b) с модифицированным высвобождением может содержать 10-40 вес. % средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, предпочтительно 10-35 вес. % и более предпочтительно 20-30 вес. % средства,

обеспечивающего контролируемое высвобождение, в пересчете на общий вес компонента b) с модифицированным высвобождением.

Согласно предпочтительному варианту осуществления средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, содержится в матрице компонента b) с модифицированным высвобождением. Матрица компонента b) с модифицированным высвобождением может быть образована средством, обеспечивающим контролируемое высвобождение, или средством, обеспечивающим контролируемое высвобождение, и связующим средством. Предпочтительно средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, представляет собой по меньшей мере один полимер, который не зависит от pH. Таким образом, матрица компонента с MR предпочтительно образована полимером, который не зависит от pH, или полимером, который не зависит от pH, и связующим средством (в данном документе также обозначена как «матрица из полимера, который не зависит от pH»). В компоненте с MR фуразидин предпочтительно диспергирован или суспендирован в матрице так, что высвобождение модифицируется и пролонгируется.

Термин «полимер, который не зависит от pH» означает, что полимерная матрица демонстрирует независимую от pH проницаемость лекарственного средства и независимое от pH набухание и, таким образом, обеспечивает модифицированное высвобождение активного ингредиента благодаря независимому от pH набуханию и эрозии. Таким образом, высвобождение фуразидина из такой полимерной матрицы не зависит от pH среды, и модифицированное высвобождение согласно вышеуказанным значениям растворения *in vitro* удовлетворяется независимо от pH. «Не зависит от pH» означает независимость от значения pH в желудочно-кишечном тракте, которое обычно составляет от 1,5 до 8,5 (желудок и тонкий кишечник). Более предпочтительно отношение толщины матрицы из полимера, который не зависит от pH, в набухом состоянии к толщине сухой матрицы из полимера, который не зависит от pH, перед набуханием находится в диапазоне от 1,1 до 1,8, предпочтительно от 1,3 до 1,6, где набухшее состояние получают путем погружения сухого компонента b) с модифицированным высвобождением в 30-35 мл фосфатного буфера с pH= 4,5, содержащегося в химическом стакане, на 2 часа, при этом химический стакан помещен в качающуюся нагретую баню при 37°C. Еще более предпочтительно отношение толщины матрицы из полимера, который не зависит от pH, в набухом состоянии к

толщине сухой матрицы из полимера, который не зависит от pH, перед набуханием находится в диапазоне от 1,1 до 1,8, предпочтительно от 1,3 до 1,6, при каждом из значений pH 1,2, 4,5, 6,8 и 7,4, где набухшее состояние получают путем погружения сухого компонента б) с модифицированным высвобождением в 30-35 мл раствора, содержащегося в химическом стакане, на 2 часа, при этом химический стакан помещен в качающуюся нагретую баню при 37°C, и при этом раствор представляет собой фосфатный буфер с pH 4,5, 6,8 или 7,4 или водный раствор HCl с pH 1,2. Это обеспечивает независимую от pH проницаемость лекарственного средства и независимое от pH высвобождение лекарственного средства из компонента с MR.

Как указано выше, компонент с модифицированным высвобождением, в частности, характеризуется скоростью растворения *in vitro*, составляющей 5-15 вес. % фуразидина в течение 2 часов в пересчете на общее содержание фуразидина в компоненте с MR. Вышеуказанная скорость растворения *in vitro* определяется с помощью прибора «1», вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 10 издания в объеме 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH= 6,8 с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония) при 37,0°C ± 0,5°C и 100 об./мин. Предпочтительно полимер, который не зависит от pH, обеспечивает компонент с MR, который характеризуется скоростью растворения *in vitro* при каждом из значений pH 1,2, 4,5 и 7,4, которая находится в диапазоне ±10% от соответствующей скорости растворения *in vitro* при pH 6,8. Скорость растворения *in vitro* при pH 1,2, 4,5 или 7,4 измеряют соответствующим образом с применением фосфатного буферного раствора с pH= 4,5 или 7,4 с добавлением 2,5% СТАВ или водного раствора HCl с pH= 1,2 с добавлением 2,5% СТАВ. Таким образом, высвобождение лекарственного средства из компонента с MR является независимым от pH.

Предпочтительно полимер, который не зависит от pH, представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей с гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы (MC), ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, неионогенного поли(этиленоксида), коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата) и любой их комбинации. Более предпочтительно полимер, который не зависит от pH, характеризуется средневесовой молекулярной массой (Mw), составляющей 50000-7000000, предпочтительно 350000-800000. Предпочтительные примеры

гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) характеризуются средневесовой молекулярной массой 70000-1000000, предпочтительно 70000-600000, более предпочтительно 70000-170000. Предпочтительные примеры карбоксиметилцеллюлозы (СМС) характеризуются средневесовой молекулярной массой, которая составляет 200000-500000, предпочтительно 350000-450000, более предпочтительно 370000-400000. Предпочтительные примеры гидроксиэтилцеллюлозы (HEC) характеризуются средневесовой молекулярной массой, которая составляет 50000-200000, предпочтительно 80000-150000, более предпочтительно 80000-100000. Предпочтительные примеры метилцеллюлозы (МС) характеризуются средневесовой молекулярной массой, составляющей 12000-280000, предпочтительно 10000-220000, более предпочтительно 370000-400000. Предпочтительные примеры коповидона характеризуются средневесовой молекулярной массой, которая составляет 50000-100000, предпочтительно 45000-70000. Значения средневесовой молекулярной массы измеряют с помощью GPC/SEC согласно методу 2.2.30 из Европейской фармакопеи 5.0. В компоненте b) с модифицированным высвобождением еще более предпочтительно, чтобы полимер, который не зависит от pH, представлял собой комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К4М и гидроксиэтилцеллюлозы, такой как Natrosol, комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К4М и неионогенного полиэтиленоксида, такого как Polyox 7000000, комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К4М и гидроксипропилметилцеллюлозы К100LV ($M_w = 160000-170000$, например 164000), комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К4М и гидроксипропилцеллюлозы, такой как Klucel LF, комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К15М и ксантановой камеди, такой как Xantural 75, комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К15М и карбоксиметилцеллюлозы натрия, такой как Blanose 7M31F, комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К15М и метилцеллюлозы А4МР или А15СР, метилцеллюлозу А4МР или А15СР, коповидон (сополимер винилпирролидона и винилацетата) (например, Kollidon VA 64 и/или Plasdone S 630) или комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К15М и коповидона (например, Kollidon VA 64 и/или Plasdone S 630). Комбинации двух полимеров, которые не зависят от pH, являются предпочтительными из-за более удовлетворительного замедления и контроля высвобождения фуразидина. Наиболее предпочтительно комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы К4М и гидроксиэтилцеллюлозы применяют как полимер, который не зависит от pH.

Некоторые из полимеров, которые не зависят от pH, также могут выполнять функцию связующих средств. В общем такое соединение можно применять и как средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и как связующее средство в одной и той же фармацевтической композиции.

В фармацевтической композиции каждый из компонента а) с немедленным высвобождением и компонента б) с модифицированным высвобождением содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество. В качестве по меньшей мере одного вспомогательного вещества компонент а) с немедленным высвобождением может содержать по меньшей мере одно из наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению, и любой их комбинации. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит наполнитель, средство для улучшения распадаемости, средство, способствующее скольжению, смазывающее вещество и необязательно связующее средство. Компонент а) с немедленным высвобождением предпочтительно состоит из фуразидина и наполнителя, средства для улучшения распадаемости, средства, способствующего скольжению, смазывающего вещества и необязательно связующего средства. Предпочтительно в компоненте а) с немедленным высвобождением также присутствует связующее средство.

Компонент б) с модифицированным высвобождением может содержать в качестве по меньшей мере одного вспомогательного вещества по меньшей мере одно из наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению, и любой их комбинации, предпочтительно компонент б) с модифицированным высвобождением содержит наполнитель, средство для улучшения распадаемости, связующее средство, смазывающее вещество, необязательно средство, способствующее скольжению. Компонент б) с модифицированным высвобождением предпочтительно состоит из фуразидина, средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, смазывающего вещества и необязательно средства, способствующего скольжению. Более предпочтительно компонент с MR не содержит средства, способствующего скольжению.

В фармацевтической композиции компонент а) с немедленным высвобождением и/или, предпочтительно и, компонент б) с пролонгированным высвобождением содержат

наполнитель. В данном документе наполнитель означает по меньшей мере один наполнитель. Соответственно, наполнитель может представлять собой по меньшей мере один наполнитель, независимо выбранный из группы, состоящей из безводной лактозы или моногидрата лактозы, сахарозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, такого как кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллической целлюлозы, покрытой коллоидным диоксидом кремния, маннита и любой их комбинации. Предпочтительно наполнитель представляет собой по меньшей мере один, независимо выбранный из группы, состоящей из безводной лактозы или моногидрата лактозы, маннита, микрокристаллической целлюлозы, кукурузного крахмала, сахарозы и любой их комбинации. Более предпочтительно наполнитель представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы или их комбинации. Компонент а) с немедленным высвобождением может содержать наполнитель в количестве 10-50 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением. Компонент б) с модифицированным высвобождением содержит наполнитель в количестве 10-45 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

В фармацевтической композиции компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением содержат связующее средство. Предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением и компонент б) с модифицированным высвобождением содержат связующее средство, при этом связующее средство содержится в дополнение к средству, обеспечивающему контролируемое высвобождение. В данном документе связующее средство означает по меньшей мере одно связующее средство. Соответственно, связующее средство может представлять собой, например, по меньшей мере одно связующее средство, независимо выбранное из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксидцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, коповидона, прежелатинизированного крахмала, желатина и любой их комбинации. Предпочтительно связующее средство представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона и любой их комбинации. Более

предпочтительно связующее средство представляет собой поливинилпирролидон. Связующее средство можно применять в количестве, равном 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,8-3 вес. %, более предпочтительно 0,8 вес. %, в пересчете на общую массу композиции. Компонент а) с немедленным высвобождением может содержать связующее средство в количестве 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,4-3 вес. %, более предпочтительно 0,5 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением. Компонент б) с модифицированным высвобождением может содержать связующее средство в количестве 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,4-3 вес. %, более предпочтительно 0,9 вес. %, в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением. Связующее средство не требуется, если соответствующий компонент изготавливают путем сухой грануляции или прямого прессования. Однако предпочтительно в получении компонентов применять влажную грануляцию, где обычно применяют связующее средство, как описано более подробно ниже.

В фармацевтической композиции компонент а) с немедленным высвобождением и/или, предпочтительно и, компонент б) с модифицированным высвобождением содержат средство для улучшения распадаемости. В данном документе средство для улучшения распадаемости означает по меньшей мере одно средство для улучшения распадаемости. Соответственно средство для улучшения распадаемости может представлять собой, например, по меньшей мере одно средство для улучшения распадаемости, независимо выбранное из группы, состоящей из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, кросповидона, крахмалгликолята натрия, кукурузного крахмала и любой их комбинации. Предпочтительно средство для улучшения распадаемости представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из группы, состоящей из крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы натрия, кукурузного крахмала и любой их комбинации. Более предпочтительно средство для улучшения распадаемости представляет собой кроскармеллозу натрия или крахмалгликолят натрия. Средство для улучшения распадаемости может применяться в количестве 0,3-5 вес. %, предпочтительно 1-4,5 вес. %, более предпочтительно 3,6 вес. %, в пересчете на общую массу композиции. Компонент а) с немедленным высвобождением может содержать средство для улучшения распадаемости в количестве 0,5-6 вес. %, предпочтительно 2-6 вес. %, более предпочтительно 5 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным

высвобождением. Компонент b) с модифицированным высвобождением может содержать средство для улучшения распадаемости в количестве 0,3-5 вес. %, предпочтительно 2-5 вес. %, более предпочтительно 3 вес. %, в пересчете на вес компонента b) с модифицированным высвобождением.

В фармацевтической композиции компонент a) с немедленным высвобождением и/или, предпочтительно и, компонент b) с модифицированным высвобождением содержат смазывающее вещество. В данном документе смазывающее вещество означает по меньшей мере одно смазывающее вещество. Соответственно, смазывающее вещество может представлять собой, например, по меньшей мере одно смазывающее вещество, независимо выбранное из группы, состоящей из стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарилфумарата натрия, тристеарата глицерина, производных пальмового масла, таких как пальмитиновая кислота или гидрогенизированное пальмовое масло, в частности Softisan 154, гидрогенизированного растительного масла, такого как гидрогенизированное касторовое масло, и любой их комбинации. Предпочтительно смазывающее вещество представляет собой по меньшей мере одно, независимо выбранное из стеарата магния и стеариновой кислоты. Смазывающее вещество можно применять в количестве 1-10 вес. %, предпочтительно 2-4 вес. %, более предпочтительно 1,3-1,4 вес. %, например, 1,35 вес. %, в пересчете на общую массу композиции. Компонент a) с немедленным высвобождением может содержать смазывающее вещество в количестве 2-4 вес. %, предпочтительно 2,3 вес. %, в пересчете на вес компонента a) с немедленным высвобождением. Компонент b) с модифицированным высвобождением может содержать смазывающее вещество в количестве 0,5-2 вес. %, предпочтительно 1 вес. %, в пересчете на вес компонента b) с модифицированным высвобождением.

В фармацевтической композиции компонент a) с немедленным высвобождением и/или компонент b) с модифицированным высвобождением может содержать средство, способствующее скольжению. Предпочтительно, чтобы компонент a) с немедленным высвобождением, но не компонент b) с модифицированным высвобождением, содержал средство, способствующее скольжению. В данном документе средство, способствующее скольжению, означает по меньшей мере одно средство, способствующее скольжению. Соответственно, средство, способствующее скольжению, может представлять собой, например, по меньшей мере одно средство,

способствующее скольжению, независимо выбранное из группы, состоящей из пирогенного диоксида кремния (коллоидного диоксида кремния), такого как коллоидный безводный диоксид кремния, крахмала, талька и любой их комбинации. Предпочтительно средство, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный безводный диоксид кремния. Средство, способствующее скольжению, может применяться в количестве 0,3-3 вес. %, предпочтительно 0,4-2 вес. %, более предпочтительно 0,46 вес. %, в пересчете на общую массу композиции. Компонент а) с немедленным высвобождением может содержать средство, способствующее скольжению, в количестве 1,4-1,7 вес. %, предпочтительно 1,6 вес. %, в пересчете на вес компонента а) с немедленным высвобождением. Компонент б) с модифицированным высвобождением может содержать средство, способствующее скольжению, в количестве не больше 1,3 вес. % в пересчете на вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

Согласно дополнительному варианту осуществления фармацевтической композиции компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением содержит по меньшей мере один абсорбент в качестве вспомогательного вещества. Абсорбент, например, можно добавлять в гранулы компонента с IR или компонента с MR или во внегранулярную фракцию, чтобы стабилизировать уровень влаги и таким образом улучшить качество физических свойств гранулята и облегчить дальнейшее прессование гранулята с формированием таблетки. Абсорбент обеспечивает стабилизацию уровня влаги и pH гранулята и готовой композиции. Абсорбент предпочтительно является pH-нейтральным. Абсорбент может быть выбран, например, из алюмометасиликатов магния. Предпочтительно абсорбент выбран из одной из марок Neusilin, таких как Neusilin US2® от Fuji Chemicals. В общем в фармацевтической композиции абсорбент не требуется.

Особенно предпочтительные фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают путем объединения предпочтительных вариантов осуществления, например предпочтительных соотношений компонентов и предпочтительных компонентов.

Например, согласно особенно предпочтительному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму в

виде двухслойной таблетки, в которой компонент а) с немедленным высвобождением образует первый слой, компонент б) с модифицированным высвобождением образует второй слой. Единичная лекарственная форма фармацевтической композиции содержит 150-250 мг фуразидина, предпочтительно 180-220 мг фуразидина и более предпочтительно 200 мг фуразидина. Компонент а) с немедленным высвобождением содержит 35-55 мг, предпочтительно 45-55 мг, более предпочтительно 50 мг фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 145-165 мг, предпочтительно 145-155 мг, более предпочтительно 150 мг фуразидина. В матрице компонента б) с модифицированным высвобождением компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 10-40 вес. %, предпочтительно 10-35 вес. %, более предпочтительно 20-30 вес. %, полимера, который не зависит от рН, в качестве средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, причем полимер, который не зависит от рН, представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы (MC), ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, неионогенного поли(этиленоксида), коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата) и любой их комбинации.

Согласно другому особенно предпочтительному варианту осуществления компонент а) с немедленным высвобождением содержит 10-50 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, наполнителя, 0,5-6 вес. %, предпочтительно 2-6 вес. %, средства для улучшения распадаемости, 1,4-1,7 вес. %, предпочтительно 1,6 вес. %, средства, способствующего скольжению, 2-4 вес. %, предпочтительно 2,3 вес. %, смазывающего вещества и необязательно 0,4-5 вес. % связующего средства в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением. Компонент а) с немедленным высвобождением может содержать 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,4-3 вес. %, более предпочтительно 0,5 вес. %, связующего средства в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением. Наполнитель, средство для улучшения распадаемости, смазывающее вещество, средство, способствующее скольжению, и связующее средство предпочтительно выбраны из вышеуказанных соединений. Компонент а) с немедленным высвобождением может дополнительно содержать 32-50 вес. %, предпочтительно 41-50 вес. %, более предпочтительно 45-46 вес. %, например 45,45 вес. %, фуразидина и может состоять из фуразидина и вышеуказанных

вспомогательных веществ в указанных количествах. Еще более предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит 45,5 вес. % фуразидина, 29,5 вес. % микрокристаллической целлюлозы, 5,0 вес. % крахмалгликолята натрия, 15,6 вес. % кукурузного крахмала, 1,6 вес. % коллоидного безводного диоксида кремния, 2,3 вес. % стеариновой кислоты и 0,5 вес. % поливинилпирролидона в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением или состоит из них.

Согласно другому особенно предпочтительному варианту осуществления компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 10-40 вес. %, предпочтительно 10-35 вес. %, более предпочтительно 20-30 вес. %, средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, 10-45 вес. %, предпочтительно 10-30 вес. %, наполнителя, 0,3-5 вес. %, предпочтительно 2-5 вес. %, более предпочтительно 3 вес. %, средства для улучшения распадаемости, 0,4-5 вес. %, предпочтительно 0,9 вес. %, связующего средства, 0,5-2 вес. %, предпочтительно 1 вес. %, смазывающего вещества и необязательно не более 1,3 вес. % средства, способствующего скольжению, в пересчете на общий вес компонента б) с модифицированным высвобождением. Предпочтительно он не содержит средства, способствующего скольжению. Средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, наполнитель, средство для улучшения распадаемости, смазывающее вещество, средство, способствующее скольжению, и связующее средство предпочтительно выбраны из вышеуказанных соединений. Компонент б) с модифицированным высвобождением может дополнительно содержать 40-60 вес. %, предпочтительно 52-56 вес. %, более предпочтительно 54-55 вес. %, например 53,57 вес. %, фуразидина и может состоять из фуразидина и состоять из фуразидина и вышеуказанных вспомогательных веществ в указанных количествах. Еще более предпочтительно компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 53,6 вес. % фуразидина, 13,6 вес. % моногидрата лактозы, 19,7 вес. % гидроксипропилметилцеллюлозы К4М, 8,2 вес. % гидроксиэтилцеллюлозы, 3 вес. % кроскармеллозы натрия, 1,0 вес. % стеарата магния и 0,9 вес. % поливинилпирролидона в пересчете на общий вес компонента б) с немедленным высвобождением или состоит из них.

В предпочтительном варианте фармацевтической композиции компонент с IR и компонент с MR образуют двухслойную таблетку, и компонент с MR содержит

матрицу из полимера, который не зависит от pH, которая обеспечивает модифицированное высвобождение фуразидина. Модифицированное высвобождение фуразидина может дополнительно характеризоваться толщиной матрицы из полимера, который не зависит от pH, после набухания, то есть в набухом состоянии. После погружения компонента b) с модифицированным высвобождением в 30-35 мл фосфатного буфера с pH= 4,5 на 2 часа, причем буфер содержится в химическом стакане, который нагревают на качающейся нагретой бане при 37°C, матрица компонента b) с модифицированным высвобождением находится в набухом состоянии и имеет толщину в диапазоне 4,1-6,6 мм, предпочтительно 4,9-5,5 мм. Измерение толщины выполняют в отношении компонента с MR, набухшего в среде, которая напоминает условия *in vivo* после приема пищи. Такая толщина набухшего компонента с MR является благоприятной для получения контролируемого высвобождения фуразидина из матрицы из полимера, который не зависит от pH, и абсорбции в верхней части тонкого кишечника, чтобы получить желательный профиль время/концентрация фуразидина. Исследование фармакокинетики (исследование PK фазы I) показали, что фуразидин в форме композиции с пролонгированным высвобождением согласно настоящему изобретению в основном абсорбируется в верхней части тонкого кишечника. Перед набуханием сухой компонент с модифицированным высвобождением имеет толщину в диапазоне 3,0-5,0 мм, предпочтительно 3,5-4,0 мм. Отношение толщины компонента b) с модифицированным высвобождением в набухом состоянии к толщине сухого компонента b) с модифицированным высвобождением перед набуханием находится в диапазоне 1,1-1,8, предпочтительно 1,3-1,6.

Как указано выше, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает предпочтительную фармакокинетику, поскольку достигается контролируемое, предпочтительно постоянное, высвобождение фуразидина. Фармакокинетика, полученная для фармацевтической композиции по настоящему изобретению, фундаментально отличается от композиций на основе фуразидина для лечения УТИ из уровня техники, которые обычно демонстрируют немедленное высвобождение фуразидина. Предпочтительная фармакокинетика обеспечивает снижение частоты дозирования при лечении УТИ и таким образом улучшает соблюдение пациентами режима и удобство и обеспечивает более высокую терапевтическую эффективность.

Согласно предпочтительному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, в частности в виде двухслойной таблетки, и выполнена с возможностью обеспечения после перорального введения максимальной концентрации фуразидина в плазме крови (C_{\max}), составляющей $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{\max} $2,5 \pm 0,5$ часа после введения, и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов (AUC_{0-24}), составляющей $1404,1 \pm 392,8$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей. Кроме того, фармацевтическая композиция может быть выполнена с возможностью обеспечения после перорального введения единичной лекарственной формы, в частности в форме двухслойной таблетки, фармацевтической композиции дважды в сутки и с интервалом 12 часов в течение 3 дней максимальной концентрации фуразидина в плазме крови в устойчивом состоянии ($C_{\max,ss}$), составляющей $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов в устойчивом состоянии ($AUC_{0-24,ss}$), составляющей $3498,1 \pm 932,2$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой единичную лекарственную форму и характеризуется скоростью растворения фуразидина *in vitro*, составляющей 10-40 вес. %, предпочтительно 10-30% в течение 1 часа, 40-65 вес. % в течение 6 часов и выше 80 вес. % в течение 14 часов в пересчете на общее содержание фуразидина в единичной лекарственной форме, что определено с помощью прибора «1», вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 10 издания в объеме 1000 мл фосфатного буферного раствора с $pH=6,8$ с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония) при $37,0^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$ и 100 об./мин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением. Способ обеспечивает изготовление фармацевтической композиции с применением традиционных устройств и общеизвестных фармацевтических технологий со значительным облегчением при этом процесса изготовления и снижением его стоимости по сравнению со стандартами изготовления, известными в данной области техники. Фармацевтическая композиция, в частности в виде двухслойной таблетки,

может быть получена с помощью способа, который предусматривает прямое прессование, сухую грануляцию или влажную грануляцию для получения компонента с немедленным высвобождением и компонента б) с модифицированным высвобождением.

Таким образом, способ изготовления фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением включает (а) стадию получения компонента а) с немедленным высвобождением; (б) стадию получения компонента б) с модифицированным высвобождением; (с) стадию объединения компонента а) с немедленным высвобождением и компонента (б) с модифицированным высвобождением с образованием двухслойной таблетки, в которой компонент а) с немедленным высвобождением образует первый слой, компонент (б) с модифицированным высвобождением образует второй слой; и необязательно (д) стадию образования покрытия вокруг первого и второго слоев, полученных на стадии (с). Предпочтительно не образуют никакого покрытия, то есть стадию (д) предпочтительно не проводят.

На стадии (а) и стадии (б) компонент с IR и компонент с MR можно получать независимо с применением сухой или влажной технологии, такой как сухая или влажная грануляция.

Гранулированный в сухом состоянии компонент с IR или компонент с MR можно получать с применением прямой сухой грануляции порошкообразной смеси, которая содержит фуразидин или его фармацевтически приемлемую соль, подходящие вспомогательные вещества, описанные выше, и в случае компонента с MR — средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, описанное выше, в частности по меньшей мере один полимер, который не зависит от pH. Также при необходимости могут быть включены другие вспомогательные вещества. Подходящие вспомогательные вещества, которые используются в фармации, можно найти в «Handbook of Pharmaceutical Excipients» под редакцией R. C. Rowe, P. J. Sheskey, and S. Owen, Pharmaceutical Press, издание VII. Способ сухой грануляции, который применяют для получения компонента с IR (стадия (а)) или компонента с MR (стадия (б)), можно выбирать из вальцевания и комкования. Способы, известные специалисту в данной области техники, описаны, например, в «Pharmaceutical Manufacturing Handbook» под

редакцией Shayne Cox Gad, опубликованном John Wiley & Sons, Inc., Хобокен, Нью-Джерси.

Гранулированный во влажном состоянии компонент с IR или компонент с MR можно получать с применением пригодного способа грануляции, известного в данной области техники, с применением порошкообразных смесей, которые содержат фуразидин или его фармацевтически приемлемую соль, подходящие вспомогательные вещества, описанные выше, и в случае компонента с MR — средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, описанное выше, в частности по меньшей мере один полимер, который не зависит от pH. Также при необходимости могут быть включены другие вспомогательные вещества. Способ влажной грануляции, который применяют для получения компонента с IR (стадия (a)) или компонента с MR (стадия (b)), можно выбирать из грануляции с низким усилием сдвига, с высоким усилием сдвига и грануляции в псевдооживленном слое. Предпочтительно компонент с IR и компонент с MR получают путем влажной грануляции (стадии (a) и (b)).

Операции смешивания можно выполнять в подходящем смесителе, предпочтительно в контейнере-смесителе.

Согласно одному варианту осуществления способа компонент a) с IR и/или компонент b) с MR получают с применением сухой грануляции (стадии (a) и (b)). В таком варианте способ предпочтительно включает следующие стадии: (I) смешивание фуразидина или его фармацевтически приемлемой соли со всеми вспомогательными веществами, за исключением смазывающего вещества, и в случае компонента с MR — с по меньшей мере одним средством, обеспечивающим контролируемое высвобождение, до однородности; (II) добавление части смазывающего вещества и дальнейшее смешивание; (III) сухую грануляцию путем вальцевания или комкования; (IV) разрушение полученного комка или листов с применением методики размалывания с получением гранул; (V) добавление оставшейся части смазывающего вещества и дальнейшее смешивание.

В способах сухой грануляции частички первичной порошкообразной смеси собирают вместе под высоким давлением с применением одного из двух основных способов сухой грануляции: или вальцевания, или комкования. В обоих случаях промежуточные продукты, комки или листы, разрушают с применением подходящей методики

размалывания с получением гранулированного материала, который можно дополнительно просеивать для отделения необходимой по размеру фракции. Такой способ обработки порошкообразной смеси на основе фуразидина является очень благоприятным по нескольким причинам. Он обеспечивает удаление воды, которая может влиять на стабильность фуразидина, и получение гранулята, который имеет размеры зерен, которые являются оптимальными для дальнейшей обработки (объединения со вторым компонентом, который содержит фуразидин, и необязательно компонентом внегранулярной фазы без влияния на физическую сегрегацию). Кроме того, широкий диапазон соотношений (вес. %) фуразидина можно смешивать с сухим гранулированным промежуточным продуктом, что невозможно в других сухих фармацевтических способах (например, прямом прессовании).

Согласно другому варианту осуществления способа компонент а) с IR и/или компонент б) с MR получают с применением влажной грануляции (стадии (а) и (б)). В таком варианте способ предпочтительно включает следующие стадии: I) смешивание фуразидина или его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним наполнителем, по меньшей мере одним средством для улучшения распадаемости, необязательно дополнительными вспомогательными веществами, и в случае компонента с MR — с по меньшей мере одним средством, обеспечивающим контролируемое высвобождение, в грануляторе с высоким усилием сдвига до однородности; II) грануляцию смеси из стадии I) путем добавления раствора связующего средства в воду или другое средство для обработки, такое как спирт, например этанол, или в их смесь; III) высушивание и выравнивание размеров высушенных гранул путем просеивания или отсеивания; и необязательно IV) добавление внегранулярной фазы, которая содержит смазывающее вещество и/или смесь наполнителя и средства, способствующего скольжению, и/или абсорбента и средства, способствующего скольжению.

Фуразидин также можно подвергать способу влажной грануляции (например, с низким усилием сдвига, с высоким усилием сдвига и в псевдооживленном слое) для улучшения его растворимости. Влажная грануляция облегчает получение необходимых профилей высвобождения *in vitro* и *in vivo*. Полученный влажный гранулят высушивают и, например, отсеивают с получением надлежащего распределения частиц, что

обеспечивает надежное объединение с другим компонентом и дополнительными вспомогательными веществами.

Согласно предпочтительному варианту осуществления способа компонент а) с IR получают с применением сухой грануляции (стадия (а)), а компонент б) с MR получают с применением влажной грануляции (стадия (б)). Также предпочтительно получать компонент с IR (стадия (а)) и компонент с MR (стадия (б)) с помощью влажной грануляции.

На стадии (с) способа полученные компоненты а) и б) объединяют вместе и в зависимости от необходимой конечной формы, например, прессуют в отдельные слои в таблетке необязательно с дальнейшим образованием покрытия на стадии (д), что обеспечивает получение единичной лекарственной формы. Предпочтительно фармацевтическую композицию с пролонгированным высвобождением получают с помощью технологии получения двухслойной таблетки на стадии (с).

Согласно другому аспекту в данном изобретении предусматривается способ лечения УТИ с применением фармацевтической композиции, описанной в данном документе выше. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, описанная в данном документе выше, для применения в способе лечения инфекции мочевыводящих путей. Инфекция мочевыводящих путей предпочтительно представляет собой острую или рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей без осложнений, например, вызванную *Escherichia coli*, такую как рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей без осложнений у женщин, вызванная *Escherichia coli*.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, такую как двухслойная таблетка, которую вводят перорально дважды в сутки, предпочтительно с интервалом 11-13 часов, более предпочтительно 12 часов. Обычно фармацевтическую композицию вводят в течение 5-8 дней, предпочтительно 7 дней. Этот режим имеет преимущество, которое состоит в лучшем соблюдении пациентами режима и улучшенном качестве жизни в течение терапии в сравнении с лечением УСИ с применением композиции на основе фуразидина из уровня техники. В стандартных видах терапии для высоких доз фуразидина требуются лекарственные формы с большими дозами с необходимостью приема 2 или 4

таблеток, в зависимости от доступного представления, за один раз 3 или 4 раза в сутки в течение 7-10 дней.

Обычно фармацевтическую композицию вводят вместе с пищей, поскольку абсорбция фуразидина улучшается. Вместе с пищей означает, что фармацевтическую композицию принимают незадолго до, вместе из или вскоре после приема пищи. Таким образом, предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция представляла собой единичную лекарственную форму, которую вводят перорально в течение интервала от 30 мин. до приема пищи до 30 мин. после приема пищи. Предпочтительно фармацевтическую композицию вводят с пищей и не более чем через 30 мин. после приема пищи и более предпочтительно сразу после приема пищи, а именно в течение 5 минут после приема пищи.

Для перорального введения дважды в сутки единичная лекарственная форма фармацевтической композиции обычно содержит 150-250 мг фуразидина, предпочтительно 180-220 мг фуразидина и более предпочтительно 200 мг фуразидина. В частности, компонент а) с немедленным высвобождением содержит 35-55 мг, предпочтительно 45-55 мг, более предпочтительно 50 мг, фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 145-165 мг, предпочтительно 145-155 мг, более предпочтительно 150 мг, фуразидина. В особенно предпочтительном варианте вводят 200 мг фуразидина, составленного в виде фиксированной дозы, которая содержит 50 мг фуразидина в компоненте с IR и 150 мг фуразидина в компоненте с MR, 2 раза в сутки, например, в течение 7 дней.

В настоящем изобретении предпочтительным является то, что композиция на основе фуразидина с пролонгированным высвобождением обеспечивает продолжительные эффективные уровни концентрации фуразидина в течение всего периода лечения, особенно в течение ночи. Этого эффекта невозможно достичь с применением состава с немедленным высвобождением из уровня техники, который обеспечивает эффективные значения концентрации лишь в течение короткого периода времени после введения. Таким образом, постоянная бактериостатическая концентрация в сыворотке крови и моче не может быть обеспечена, что, однако, является ключевым для эффективной терапии.

Таким образом, способ лечения согласно настоящему изобретению обеспечивает благоприятную фармакокинетику фуразидина, которую не получают с использованием композиций на основе фуразидина из уровня техники. Предпочтительным является, когда пероральное введение одной единичной лекарственной формы фармацевтической композиции обеспечивает максимальную концентрацию фуразидина в плазме крови (C_{\max}), составляющую $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{\max} $2,5 \pm 0,5$ часа после введения, и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов (AUC_{0-24}), составляющую $1404,1 \pm 392,8$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей, как описано ниже. Еще более предпочтительно, если пероральное введение единичной лекарственной формы фармацевтической композиции дважды в сутки и с интервалом 12 часов через 3 дня обеспечивает максимальную концентрацию фуразидина в плазме крови в устойчивом состоянии ($C_{\max,ss}$), составляющую $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов в устойчивом состоянии ($AUC_{0-24,ss}$), составляющую $3498,1 \pm 932,2$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей, как описано ниже.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны фармакокинетические профили средних значений в плазме крови при исследовании влияния пищи из примера 5.

На фиг. 2 показаны фармакокинетические профили средних значений в моче при исследовании влияния пищи из примера 5.

На фиг. 3 показан фармакокинетический профиль средних значений в плазме крови при исследовании многократных доз из примера 6.

На фиг. 4 показан фармакокинетический профиль средних значений в моче при исследовании многократных доз из примера 6.

Примеры

Пример 1. Получение компонента с IR, компонента с MR и фармацевтической композиции

Иллюстративные компоненты с IR (IR/1 – IR/4) и компоненты с MR (MR/1 – MR/15) согласно настоящему изобретению представлены в таблицах 1 и 2 ниже.

Таблица 1. Композиции иллюстративных компонентов с IR

	Влажная грануляция				Прямое таблетирование			
	Пример IR/1		Пример IR/2		Пример IR/3		Пример IR/4	
Компонент с IR	мг	вес. %	мг	вес. %	мг	вес. %	мг	вес. %
Фуразидин	50,00	45,45	50,00	45,45	50,00	41,67	50,00	50,00
Микрокристаллическая целлюлоза, тип 102	32,44	29,49	32,45	29,50	38,00	31,67		
Сахароза							13,75	13,75
Крахмалгликолят натрия, Ultraamylopectin	5,50	5,0			4,0	3,33		
Кроскармеллоза натрия			5,50	5,00				
Поливинилпирролидон К90	0,56	0,51						
Поливинилпирролидон К30			3,85	3,5				
Кукурузный крахмал	17,20	15,64	13,90	12,64	21,20	17,66	27,50	27,50
Диоксид кремния, коллоидный, безводный	1,80	1,64	1,80	1,64	1,80	1,50	1,25	1,25
Стеариновая кислота	2,50	2,27			5,00	4,17	7,5	7,5
Стеарилфумарат натрия			2,50	2,27				
Вес компонента с немедленным высвобождением	110,00	100,00	110,00	100,00	120,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 2 (продолжение). Состав иллюстративных компонентов с MR

	Пример MR/8		Пример MR/9		Пример MR/13		Пример MR/14		Пример MR/15	
	мг/компонент с MR	вес. %/компонент с MR	мг/компонент с MR	вес. %/компонент с MR	мг/компонент с MR	вес. %/компонент с MR	мг/компонент с MR	вес. %/компонент с MR	мг/компонент с MR	вес. %/компонент с MR
Фуразидин	150,00	54,55	130,00	47,27	130,00	47,27	150,00	54,55	150,00	54,55
Лактоза, моногидрат 200	27,53	10,00	47,53	17,28	47,53	17,28	27,53	10,00	27,53	10,00
Methocel K4M Гипромеллоза, тип K4M	27,0	9,82	27,00	9,82	27,00	9,82	27,0	9,82	27,0	9,82
Повидон K30 Поливинилпирролидон 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	27,5	10,0	27,5	10,0
Кроскармеллоза натрия	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	20,50	7,46						
Метилцеллюлоза					20,50	7,46				
Коповидон							20,50	7,46	20,50	7,46
Стеарат магния	2,75	1,0	2,75	1,00	2,75	1,00	2,75	1,0	2,75	1,0
Вес компонента с модифицированным высвобождением	275,0	100	275,0	100,0	275,0	100,0	275,0	100	275,0	100

В следующих процедурах количества компонентов использовали, как определено в таблицах 1 и 2.

Получение гранулята компонента с немедленным высвобождением

Компоненты с IR, IR/1 и IR/2, получали следующим образом.

1. Взвешивание фуразидина, микрокристаллической целлюлозы 102, крахмалгликолята натрия, повидона 90, кукурузного крахмала, коллоидного безводного диоксида кремния, стеариновой кислоты (то есть фуразидина, наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, средства, способствующего скольжению, смазывающего вещества).
2. Смешивание фуразидина, микрокристаллической целлюлозы 102, крахмалгликолята натрия, части кукурузного крахмала (72 вес. %), в грануляторе с высоким усилием сдвига (то есть фуразидина, наполнителя, средства для улучшения распадаемости).
3. Получение раствора связующего средства: повидон 90, очищенная вода (то есть связующее средство, средство для обработки).
4. Влажную грануляцию с применением смеси со стадии 2 и раствора связующего средства со стадии 3 выполняют в грануляторе с высоким усилием сдвига. Время грануляции 1-3 мин. Появление влажной смеси оценивали путем выжимания массы.
5. Сортировка во влажном состоянии гранулята, полученного на стадии 4, в сортировочной машине, ИРС — сито с размером ячеек 3-6 мм.
6. Высушивание отсортированного гранулята, полученного на стадии 5, в сушилке с псевдооживленным слоем при температуре, составляющей макс. 55°C, при этом приемлемые уровни LOD находятся в диапазоне 1-3%.
7. Сортировка гранулята, полученного на стадии 6, в сортировочной машине, ИРС — сито с размером ячеек 1 мм.
8. Взвешивание остаточной части кукурузного крахмала (28 вес. %), коллоидного безводного диоксида кремния, стеариновой кислоты (то есть наполнителя, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению).

9. Смешивание гранулята, полученного на стадии 7, с частью кукурузного крахмала, коллоидным безводным диоксидом кремния (то есть наполнителем, средством, способствующим скольжению) после сортировки.

10. Смешивание отсортированного гранулята со стадии 9 со стеариновой кислотой (смазывающим веществом) в бункерном смесителе. Время смешивания 3-5 мин.

Компоненты с IR, IR/3 и IR/4, получали следующим образом.

1. Взвешивание фуразидина, микрокристаллической целлюлозы 102 или сахарозы, кукурузного крахмала, коллоидного безводного диоксида кремния, стеариновой кислоты (то есть фуразидина, наполнителя, средства для улучшения распадаемости, средства, способствующего скольжению, смазывающего вещества).

2. Смешивание всех компонентов со стадии 1, за исключением смазывающего вещества.

3. Смешивание смеси, полученной на стадии 2, со смазывающим веществом.

4. Получение таблеток в прессе для таблеток.

Получение гранулята компонента с модифицированным высвобождением

Компоненты с MR, MR/1 – MR/15, получали следующим образом.

1. Взвешивание фуразидина, моногидрата лактозы, гипромеллозы K4M, повидона 90, гидроксиэтилцеллюлозы 250L, кроскармеллозы натрия, стеарата магния или соответствующих соединений, указанных в таблице 2 (то есть фуразидина, наполнителя, средства, обеспечивающего контроль высвобождения, связующего средства, смазывающего вещества и средства для улучшения распадаемости).

2. Перемешивание фуразидина, моногидрата лактозы, гипромеллозы K4M, гидроксиэтилцеллюлозы 250L, кроскармеллозы натрия или соответствующих соединений (то есть фуразидина, наполнителя, средства, обеспечивающего контроль высвобождения, и средства для улучшения распадаемости) в грануляторе с высоким усилием сдвига.

3. Получение раствора связующего средства: повидон 90, очищенная вода, этанол (то есть связующее средство и средства для обработки).

4. Влажную грануляцию с применением смеси со стадии 2 и раствора связующего средства со стадии 3 выполняют в грануляторе с высоким усилием сдвига. Время грануляции 1-3 мин. Появление влажной смеси оценивали путем выжимания массы.

5. Сортировка во влажном состоянии гранулята, полученного на стадии 4, в сортировочной машине, ИРС — сито с размером ячеек 3-6 мм.

6. Высушивание отсортированного гранулята, полученного на стадии 5, в сушилке с псевдооживленным слоем при температуре, составляющей макс. 55°C, при этом приемлемые уровни LOD находятся в диапазоне 1-3%.

7. Смешивание отсортированного гранулята со стадии 6 со стеаратом магния (смазывающим веществом) в бункерном смесителе. Время смешивания 3-5 мин.

Получение двухслойных таблеток

Готовые смешанные грануляты прессовали в двухслойные таблетки с помощью роторной пресс-машины. В ходе процесса прессования должны выполняться следующие требования к таблеткам (таблица 3).

Таблица 3. Требования в ходе процесса прессования

Параметры таблеток	Требования
Внешний вид	круглые, двояковыпуклые, желтые, гладкие таблетки
Средняя масса слоя с модифицированным высвобождением	280 мг (266-294 мг)
Средняя масса слоя с немедленным высвобождением	110 мг (105-116 мг)
Средняя масса таблеток	390 мг (371-410 мг)
Твердость таблеток	60-130 Н
Хрупкость	Не более 1,0%

Для фармацевтической композиции IR/1+MR/1 вышеуказанные способы применяли для получения партии двухслойных таблеток с применением 46 кг гранулята компонента с

модифицированным высвобождением и 18 кг гранулята компонента с немедленным высвобождением.

Пример 2. Исследование растворения

В качестве фармацевтической композиции с пролонгированным высвобождением использовали двухслойную таблетку с композицией IR/1+MR/1 (в общем 200 мг фуразидина). Тестирование растворения выполняли с помощью следующих условий.

Аппарат:	Вращающиеся корзины, «1»
Объем среды:	1000 мл
Температура:	37,0°C ± 0,5°C
Скорость:	100 об./мин.
Время отбора образцов:	0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 часов
Среда:	фосфатный буферный раствор с pH = 6,8 с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония)

Количества лекарственного вещества, которые высвободились из тестовых таблеток, определяли с помощью HPLC. Среднее значение, рассчитанное из 6 таблеток, указано в таблице 4.

Таблица 4. Данные относительно растворения (среднее значение, рассчитанное из 6 таблеток), pH = 6,8

Фуразидин, таблетки с пролонгированным высвобождением (IR/1+MR/1), 200 мг			
Время [ч.]	Среднее значение [%]	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

В следующей таблице 5-1 показаны результаты растворения выбранных компонентов с MR при рН 6,8. В таблицах 5-2 – 5-4 показаны результаты растворения выбранных компонентов с MR при рН 4,5 или 7,4 с применением соответствующего фосфатного буферного раствора, содержащего 2,5% СТАВ, и рН = 1,2 с применением водного раствора HCl, содержащего 2,5% СТАВ. Компоненты с MR прессовали в таблетки и подвергали тесту на растворение с применением вышеуказанных условий. Моменты времени отбора образцов указаны в таблицах 5-1 – 5-4. Указано среднее значение, рассчитанное из 6 образцов.

Таблица 5-1. Данные касательно растворения для иллюстративных компонентов с MR, pH = 6,8

	MR/9			MR/8			MR/1			MR/3			MR/2			MR/5					
[ч.]	Среднее	SD	RSD	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	Среднее	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	0,66	4,41	46,74	2,70	16,11
12	67,71	4,82	7,11	58,23	7,26	12,48	8	67,49	3,64	5,39	12	50,88	6,44	12,66	8	59,00	0,56	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	0,73	2,96	74,66	1,30	3,99
24	96,64	2,84	2,93	93,45	4,32	4,63	13	101,00	3,01	2,98					13	98,76	0,58	3,92	82,90	1,47	4,09
							14	101,93	2,98	2,93					14	101,93	0,86	2,60	88,61	1,07	2,76
															18				93,42	3,35	6,78
															22				99,74	1,22	2,26
															24				101,02	0,76	1,35

Таблица 5-2. Данные касательно растворения для иллюстративных компонентов с MR, pH = 4,5

	MR/9			MR/8			MR/1			MR/3			MR/2			MR/5					
[ч.]	Среднее [%]	SD	RSD	Среднее [%]	SD	RSD	[ч.]	Среднее [%]	SD	RSD	[ч.]	Среднее [%]	SD	RSD	[ч.]	Среднее [%]	SD	RSD	Среднее [%]	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	

Таблица 5-3. Данные касательно растворения для иллюстративных компонентов с MR, pH = 7,4

	MR/9			MR/8			MR/1			MR/3			MR/2			MR/5					
[ч.]	Среднее	SD	RSD	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	Среднее	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
															22						
															24						

Таблица 5-4. Данные касательно растворения для иллюстративных компонентов с MR, pH = 1,2

	MR/9			MR/8				MR/1				MR/3				MR/2				MR/5		
[ч.]	Среднее	SD	RSD	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	SD	RSD	[ч.]	Среднее	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	5,87	
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	5,77	
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	3,16	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	

Пример 3. Тест на набухание — анализ текстуры матрицы с MR

В примере 3 исследовали свойства набухания компонента с MR, имеющего матрицу из полимера, который не зависит от pH, и растворение фуразидина из компонента с MR. Для теста на набухание образцы получали следующим образом. Время и условия теста регулировали, чтобы достичь полного растворения слоя с IR и имитировать характеристики набухания компонента с MR через 2 часа среднего времени удержания тестовой таблетки в желудке после приема пищи.

Получение образца. Таблетки, имеющие состав, указанный в таблицах 6-1 – 6-4 ниже, получали, как описано выше в примере 1. Таблетки ($n = 5$) помещали в химический стакан, заполненный 30-35 мл фосфатного буферного раствора с pH = 4,5, 6,8 или 7,4 и 0,1 M HCl с pH = 1,2 соответственно. Химический стакан помещали в покачивающуюся нагретую баню при температуре 37°C. Таблетки инкубировали в течение 2 часов.

Образцы, которые набухали, тестировали с помощью обычного анализатора текстуры. Перед тестированием датчик анализатора текстуры калибровали относительно тестовой платформы (то есть холостой плиты).

После того, как компонент с IR (в случае присутствия) таблетки полностью растворялся (завершение через 2 ч. инкубации), набухший компонент с MR (то есть компонент с MR находится в набухом состоянии) таблеток переносили из химического стакана на предметное стекло и тестировали отдельно.

Для анализа данных представляющие интерес значения для образца получали с помощью макроса, включенного в программное обеспечение анализатора текстуры TA.XTplus. Макрос количественно определяет измеренную толщину геля. В среднем вычисляли данные 5 таблеток. Результаты сведены в таблице 6, где показаны толщина компонента с MR перед набуханием, диапазон значений толщины отдельных результатов после набухания, средняя толщина после набухания и отношение набухания (толщина до набухания/толщина в набухом состоянии).

Применяли следующие настройки.

Прибор/программное обеспечение: Анализатор текстуры TA.XTplus (Stable Micro Systems Ltd)/Exponent

Дополнительный прибор: Датчик веса — 5 кг

Цилиндрический датчик

Настройки ТА: Режим: Измерение расстояния во время прессования

Скорость перед тестированием: 1,0 мм/с

Скорость во время тестирования: 0,1 мм/с

Скорость после тестирования: 5,0 мм/с

Целевой режим: Сила

Таблица 6-1. Толщина начального и набухшего компонента с MR и отношение набухания компонента с MR через 2 ч. инкубации в фосфатном буфере, pH = 4,5

Состав таблетки (содержание фуразидина)	Полимер, который не зависит от pH	Толщина перед набуханием [мм]	Диапазон значений толщины после набухания [мм]	Средняя толщина после набухания [мм]	Отношение набухания
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 6,2%	3,6	4,7-5,7	5,3	1,45
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 8,2%	3,6	4,9-6,2	5,4	1,5
IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,6	4,3-5,3	4,9	1,6
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,7	5,1-5,7	5,5	1,48
MR/3 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксипропилцеллюлоза,	3,8	4,4-4,8	4,6	1,2

	Klucel LF				
MR/4 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M31F	3,75	5,8-6,1	6,0	1,6
MR/2 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M ксантановая камедь, Xantural 75	3,7	5,8-7,0	6,6	1,78
MR/6 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M31F	3,9	4,9-5,7	5,3	1,35
MR/5 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M, ксантановая камедь, Xantural 75	3,66	3,8-4,3	4,1	1,12
MR/10 (150 мг)	Метилцеллюлоза	3,62	4,8-5,7	5,31	1,47
MR/11 (150 мг)	Коповидон	3,70	5,2-5,8	5,51	1,49
MR/12 (150 мг)	Метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M	3,61	4,6-5,6	5,28	1,46

Таблица 6-2. Толщина начального и набухшего компонента с MR и отношение набухания компонента с MR через 2 ч. инкубации в водном растворе HCl, pH = 1,2

Состав таблетки (содержание фуразидина)	Полимер, который не зависит от pH	Толщина перед набуханием [мм]	Средняя толщина после набухания [мм]	Отношение набухания
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 6,2%	3,96	5,46	1,38
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 8,2%	3,35	5,13	1,53
IR/1+MR/8	Гидроксипропилметилцеллюлоза,	3,71	5,00	1,35

(50 мг + 150 мг)	Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000			
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,77	5,83	1,54
MR/3 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксипропилцеллюлоза, Klucel LF	3,99	4,46	1,12
MR/4 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M31F	3,53	6,36	1,80
MR/2 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M ксантановая камедь, Xantural 75	3,92	6,34	1,62
MR/6 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M31F	3,78	5,67	1,50
MR/5 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M, ксантановая камедь, Xantural 75	3,70	3,90	1,05
MR/10 (150 мг)	Метилцеллюлоза	3,69	5,42	1,47
MR/11 (150 мг)	Коповидон	3,85	5,62	1,46
MR/12 (150 мг)	Метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M	3,57	5,39	1,51

Таблица 6-3. Толщина начального и набухшего компонента с MR и отношение набухания компонента с MR через 2 ч. инкубации в фосфатном буфере, pH = 6,8

Состав таблетки (содержание фуразидина)	Полимер, который не зависит от pH	Толщина перед набуханием [мм]	Средняя толщина после набухания [мм]	Отношение набухания
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 6,2%	3,82	5,51	1,44
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 8,2%	3,74	5,94	1,59

IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,85	4,46	1,16
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,33	5,89	1,77
MR/3 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксипропилцеллюлоза, Klucel LF	4,07	4,46	1,10
MR/4 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M31F	3,98	5,70	1,43
MR/2 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M ксантановая камедь, Xantural 75	3,59	6,47	1,80
MR/6 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M31F	4,29	4,82	1,12
MR/5 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M, ксантановая камедь, Xantural 75	3,55	4,18	1,18
MR/10 (150 мг)	Метилцеллюлоза	3,51	5,58	1,59
MR/11 (150 мг)	Коповидон	3,92	5,34	1,36
MR/12 (150 мг)	Метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M	3,75	5,60	1,49

Таблица 6-4. Толщина начального и набухшего компонента с MR и отношение набухания компонента с MR через 2 ч. инкубации в фосфатном буфере, pH = 7,4

Состав таблетки (содержание фуразидина)	Полимер, который не зависит от pH	Толщина перед набуханием [мм]	Средняя толщина после набухания [мм]	Отношение набухания
IR/1+MR/7 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol 6,2%	3,96	5,83	1,47
IR/1+MR/1 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксиэтилцеллюлоза, Natrosol	3,85	5,83	1,51

	8,2%			
IR/1+MR/8 (50 мг + 150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,31	5,10	1,54
IR/1+MR/9 (50 мг + 130 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза Methocel K4M поли(этиленоксид), Polyox 7000000	3,81	5,12	1,34
MR/3 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M гидроксипропилцеллюлоза, Klucel LF	4,03	4,51	1,12
MR/4 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M3 1F	3,64	6,54	1,80
MR/2 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M ксантановая камедь, Xantural 75	3,52	6,27	1,78
MR/6 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M карбоксиметилцеллюлоза натрия, Blanose 7M3 1F	3,98	5,83	1,47
MR/5 (150 мг)	Гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K15M, ксантановая камедь, Xantural 75	3,62	4,51	1,24
MR/10 (150 мг)	Метилцеллюлоза	3,48	5,52	1,59
MR/11 (150 мг)	Коповидон	3,89	5,34	1,38
MR/12 (150 мг)	Метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, Methocel K4M	3,86	5,60	1,45

Величина растворимости фуразидина была определена согласно тесту на растворимость в примере 2. Средние значения для нескольких таблеток указаны в таблице 7.

Таблица 7. Величина растворимости фуразидина через 2 ч. при условиях примера 2

Состав таблетки	Растворимость фуразидина, среднее [%], через 2 ч., pH = 6,8	Растворимость фуразидина, среднее [%], через 2 ч., pH = 4,5	Растворимость фуразидина, среднее [%], через 2 ч., pH = 7,4	Растворимость фуразидина, среднее [%], через 2 ч., 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

Было обнаружено, что толщина набухшего компонента с MR коррелировала с профилем растворимости таблеток, которые состояли из компонента с IR и компонента с MR, а также с профилем растворимости компонента с MR отдельно.

Момент времени 2 ч. был выбран в качестве репрезентативного для корреляции и ссылки для прогнозирования необходимого профиля полного растворения. Значения растворимости в репрезентативный момент времени 2 ч. продемонстрировали высвобождение фуразидина на уровне приблизительно 20-30 вес. % (диапазон 10-35 вес. % является приемлемым для композиции с пролонгированным высвобождением) для двухслойных таблеток, которые состояли из компонента с IR и компонента с MR, и высвобождение фуразидина на уровне приблизительно 7 вес. % (диапазон 5-15 вес. % рассматривался в качестве приемлемого) для компонента с MR MR/3 при тестировании отдельно. Было обнаружено, что результаты соотносятся с ожидаемыми уровнями высвобожденного фуразидина относительно времени для обеспечения соответствующих значений PK in vivo.

Пример 4. Исследования стабильности

Лекарственные средства должны отвечать требованиям химической чистоты сразу после получения (отвечать лимитам, указанным в спецификации относительно высвобождения лекарственного продукта) и на протяжении периода, установленного соответствующими нормами, в течение времени и при условиях хранения (отвечать лимитам, указанным в спецификации относительно срока хранения лекарственного продукта). Исследования стабильности проводили согласно нормам CPMP/ICH/2736/99-ICH Q1A (R2) «Тестирование стабильности новых лекарственных

веществ и продуктов». Основной примесью фуразидина является ACRO, то есть (2E)-3-(5-нитро-2-фурило)акриральдегид.

Готовую композицию упаковывали в блистеры, SBC 180/алюминиевая фольга, и хранили при долгосрочных (25°C/60% RH), промежуточных (30°C/65% RH) и ускоренных (40°C/75% RH) условиях. Уровень примесей и содержание активного вещества определяли с помощью HPLC согласно методу, раскрытому в Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 129 (2016), 433-440. Результаты представлены в таблицах 8, 9 и 10.

Таблица 8. Стабильность при долгосрочных условиях (25°C, 60% RH)

Параметр	Фуразидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 200 мг (IR/1+MR/1)					
	Требования ¹	начало	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Хроматографическая чистота:						
- примесь ACRO	не более 0,1%	н. д.	н. д.	0,06%	н. д.	н. д.
- одна неопределенная примесь	каждая не более 0,2%	0,05%	<0,05%	<0,05%	0,03%	0,03%
- все примеси	не более 1,0%	0,10%	<0,05%	0,08%	0,03%	0,03%
Содержание активного вещества в одной таблетке:	200,0 мг ± 5% (190,0-210,0 мг)	198,9 мг	202,0 мг	199,7 мг	203,6 мг	204,2 мг
Растворение:						
- 1 час	10-30%	22%	24%	20%	23%	23%
- 6 часов	40-65%	48%	56%	58%	48%	56%
- 14 часов	более 80%	92%	97%	103%	96%	97%

¹Требования к параметрам, которые тестировали на протяжении исследования стабильности, были установлены согласно нормам CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A) и CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

Таблица 9. Стабильность при промежуточных условиях (30°C, 65% RH)

Параметр	Фуразидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 200 мг (IR/1+MR/1)					
	Требования ¹	начало	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Хроматографическая чистота:						
- примесь ACRO	не более 0,1%	н. д.	н. д.	0,06%	н. д.	н. д.

- одна неопределенная примесь	каждая не более 0,2%	0,05%	<0,05%	<0,05%	0,03%	0,03%
- все примеси	не более 1,0%	0,10%	<0,05%	0,08%	0,03%	0,03%
Содержание активного вещества в одной таблетке:	200,0 мг ± 5% (190,0-210,0 мг)	198,9 мг	200,3 мг	200,8 мг	206,6 мг	203,9 мг
Растворение:						
- 1 час	10-30%	22%	19%	20%	23%	25%
- 6 часов	40-65%	48%	48%	55%	49%	52%
- 14 часов	более 80%	92%	93%	98%	97%	97%

¹Требования к параметрам, которые тестировали на протяжении исследования стабильности, были установлены согласно нормам СРМР/ICH/367/96 (ICH Q6A) и СРМР/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

Таблица 10. Стабильность при повышенных условиях (40°C, 75% RH)

Параметр	Фуразидин, таблетки с пролонгированным высвобождением, 200 мг (IR/1+MR/1)			
	Требования ¹	начало	3 месяца	6 месяцев
Хроматографическая чистота:				
- примесь ACRO	не более 0,1%	н. д.	н. д.	0,04%
- одна неопределенная примесь	каждая не более 0,2%	0,05%	<0,05%	<0,05%
- все примеси	не более 1,0%	0,10%	<0,05%	0,05%
Содержание активного вещества в одной таблетке:	200,0 мг ± 5% (190,0-210,0 мг)	198,9 мг	203,0 мг	204,6 мг
Растворение:				
- 1 час	10-30%	22%	24%	20%
- 6 часов	40-65%	48%	51%	48%
- 14 часов	более 80%	92%	95%	95%

¹Требования к параметрам, которые тестировали на протяжении исследования стабильности, были установлены согласно нормам СРМР/ICH/367/96 (ICH Q6A) и СРМР/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

Пример 5. Базовое клиническое исследование фазы I относительно влияния пищи *FUR-PK-03-19 (755/19)*

Название исследования: рандомизированное, открытое, трехпериодное, перекрестное, фармакокинетическое исследование влияния пищи, в котором сравнивается биодоступность фуразидина, таблетки с пролонгированным высвобождением, 200 мг,

имеющие состав IR/1+MR/1, согласно примеру 1 у здоровых субъектов при различных условиях приема пищи.

Цель исследования: главной целью исследования была оценка фармакокинетических свойств и сравнение биодоступности тестового продукта у здоровых добровольцев при различных условиях приема пищи.

Проведение исследования. В этом исследовании биодоступности фармакокинетический профиль проверяли для тестового состава (двухслойная таблетка с пролонгированным высвобождением, IR/1+MR/1), который имеет дозировку, составляющую 200 мг фуразидина. Исследование биодоступности проводили при различных условиях приема пищи (после приема пищи с высоким содержанием белков или после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров) и натощак у 30 здоровых субъектов. В день дозирования субъекты принимали рандомизированно после голодания на протяжении ночи однократную дозу состава с модифицированным высвобождением, которую вводили натощак (условия натощак, лечение А), или после приема пищи с высоким содержанием белков (лечение В), или после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров (лечение С), каждый раз с 240 мл воды. Для каждого субъекта было 3 периода дозирования, отделенные периодом вымывания, который составлял 7 дней. Образцы крови и мочи собирали на протяжении 24 часов (20 образцов крови и 9 образцов мочи). Результаты показаны в таблицах 11-13 и на фиг. 1 для анализов плазмы крови и в таблицах 14-16 и на фиг. 2 для анализов мочи.

Фармакокинетические данные для плазмы крови и мочи статистически анализировали у 29 субъектов. После однократного перорального введения фуразидина, состава с пролонгированным высвобождением, 200 мг, здоровым добровольцам пиковые концентрации в плазме крови достигались через 2 часа (медианное) после введения при рекомендованных условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков). C_{max} и AUC_{0-24} достигали $353,1 \pm 122,5$ нг/мл и $1404,1 \pm 392,8$ нг•ч./мл соответственно. Значения концентрации фуразидина в плазме крови продемонстрировали средний конечный период полувыведения, составляющий 1,0 часа у здоровых субъектов. Средние значения концентрации фуразидина в моче при рекомендованных условиях приема пищи достигали $9971,867 \pm 3145,830$ мкг для Ae_{0-4} и $1933,965 \pm 841,315$ мкг/ч. для R_{max} . Пиковые концентрации в моче достигались через 5 часов.

Общее влияние (AUC) повышается приблизительно в 2-2,5 раза после пищи с высоким содержанием белков и после высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров соответственно по сравнению с состоянием натощак, в то же время C_{\max} повышалась в меньшей степени. Влияние после высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров повышается на приблизительно 25% по сравнению с влиянием после пищи с высоким содержанием белков. Наибольшее различие во влиянии после приема пищи относительно состояния натощак наблюдалось через 6 часов ($AUC_{(6-24)}$), что предусматривает различие в форме профиля, что является следствием намного большего увеличения влияния в более позднее время после дозирования. Высококалорийная пища с высоким содержанием жиров повышает влияние с 6 до 24 часов приблизительно в 5,6 раза. Совместное введение состава с модифицированным высвобождением с пищей с высоким содержанием белков повышает общие уровни в плазме крови и мочи таким же образом, как наблюдали для продукта с немедленным высвобождением (таблетки Fugaginum Adamed 50 мг). Как представляется, большие значения влияния, наблюдаемые после высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, не имеют отношения к сбрасыванию дозы. Сбрасывание дозы, связанное с неудачным составом, будет приводить к большим значениям C_{\max} и влияния в первые четыре часа кривых концентрации в плазме крови. Отличия в форме профилей между приемом пищи с высоким содержанием жиров и пищи с высоким содержанием белков наблюдаются лишь в подгруппе добровольцев из-за пиков, которые возникают через 6 часов после дозирования, но не представляется, что это связанная с составом проблема, из-за временных расхождений.

Результаты относительно безопасности. Семь (7) субъектов имели в целом два (2) легких и семь (7) умеренных нежелательных явлений (AE). В целом два нежелательных явления рассматривались как связанные с пероральным введением тестового продукта после условий натощак (лечение А), то есть один эпизод легкой тошноты (и рвоты) и один эпизод умеренного пироза (изжоги). Ни одно нежелательное явление не рассматривалось как связанное с пероральным введением тестового продукта при условии приема пищи, завтрака с высоким содержанием белка (лечение В). Одно (1) нежелательное явление рассматривалось как связанное с пероральным введением тестового продукта при условиях приема пищи, высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (лечение С), то есть один эпизод умеренной тошноты (и

рвоты). Никаких серьезных нежелательных явлений (SAE) не возникало на протяжении исследования.

Таблица 11. Фармакокинетические параметры фуразидина в плазме крови — условия пищи с высоким содержанием белка по сравнению с условиями натощак

Лечение	AUC _{0-t} (нг·ч./мл)	AUC _{0-∞} (нг·ч./мл)	AUC _{0-6 ч.} (нг·ч./мл)	AUC _{6 ч.-t} (нг·ч./мл)	AUC _{0-12 ч.} (нг·ч./мл)	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (ч.)	t _{1/2} (ч.)
^a Натощак	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 Высокое содержание белка	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 Отношение высокого содержания белка по сравнению с условиями натощак (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)	-	-
^c CVres Высокое содержание белка по сравнению с условиями натощак (%)	27,0	26,7	22,9	116,9	27,0	25,0	-	-

- AUC_{0-t} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени, которая рассчитана от точки отсчета до последней концентрации в плазме крови, которую можно измерить
- AUC_{0-∞} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до бесконечности
- AUC_{0-6 ч.} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до 6 часов
- AUC_{6 ч.-t} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от времени 6 часов до последней концентрации в плазме крови, которую можно измерить
- AUC₀₋₁₂ площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до 12 часов
- C_{max} максимальная концентрация в плазме крови
- t_{max} время до достижения максимальной концентрации
- t_{1/2} время полувыведения
- a среднее арифметическое значение ± SD
- b трансформированные согласно ln значения
- c среднее, диапазон

Таблица 12. Фармакокинетические параметры фуразидина в плазме крови — условия высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров по сравнению с условиями натошак

Лечение	AUC(0-t) (нг·ч./мл)	AUC(0-∞) (нг·ч./мл)	AUC _(0-6 ч.) (нг·ч./мл)	AUC _(6 ч.-t) (нг·ч./мл)	AUC _(0-12 ч.) (нг·ч./мл)	C _{max} (нг/мл)	^c t _{max} (ч.)	t _{1/2} (ч.)
^a Натошак	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 (0,85-5,0)	1,1 ± 0,5
^a Высокая калорийность/высокое содержание жиров	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 Отношение высокой калорийности/высокого содержания жиров по сравнению с условиями натошак (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 Высокая калорийность/высокое содержание жиров по сравнению с условиями натошак (%)	27,8	27,5	32,6	27,3	27,3	29,7	-	-

AUC_{0-t} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени, которая рассчитана от точки отсчета до последней концентрации в плазме крови, которую можно измерить

AUC_{0-∞} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до бесконечности

AUC_{0-6 ч.} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до 6 часов

$AUC_{6\text{ ч.-}t}$	площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от времени 6 часов до последней концентрации в плазме крови, которую можно измерить
AUC_{0-12}	площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до 12 часов
C_{\max}	максимальная концентрация в плазме крови
t_{\max}	время до достижения максимальной концентрации
$t_{1/2}$	время полувыведения
a	среднее арифметическое значение \pm SD
b	трансформированные согласно \ln значения
c	среднее, диапазон

Таблица 13. Фармакокинетические параметры фуразидина в плазме крови — условия высокого содержания белка по сравнению с условиями высокой калорийности/высокого содержания жиров

Лечение	$AUC_{(0-t)}$ (нг·ч./мл)	$AUC_{(0-\infty)}$ (нг·ч./мл)	$AUC_{(0-6\text{ ч.})}$ (нг·ч./мл)	$AUC_{(6\text{ ч.-}t)}$ (нг·ч./мл)	$AUC_{(0-12\text{ ч.})}$ (нг·ч./мл)	C_{\max} (нг/мл)	t_{\max} (ч.)	$t_{1/2}$ (ч.)
^aВысокое содержание белка	1404,1 \pm 392,8	1415,1 \pm 388,8	1168,5 \pm 338,6	235,6 \pm 68,2	1405,8 \pm 391,5	353,1 \pm 22,5	2,0 (0,8-6,0)	1,0 \pm 0,5
^aВысокая калорийность/высокое содержание жиров	1885,0 \pm 578,1	1869,6 \pm 574,6	1374,1 \pm 498,6	510,9 \pm 103,1	1861,7 \pm 561,2	433,3 \pm 47,0	2,0 (1,0-12,0)	0,9 \pm 0,2
^bОтношение высокого содержания белка по сравнению с высокой калорийностью/в	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)	-	-

Высоким содержанием жиров (90% CL)								
CVres Высокое содержание белка по сравнению с высокой калорийностью/высоким содержанием жиров (%)	18,7	17,9	25,1	76,6	17,8	22,1	-	-

AUC_{0-t} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени, которая рассчитана от точки отсчета до последней концентрации в плазме крови, которую можно измерить

AUC_{0-∞} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до бесконечности

AUC_{0-6 ч.} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до 6 часов

AUC_{6 ч.-t} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от времени 6 часов до последней концентрации в плазме крови, которую можно измерить

AUC₀₋₁₂ площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени от точки отсчета до 12 часов

C_{max} максимальная концентрация в плазме крови

t_{max} время до достижения максимальной концентрации

t_{1/2} время полувыведения

a среднее арифметическое значение ± SD

b трансформированные согласно ln значения

c среднее, диапазон

На фиг. 1 показаны фармакокинетические профили средних значений (N = 29) в плазме крови при условиях натошак (лечение А), при условиях приема пищи — завтрак с высоким содержанием белков (лечение В) и при условиях приема пищи — высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (лечение С).

Таблица 14. Фармакокинетические параметры фуразидина в моче — условия пищи с высоким содержанием белка по сравнению с условиями натошак

Лечение	AURC _(0-t)	AURC _(0-∞)	Ae _(0-t) (мкг)	Rmax	^c t _{max}	t _{1/2} (ч.)
---------	-----------------------	-----------------------	---------------------------	------	-------------------------------	-----------------------

	(мкг)	(мкг)		(мкг/ч.)	(ч.)	
^a Натошак	5653,5 ± 3649,3	6519,2 ± 4484,2	5786,3 ± 3421,2	1399,7 ± 674,1	2,7 (2,0-7,0)	2,6 ± 3,5
^a Высокое содержание белка	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
^b Отношение высокого содержания белка по сравнению с условиями натошак (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 Высокое содержание белка по сравнению с условиями натошак (%)	47,5	59,6	45,8	41,0	-	-

AURC_(0-t) площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени до последней скорости выделения, которую можно измерить

AURC_(0-∞) площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени, экстраполированная до бесконечности, на основе последней наблюдаемой скорости выделения

Ae_{0-t} количество неизменного лекарственного средства, которое выделилось в мочу, рассчитанное как площадь под кривой скорости выделения с мочой от точки отсчета до последней скорости, которую можно измерить

R_{max} максимальная наблюдаемая скорость выделения лекарственного средства

t_{max} время максимальной скорости выделения с мочой

t_{1/2} время полувыведения

a среднее арифметическое значение ± SD

b трансформированные согласно ln значения

c среднее, диапазон

Таблица 15. Фармакокинетические параметры фуразидина в моче — условия высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров по сравнению с условиями натошак

Лечение	AURC _(0-t) (мкг)	AURC _(0-∞) (мкг)	Ae _(0-t) (мкг)	R _{max} (мкг/ч.)	$c_{t_{max}}$ (ч.)	t _{1/2} (ч.)
Натошак	5653,5 ± 3649,3	6519,2 ± 4484,2	5786,3 ± 3421,2	1399,7 ± 674,1	2,7 (2,0 - 7,0)	2,6 ± 3,5
Высокая калорийность/высокое содержание жиров	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
Отношение высокой калорийности/высокого содержания жиров по сравнению с условиями натошак (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 Высокая калорийность/высокое содержание жиров по сравнению с условиями натошак (%)	35,3	62,4	32,8	30,2	-	-

AURC_(0-t) площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени до последней скорости выделения, которую можно измерить

AURC_(0-∞) площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени, экстраполированная до бесконечности, на основе последней наблюдаемой скорости выделения

Ae_{0-t} количество неизменного лекарственного средства, которое выделилось в мочу, рассчитанное как площадь под кривой скорости выделения с мочой от точки отсчета до последней скорости, которую можно измерить

R_{max} максимальная наблюдаемая скорость выделения лекарственного средства

t_{max} время максимальной скорости выделения с мочой

t_{1/2} время полувыведения

a среднее арифметическое значение ± SD

b трансформированные согласно ln значения

c среднее, диапазон

Таблица 16. Фармакокинетические параметры фуразидина в моче — условия высокого содержания белка по сравнению с условиями высокой калорийности/высокого содержания жиров

Лечение	AURC _(0-t) (мкг)	AURC _(0-∞) (мкг)	Ae _(0-t) (мкг)	R _{max} (мкг/ч.)	c _{t_{max}} (ч.)	t _{1/2} (ч.)
Высокое содержание белка	9858,8 ± 31 21,1	9579,0 ± 34 60,9	9971,9 ± 3145 ,8	1934,0 ± 841, 3	4,6 (2,2- 10,0)	1,6 ± 0, 9
Высокая калорийность/высокое содержание жиров	13126,5 ± 5 026,2	16959,3 ± 1 2255,5	13791,1 ± 544 5,0	2197,4 ± 858, 4	2,9 (2,0- 13,8)	3,06 ± 5 ,03
Отношение высокого содержания белка по сравнению с высокой калорийностью/высоким содержанием жиров (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)	-	-
CV _{res} Высокое содержание белка по сравнению с высокой калорийностью/высоким содержанием жиров (%)	33,6	38,8	34,0	33,8	-	-

AURC_(0-t) площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени до последней скорости выделения, которую можно измерить

AURC_(0-∞) площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени, экстраполированная до бесконечности, на основе последней наблюдаемой скорости выделения

Ae_{0-t} количество неизменного лекарственного средства, которое выделилось в мочу, рассчитанное как площадь под кривой скорости выделения с мочой от точки отсчета до последней скорости, которую можно измерить

R_{max} максимальная наблюдаемая скорость выделения лекарственного средства

t_{max} время максимальной скорости выделения с мочой

t_{1/2} время полувыведения

a среднее арифметическое значение ± SD

b трансформированные согласно ln значения

c среднее, диапазон

На фиг. 2 показаны фармакокинетические профили средних значений ($N = 29$) в моче при условиях натошак (лечение А), при условиях приема пищи — завтрак с высоким содержанием белков (лечение В) и при условиях приема пищи — высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (лечение С).

Выводы

- Обнаружили, что биодоступность в 1,9 раза выше после приема пищи с высоким содержанием белков и в 2,5 раза выше после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, чем при условиях натошак (то есть биодоступность после приема пищи с высоким содержанием белков составляет приблизительно на 25% меньше, чем после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров).
- Обнаружили, что пиковая концентрация в плазме крови в 1,4 раза выше после приема пищи с высоким содержанием белков и в 1,7 раза выше после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, чем при условиях натошак (то есть пиковая концентрация в плазме крови после приема пищи с высоким содержанием белков приблизительно на 19% меньше, чем после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров).
- Обнаружили, что выделенное количество неизменного лекарственного средства в 1,9 раза выше после приема пищи с высоким содержанием белков и в 2,5 раза выше после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, чем при условиях натошак (то есть выделенное количество неизменного лекарственного средства после приема пищи с высоким содержанием белков приблизительно на 25% меньше, чем после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров).
- Обнаружили, что скорость выделения с мочой в 1,4 раза выше после приема пищи с высоким содержанием белков и в 1,6 раза выше после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров, чем при условиях натошак (то есть скорость выделения с мочой после приема пищи с высоким содержанием белков приблизительно на 13% меньше, чем после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров).
- 90% доверительные интервалы для отношений приема пищи 1*/натошак, приема пищи 2*/натошак и приема пищи 1*/приема пищи 2* для LSM на основе трансформированных согласно \ln данных $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} не были выявлены в

эквивалентных границах 80,00-125,00%. Таким образом, подтвердили значительный эффект пищи.

- В целом 25% повышение влияния после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров нельзя перенести на другой профиль безопасности, если только лекарственное средство не имеет узкого терапевтического индекса, который не наблюдается для общеизвестного лекарственного вещества — фуразидина.

- Фуразидин, который вводят перорально, следует принимать во время или после приема пищи, поскольку это повышает его биодоступность, несмотря на состав или механизмы высвобождения лекарственного средства (MR или IR). Различие в значениях концентрации после приема пищи с высоким содержанием белков и после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров является статистически значимым.

Пример 6. Базовое исследование с применением многократных доз *FUR-PK-04-19* (759/19)

Название исследования: рандомизированное, открытое, двухпериодное, с многократными дозами, перекрестное, базовое фармакокинетическое исследование, в котором сравнивается биодоступность фуразидина, таблетки с пролонгированным высвобождением, 200 мг, с составом IR/1+MR/1 согласно примеру 1 и Furaginum Adamed, 50 мг, таблетки, у здоровых субъектов – мужчин и женщин – при условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков).

Цель исследования: главной целью исследования была оценка фармакокинетических свойств и сравнение биодоступности фуразидина после введения многократных доз тестового продукта относительно сравнительного продукта у здоровых добровольцев — мужчин и женщин — при условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков).

Проведение исследования. Тридцать (30) субъектов были включены в исследование. Период полувыведения фуразидина с пролонгированным высвобождением составляет приблизительно 1 час. Период полувыведения, указанный в литературе для фуразидина с немедленным высвобождением, составляет не более 7 часов. В плазме крови состояния равновесия могут быть достигнуты на протяжении 1-2 дней в случае

дозирования дважды в сутки 200 мг таблеток фуразидина с пролонгированным высвобождением по настоящему изобретению и дозирования трижды в сутки 100 мг таблеток фуразидина с немедленным высвобождением, соответственно, чтобы показать, что состояние равновесия было достигнуто, когда пять (5) доз фуразидина, таблетка с пролонгированным высвобождением, 200 мг, по настоящему изобретению и семь (7) доз Furaginum Adamed, 50 мг, таблетки, вводили перорально в день 1 – день 3. Дозирование в день 3 продолжали до в целом 6 доз таблеток с пролонгированным высвобождением и в целом 9 доз таблеток с немедленным высвобождением для сравнения общего влияния после введения многократных доз.

Многократные пероральные дозы тестового продукта (6 доз) вводили перорально с 240 мл воды при условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков). Пероральное введение одной таблетки проводили дважды в сутки (с интервалом 12 часов). Общая доза в сутки составляла 400 мг фуразидина. Дозирование на протяжении 3 последовательных дней (в день 1, день 2 и день 3 дважды в сутки). Многократную пероральную дозу сравнительного продукта (9 доз) вводили перорально с 240 мл воды при условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков).

Пероральное введение двух таблеток проводили в одно и то же время (2×50 мг) трижды в сутки (с интервалом 8 часов). Общая доза в сутки составляла 300 мг фуразидина. Дозирование на протяжении 3 последовательных дней (в день 1, день 2 и день 3 трижды в сутки).

Период вымывания составлял по меньшей мере 7 дней между последней дозой в периоде 1 и первой дозой в периоде 2. Образцы крови собирали на протяжении 76-часового периода после первого введения IMP для получения характеристик продуктов — абсорбции и выведения. Образцы мочи собирали на протяжении 24 часов после первой дозы в день 1 – день 2 и на протяжении 28 часов после первой дозы в день 3 – день 4.

Двадцать девять (29) субъектов завершили исследование, и данные использовали для статистического анализа. Фармакокинетические параметры рассчитывали на основе значений концентрации в плазме крови и мочи, определенных по валидированному методу HPLC/MS/MS для фуразидина согласно методу, раскрытому в *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 129 (2016), 433-440. Фармакокинетические

параметры тестового и сравнительного продуктов сравнивали. 90% доверительные интервалы для отношений тестового и сравнительного продуктов оценивали для следующих фармакокинетических параметров, которые рассматривались как первичные для оценки биодоступности.

Показатели PK доз в день 1: AUC_{0-24} , C_{max} и $AURC_{0-24}$.

Показатели PK доз в день 3: $AUC_{0-24,ss}$ (для отображения безопасности) и $AURC_{0-24, \text{день 3}}$ (для отображения эффективности).

Обеспечивали профили концентрации относительно времени для значений концентрации $C_{\text{весь период}}$ для оценки достижения состояния равновесия. Высокую вариабельность $C_{\text{весь период}}$ наблюдали обычно для очень низких уровней концентрации в плазме крови в моменты времени за пределами 5-кратного периода полувыведения в плазме крови. Это не является неожиданным, поскольку период полувыведения составляет приблизительно 1 час, и, значит, за 12-часовой интервал выводится более 95% абсорбированной дозы. Фактически большая часть субъектов показала уровни $C_{\text{весь период}}$ ниже границы определения. Таким образом, состояние равновесия на основе подобных уровней $C_{\text{весь период}}$ не может установиться, поскольку фармакокинетика продукта при 12-часовом интервале дозирования по сути представляла собой повторяемые однократные дозы.

Согласно протоколу исследования $AUC_{0-24 \text{ ч.}}$, C_{max} и $AURC_{0-24 \text{ ч.}}$ в день 1 и $AUC_{0-24 \text{ ч., ss}}$ и $AURC_{0-24 \text{ ч., день 3}}$ в день 3 для фуразидина использовали для оценки эквивалентности между обоими тестовыми составами. Результаты подтверждают, что 90% доверительные интервалы для отношений тестового к сравнительному продукту геометрических наименьших квадратов означают, что вышеуказанные параметры PK не были в приемлемом диапазоне биоэквивалентности 80,00% – 125,00%.

Результаты дополнительно подтвердили, что влияние на тестовый состав было выше относительно степени и интенсивности, чем влияние на сравнительный состав как в плазме крови, так и в моче.

Результаты относительно безопасности. Семь (7) субъектов имели в целом шестнадцать (16) умеренных нежелательных явлений (AE). В целом четыре (4) нежелательных явления рассматривались как связанные с пероральным введением

тестового продукта (то есть эпизоды умеренной головной боли) и шесть (6) нежелательных явлений (то есть также эпизоды умеренной головной боли) рассматривались как связанные с пероральным введением сравнительного продукта.

Таблица 17. Фармакокинетические параметры фуразидина в плазме крови после введения однократной дозы (день 1)

Лечение	AUC _{0-24 ч.} (нг·ч./мл)	C _{max} (нг/мл)	^c t _{max} (ч.)	t _{1/2} (ч.)
^a Тестовое	3614,6 ± 1132,1	562,7 ± 188,1	3,00 (1,50-6,00)	0,96 ± 0,26
^a Сравнительное	2760,5 ± 791,5	342,0 ± 96,8	2,00 (1,00-5,00)	1,05 ± 0,80
^b Отношение (90% CL)	1,30 (1,16-1,45)	1,63 (1,40-1,89)	"	-
Intra CV	25,59	34,30	-	-

AUC_{0-24 ч.} площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени, рассчитанная от точки отсчета до 24 часов

C_{max} максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (нг/мл)

t_{max} время максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови (ч.)

t_{1/2} период полувыведения, связанный с конечным наклоном полулогарифмической кривой концентрации в плазме крови относительно времени или кривой выделения с мочой относительно времени (ч.), $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$

a среднее арифметическое значение ± SD

b трансформированные согласно ln значения

c среднее, диапазон

Таблица 18. Фармакокинетические параметры фуразидина в плазме крови после введения многократных доз (день 3)

Лечение	AUC _{0-24 ч.,ss} (нг·ч./мл)	C _{max,ss} (нг/мл)	C _{min,ss} (нг/мл)	Колебание (%)	Коэффициент накопления AUC _{0-τ,ss} /	Коэффициент накопления C _{max,ss} /C _{ма}	^c t _{max,ss} (ч.)	t _{1/2,ss} (ч.)
---------	---	--------------------------------	--------------------------------	---------------	---	--	--	-----------------------------

					$AUC_{0-\tau}$	\bar{x}		
^a Тестовое	3498,1 ± 9 32,2	516,4 ± 1 49,3	3,1 ± 5, 3	350,0 ± 7 8,7	0,94 ± 0,2	0,99 ± 0,3	51,0 0 (49,0 2- 53,0 0)	1,05 ± 0 ,39
^a Сравнительное	2828,2 ± 7 30,1	350,1 ± 9 3,1	11,6 ± 1 9,2	266,5 ± 6 2,7	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,4	50,0 0 (48,7 5- 53,0 7)	1,00 ± 0 ,41
^b Отношение (90% CL)	1,24 (1,17- 1,31)	1,47 (1,33- 1,62)	-	-	-	-	-	-
Intra CV	13,34	22,44	-	-	-	-	-	-

$AUC_{0-24 \text{ ч.},ss}$ площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени, рассчитанная от точки отсчета до 24 часов

$C_{\max,ss}$ максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (нг/мл)

$AUC_{0-\tau}$ площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени (нг·ч./мл), рассчитанная по линейному правилу трапеций от точки отсчета отбора образцов до времени отбора образцов $\tau = 12$ ч. (лечение А) или $\tau = 8$ ч. (лечение В)

$AUC_{0-\tau,ss}$ площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно времени (нг·ч./мл), рассчитанная по линейному правилу трапеций от точки отсчета отбора образцов до времени отбора образцов $\tau = 12$ ч. (лечение А) или $\tau = 8$ ч. (лечение В) в состоянии равновесия

$t_{\max,ss}$ время максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови (ч.)

$t_{1/2,ss}$ период полувыведения, связанный с конечным наклоном полулогарифмической кривой концентрации в плазме крови

относительно времени или кривой выделения с мочой относительно времени (ч.), $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$

$C_{\min,ss}$ среднее арифметическое значение \pm SD

a трансформированные согласно \ln значения

b среднее, диапазон

c среднее, диапазон

На фиг. 3 показан фармакокинетический профиль средних значений ($N = 29$) в плазме крови (A = тестовый продукт, B = сравнительный продукт).

На фиг. 4 показан фармакокинетический профиль средних значений ($N = 29$) в моче (A = тестовый продукт, B = сравнительный продукт).

Таблица 19. Фармакокинетические параметры фуразидина в моче после введения однократной и многократных доз

Лечение	AURC _{0-24 ч.} (мкг)	AURC _{0-24 ч., день 3} (мкг)	Ae _{0-24 ч.} (мкг)	Ae _{0-24 ч., день 3} (мкг)	R _{max} (мкг/ч.)	R _{max, день 3} (мкг/ч.)
^a Тестовое	21003,3 \pm 7 904,2	24300,7 \pm 65 49,63	23254,14 \pm 8 718,06	25290,63 \pm 7 010,8	2160,61 \pm 8 17,09	2415,47 \pm 8 97,17
^a Сравнительное	17864 \pm 61 08,74	19520,3 \pm 55 82,01	20158,81 \pm 6 578,87	21066,96 \pm 6 171,53	1566,51 \pm 5 69,18	1587,94 \pm 4 66,02
^b Отношение (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 ч.} площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени от точки отсчета отбора образцов до времени 24 часа (мкг)

AURC_{0-24 ч., день 3} площадь под кривой скорости выделения с мочой относительно времени от точки отсчета отбора образцов до времени 24 часа после введения многократных доз (мкг)

Ae_{0-24 ч.} совокупное выделение с мочой неизменного лекарственного средства от точки отсчета отбора образцов до времени 24 часа, рассчитанное как сумма приростов объем \times концентрация (мкг)

Ae_{0-24 ч., день 3}	совокупное выделение с мочой неизменного лекарственного средства от точки отсчета отбора образцов до времени 24 часа, рассчитанное как сумма приростов объем × концентрация после введения многократных доз (мкг)
R_{max}	максимальная наблюдаемая скорость выделения лекарственного средства (мкг/ч.)
R_{max, день 3}	максимальная скорость выделения с мочой, которую наблюдают после введения многократных доз (мкг/ч.)
a	среднее арифметическое значение ± SD
b	трансформированные согласно ln значения

Вывод. Никакого накопления не наблюдали после многократного дозирования и состояние равновесия не подтверждали для тестового продукта через 3 дня дозирования, как ожидалось на основе короткого периода полувыведения и связанной кинетики повторяемых однократных доз. Биодоступность тестового продукта была выше после введения однократной и многократных доз по сравнению со сравнительным продуктом.

Краткое описание РК. Фуразидин главным образом абсорбируется в верхней части тонкого кишечника. Биодоступность, как было обнаружено, выше в 1,9 раза после приема пищи с высоким содержанием белков, чем при условиях натощак. После однократного перорального введения таблетки фуразидина с пролонгированным высвобождением, 200 мг, согласно настоящему изобретению здоровым добровольцам при условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков) достигалась пиковая концентрация в сыворотке крови $353,1 \pm 122,5$ нг/мл (C_{max}) в течение прибл. 2,5 часа (t_{max}), AUC_{0-24} достигала $1404,1 \pm 392,8$ нг•ч./мл. После введения таблетки фуразидина с пролонгированным высвобождением, 200 мг, в состоянии натощак достигалась максимальная концентрация в сыворотке крови $256,7 \pm 87,3$ нг/мл (C_{max}) в течение 2 часов (t_{max}). После перорального введения многократных доз таблетки фуразидина с пролонгированным высвобождением, 200 мг, здоровым добровольцам в течение 3 дней (дважды в сутки, с интервалом 12 часов) достигались значения пиковой концентрации в плазме крови через приблизительно 51 час после введения при условиях приема пищи (пища с высоким содержанием белков). $C_{max,ss}$ и $AUC_{0-24,ss}$ достигали $516,4 \pm 149,3$ нг/мл и $3498,1 \pm 932,2$ нг•ч./мл соответственно.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением для перорального введения, содержащая:

а) компонент с немедленным высвобождением, который содержит фуразидин и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

б) компонент с модифицированным высвобождением, содержащий фуразидин, средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму в виде таблетки, в которой компонент а) с немедленным высвобождением образует первый слой, компонент б) с модифицированным высвобождением образует второй слой, и первый слой по меньшей мере частично покрывает поверхность второго слоя, и предпочтительно таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где компонент а) с немедленным высвобождением содержится в виде гранул, а компонент б) с модифицированным высвобождением содержится в виде гранул,

при этом компонент а) с немедленным высвобождением и/или компонент б) с модифицированным высвобождением необязательно также содержат внегранулярную фракцию, содержащую одно или более из смазывающего средства, наполнителя, абсорбента и средства, способствующего скольжению.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, содержащую в общем 150-250 мг фуразидина, предпочтительно 180-220 мг фуразидина и более предпочтительно 200 мг фуразидина.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где компонент а) с немедленным высвобождением содержит 35-55 мг фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 145-165 мг фуразидина; и предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит 45-55 мг фуразидина, и компонент б) с

модифицированным высвобождением содержит 145-155 мг фуразидина; и более предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит 50 мг фуразидина, и компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 150 мг фуразидина.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где компонент б) с модифицированным высвобождением содержит 10-40 вес. % средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, предпочтительно 10-35 вес. % и более предпочтительно 20-30 вес. % средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, в пересчете на общий вес компонента б) с модифицированным высвобождением.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, где в матрице компонента б) с модифицированным высвобождением средство, обеспечивающее контролируемое высвобождение, содержит по меньшей мере один полимер, который не зависит от рН.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где полимер, который не зависит от рН, представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (НМРС), гидроксипропилцеллюлозы (НЕС), гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы (МС), ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы натрия, неионогенного полиэтиленоксида, коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата) и любой их комбинации.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где компонент а) с немедленным высвобождением содержит в качестве по меньшей мере одного вспомогательного вещества по меньшей мере одно из наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению, и любой их комбинации,

предпочтительно компонент а) с немедленным высвобождением содержит 10-50 вес. % наполнителя, 0,5-6 вес. % средства для улучшения распадаемости, 1,4-1,7 вес. % средства, способствующего скольжению, 2-4 вес. % смазывающего вещества и необязательно 0,4-5 вес. % связующего средства в пересчете на общий вес компонента а) с немедленным высвобождением.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где компонент b) с модифицированным высвобождением содержит в качестве по меньшей мере одного вспомогательного вещества по меньшей мере одно из наполнителя, средства для улучшения распадаемости, связующего средства, смазывающего вещества, средства, способствующего скольжению, и любой их комбинации,

предпочтительно компонент b) с модифицированным высвобождением содержит 10-40 вес. % средства, обеспечивающего контролируемое высвобождение, и 10-45 вес. % наполнителя, 0,3-5 вес. % средства для улучшения распадаемости, 0,4-5 вес. % связующего средства, 0,5-2 вес. % смазывающего вещества и необязательно не больше 1,3 вес. % средства, способствующего скольжению, в пересчете на общий вес компонента b) с модифицированным высвобождением.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму и характеризуется скоростью растворения фуразидина *in vitro*, составляющей 10-40 вес. %, предпочтительно 10-30% в течение 1 часа, 40-65 вес. % в течение 6 ч. и выше 80 вес. % в течение 14 ч., в пересчете на общее содержание фуразидина в единичной лекарственной форме, что определено с помощью прибора «1», вращающиеся корзинки, согласно Европейской фармакопее 10 издания в объеме 1000 мл фосфатного буферного раствора с pH= 6,8 с добавлением 2,5% СТАВ (бромид гексадецилтриметиламмония) при $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и 100 об./мин.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11 для применения в способе лечения инфекции мочевыводящих путей.

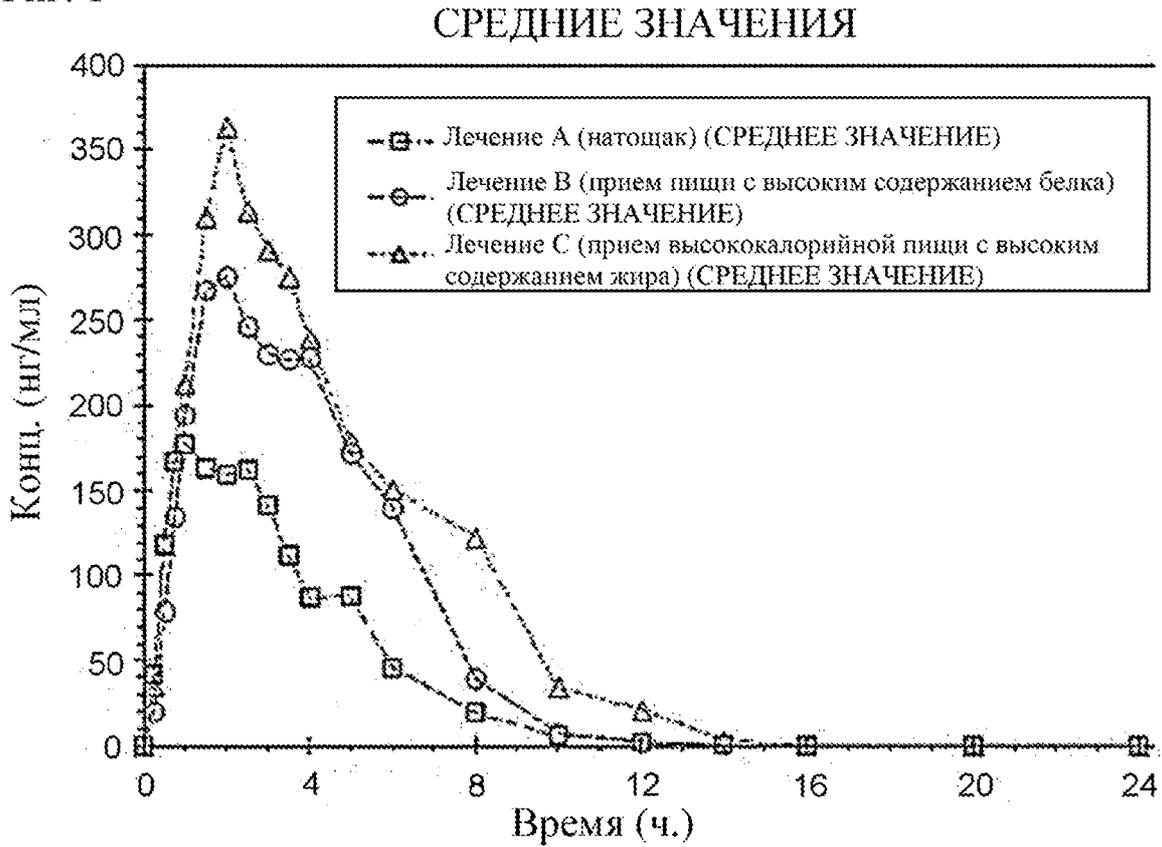
13. Фармацевтическая композиция для применения по п. 12, где инфекция мочевыводящих путей представляет собой острую или рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей без осложнений.

14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 12 или п. 13, где фармацевтическая композиция представляет собой единичную лекарственную форму, которая вводится перорально дважды в сутки и предпочтительно с интервалом 11-13 часов и более предпочтительно с интервалом 12 часов.

15. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12-14, где пероральное введение одной единичной лекарственной формы фармацевтической композиции обеспечивает максимальную концентрацию фуразидина в плазме крови (C_{\max}), составляющую $353,1 \pm 122,5$ нг/мл через t_{\max} $2,5 \pm 0,5$ часа после введения, и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов (AUC_{0-24}), составляющую $1404,1 \pm 392,8$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

16. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12-15, где пероральное введение единичной лекарственной формы фармацевтической композиции дважды в сутки и с интервалом 12 часов через 3 дня обеспечивает максимальную концентрацию фуразидина в плазме крови в устойчивом состоянии ($C_{\max,ss}$), составляющую $516,4 \pm 149,3$ нг/мл, и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от точки отсчета до 24 часов в устойчивом состоянии ($AUC_{0-24,ss}$), составляющую $3498,1 \pm 932,2$ нг·ч/мл, что определено с помощью исследований РК у людей.

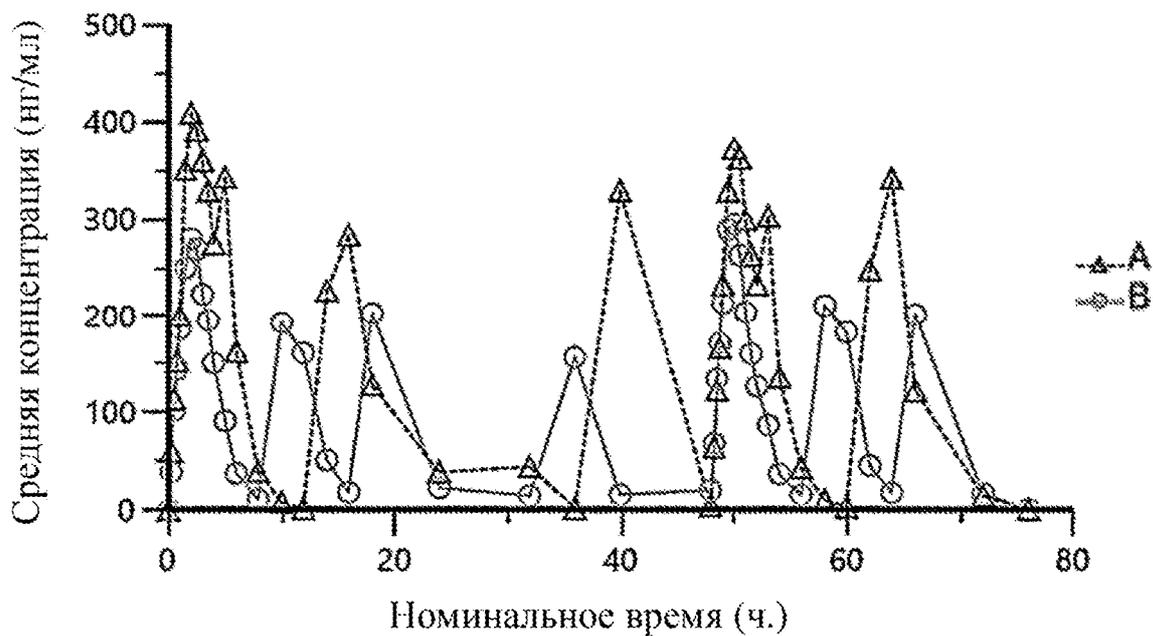
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

