

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, объединяющим агенты ламивудин и зидовудин в единую лекарственную форму, применимым в лечении заболеваний млекопитающих, включая людей.

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, объединяющим агенты ламивудин и зидовудин в единую лекарственную форму, применимым в лечении заболеваний млекопитающих, включая людей. Настоящее изобретение наиболее полезно для лечения вирусных инфекций, особенно ретровирусных инфекций, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

ВИЧ вызывает множество клинических состояний, включая синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и хронические неврологические нарушения. Недавнее появление различных схем лечения с использованием комбинаций лекарственных средств значительно улучшило лечение пациентов, инфицированных ВИЧ. До появления таких схем лечения с использованием комбинаций лекарственных средств лечение часто ограничивалось отдельными лекарственными средствами с ограниченными эффективностями.

Как правило, схемы лечения с использованием отдельных лекарственных средств требуют более продолжительного лечения, что увеличивает распространенность нежелательных побочных эффектов. Кроме этого, терапии с использованием отдельных лекарственных средств особенно несовершенны из-за мутаций вируса ВИЧ, приводя к возникновению вариантов ВИЧ, устойчивых к лекарственному средству.

Ввиду того, что одно лекарственное средство обычно подавляет мутации против других лекарственных средств, применение терапий с использованием комбинаций лекарственных средств может уменьшить развитие штаммов ВИЧ, устойчивых к лекарственным средствам. Терапии с использованием комбинаций лекарственных средств могут даже ингибировать репликацию вирусов ВИЧ на период времени, достаточный для элиминации ВИЧ из организма.

Для достижения успеха при современном лечении ВИЧ с использованием комбинаций лекарственных средств часто требуется строгое соблюдение схемы комплексного лечения, которая может потребовать введения в течение суток многих различных лекарственных средств, вводимых через строго определенные интервалы времени, с повышенным вниманием к диете. Несоблюдение больными режима и схемы лечения является хорошо известной проблемой, которая сопутствует подобным схемам комплексного лечения (Goodman & Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., pp. 1704-1705 (1996)), включено посредством ссылки. При лечении ВИЧ несоблюдение больными

режима и схемы лечения является важной проблемой, так как подобное несоблюдение может привести к появлению штаммов ВИЧ, устойчивых к комбинации лекарственных средств.

Двумя соединениями из многих соединений, которые обычно включаются в схемы лечения ВИЧ с использованием комбинаций лекарственных средств, являются зидовудин и ламивудин. Ламивудин (также известный как ЗТС™) является синтетическим нуклеозидным аналогом, химически известным как (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиэтил)-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он. Ламивудин также известен как (-)-2',3'-дидезокси, 3'тиацитидин. Ламивудин подтвердил свою противовирусную активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также других вирусов, таких как вирус гепатита В. Ламивудин производится в коммерческих масштабах фирмой Glaxo Wellcome Inc. под торговым наименованием EPIVIR™. Ламивудин и его использование против ВИЧ известно (EP 0382526 и WO91/17159). Кристаллические формы ламивудина известны (WO92/21676). Комбинации ламивудина с другими ингибиторами обратной транскриптазы, в частности с зидовудином, известны (WO92/20344).

Зидовудин, химически известный как 3'-азидо-3'-дезокситимидин, является аналогом пиримидинового нуклеозида, который производится в коммерческих масштабах фирмой Glaxo Wellcome Inc. под торговым наименованием RETROVIR™ для лечения ВИЧ и других вирусов. Зидовудин описан (патенты Соединенных Штатов № 4818538, 4828838, 4724232, 4833130 и 4837208) включены посредством ссылки.

В ноябре 1995 Департамент по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA, США) в ускоренном порядке предоставил разрешение на использование ламивудина в комбинации с зидовудином для первоочередного лечения ВИЧ-инфекции взрослых и детей. Ламивудин при использовании в комбинации с известными ингибиторами репликации ВИЧ продемонстрировал неожиданные преимущества. В частности, при использовании в комбинации с зидовудином, ламивудин продемонстрировал синергическое противовирусное действие. В контрольных клинических испытаниях комбинированная терапия с помощью ламивудина и зидовудина задержала появление зидовудин-устойчивых мутаций ВИЧ.

Сегрегация активных ингредиентов в фармацевтических порошках и гранулятах является широко признанной проблемой, которая может приводить к неприемлемому распределению активных ингредиентов в конечных лекарственных формах. Некоторыми основными факторами, способствующими сегрегации, являются размер частиц, форма и плотность. Сегрегация причиняет особые неудобства при попытке из-

готовить единую однородную таблетку, содержащую многочисленные активные ингредиенты, имеющие различные плотности и различные размеры частиц. Подобные проблемы сегрегации препятствовали предыдущим попыткам изготовить таблетки, содержащие ламивудин и зидовудин. Несмотря на то, что перемешанные смеси первоначально были однородными, при обработке материала и перед прессованием таблетки происходила сегрегация активных ингредиентов.

Глиданты являются веществами, которые традиционно использовались для улучшения характеристик текучести гранулятов и порошков путем снижения междучастичного трения (Lieberman, Lachman, & Schwartz, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1*, p. 177-178 (1989)), включено посредством ссылки. Обычно глиданты добавляют к фармацевтическим композициям непосредственно перед прессованием таблетки для облегчения перемещения грануляционного материала в гнезда пресс-формы таблеточного пресса. Глиданты включают в себя коллоидный диоксид кремния, тальк, не содержащий асбеста, алюмосиликат натрия, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, бензоат натрия, карбонат кальция, карбонат магния, стеараты металлов, стеарат кальция, стеарат магния, стеарат цинка, стеаровет С (stearowet C), крахмал, крахмал 1500, лаурилсульфат магния и оксид магния.

Исследование проблемы сегрегации в фармацевтических композициях неожиданно показало, что глиданты могут применяться для улучшения и облегчения достижения однородности смеси композиции. Для достижения и поддержания однородности активных ингредиентов при обработке перед прессованием таблетки, в новых композициях по настоящему изобретению применяют глиданты.

Таким образом, задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить фармацевтический препарат, объединяющий активные ингредиенты ламивудин и зидовудин или их фармацевтически приемлемые производные в достаточно гомогенизированной форме, а также способ использования этого фармацевтического препарата.

В задачу настоящего изобретения также входило использование глидантов для уменьшения сегрегации активных ингредиентов в фармацевтических композициях в ходе обработки материала перед прессованием.

Кроме того, в задачу настоящего изобретения входило создание фармацевтического препарата, объединяющего активные ингредиенты ламивудин и зидовудин или их фармацевтически приемлемые производные, с фармацевтически приемлемым глидантом, с образованием смеси, характеризующейся фармацевтически приемлемой степенью однородности.

И наконец, в задачу настоящего изобретения входило создание фармацевтического препарата, содержащего зидовудин или его фармацевтически приемлемое производное, и ламивудин или его фармацевтически приемлемое производное вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем и, возможно, другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами. Носитель(и) должен быть фармацевтически приемлемым, то есть совместимым с другими ингредиентами препарата и не причиняющим вреда реципиенту.

В задачу настоящего изобретения также входило упрощение схем лечения ВИЧ и других вирусов с целью более точного соблюдения требований пациентами, что обеспечивается путем создания упрощенной лекарственной формы, содержащей фармацевтически приемлемые количества ламивудина и зидовудина либо их фармацевтически приемлемых производных. Эти и дополнительные задачи станут очевидными из нижеприведенного описания изобретения.

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая

- а) безопасное и терапевтически эффективное количество ламивудина или его фармацевтически приемлемого производного;
- б) безопасное и терапевтически эффективное количество зидовудина или его фармацевтически приемлемого производного; и
- в) фармацевтически приемлемый глидант.

Используемое здесь выражение "безопасное и терапевтически эффективное количество" означает количество лекарственного средства, соединения, композиции, продукта или фармацевтического агента, достаточное для того, чтобы ослабить или реверсировать, или излечить заболевание человека или другого млекопитающего без нанесения серьезного ущерба тканям млекопитающего, которому осуществляется введение лекарственного средства или фармацевтического агента.

Используемое здесь выражение "фармацевтически приемлемое производное" означает любую фармацевтически приемлемую соль, сольват, сложный эфир или соль такого сложного эфира, или любое другое соединение, которое при введении реципиенту способно (прямо или косвенно) обеспечить наличие требуемого активного ингредиента или любого его активного метаболита или остатка.

Используемое здесь выражение "безопасное и эффективное количество" означает такое количество агента, которое требуется для выполнения функции, определенной научным сотрудником или клиницистом, без причинения серьезного ущерба тканям млекопитающего, которому этот агент вводится.

Во втором или альтернативном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения, реверсирования, ослабления или ингибирования ретровирусных инфекций, в частности ВИЧ инфекций, у млекопитающего, в частности у человека, при котором указанному млекопитающему вводят безопасное и эффективное количество композиции по изобретению.

В дополнительном или альтернативном аспекте настоящего изобретения предлагается комбинированное использование ламивудина или его фармацевтически приемлемого производного, зидовудина или его фармацевтически приемлемого производного, и фармацевтически приемлемого глиданта в изготовлении лекарства для лечения ретровирусной инфекции, в частности ВИЧ инфекции.

Специалисту следует понимать, что ссылка на "лечение" охватывает как профилактику, так и само лечение установленного заболевания, инфекции или ее симптомов.

В композициях по настоящему изобретению используется безопасное и терапевтически эффективное количество 3'-азидо-3'-дезокситимидина (зидовудина) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и их производных, безопасное и терапевтически эффективное количество (-)2',3'-дидезокси,3'-тиацитидина (ламивудина) и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов и их производных, вместе с безопасным и эффективным количеством фармацевтически приемлемого глиданта для поддержания однородности композиций перед прессованием таблетки. Обычно размер частиц двух активных ингредиентов различается. Фармацевтический препарат однороден в том смысле, что активные ингредиенты, по существу, равномерно распределены в той части конечного препарата, которая включает в себя ламивудин, зидовудин и глидант. Например, в случае прессованной таблетки с пленочным покрытием, активные ингредиенты равномерно распределены в ядре таблетки.

В композициях по настоящему изобретению возможно может использоваться безопасное и эффективное количество разбавителя, безопасное и эффективное количество разрыхлителя и безопасное и эффективное количество смазывающего вещества или любые другие безопасные и эффективные количества эксципиентов, обычно используемых в этой области.

Ламивудин (также известный как ЗТС™), химически известный как (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он, также известный как (-)-2',3'-дидезокси, 3'-тиацитидин, является синтетическим нуклеозидным аналогом с противовирусной активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

В исследованиях *in vitro* было показано, что внутри клетки ламивудин фосфорилируется в его активный 5-трифосфатный метаболит (L-

ТФ). Принцип действия L-ТФ заключается в ингибировании обратной транскрипции путем терминации цепи вирусной ДНК. L-ТФ также ингибирует РНК- и ДНК-зависимые ДНК-полимеразные активности ретровирусной обратной транскриптазы.

Энантиомеры 2',3'-дидезокси, 3'-тиацитидина обладают одинаковым действием против ВИЧ; однако, (-)-энантиомер (ламивудин) имеет значительно более низкую цитотоксичность, чем (+)-энантиомер. В частности, предусматривается, что (-)-энантиомер (ламивудин), (-)-2',3'-дидезокси, 3'-тиацитидина в значительной степени свободен от (+)-энантиомера, что означает, что содержание (+)-энантиомера составляет приблизительно 10% по массе, в частности не более, чем приблизительно 5%, а в отдельных случаях менее чем приблизительно 1% по массе. Способы получения ламивудина известны (WO 92/20669 и WO 95/29174), включены посредством ссылки.

Используемое здесь выражение "фармацевтически приемлемое производное ламивудина" означает любую фармацевтически приемлемую соль, сольват, сложный эфир или соль такого сложного эфира ламивудина, или любое другое соединение, которое при введении реципиенту способно обеспечить (прямо или косвенно) наличие ламивудина или любого его метаболита или остатка с противовирусной активностью.

Зидовудин, химически известный как 3'-азидо-3'-дезокситимидин, является аналогом пиримидинового нуклеозида. Внутри клетки зидовудин ферментативно преобразуется в зидовудина трифосфат. Зидовудина трифосфат нарушает действие РНК зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы) ВИЧ и, таким образом, ингибирует репликацию вируса.

Используемое здесь выражение "фармацевтически приемлемое производное зидовудина" означает любую фармацевтически приемлемую соль, сольват, сложный эфир или соль такого сложного эфира зидовудина, или любое другое соединение, которое при введении реципиенту способно обеспечить (прямо или косвенно) наличие зидовудина или любого его метаболита или остатка с противовирусной активностью. Способы получения зидовудина известны (патент Соединенных Штатов № 5 011 829), включен посредством ссылки.

Глиданты являются веществами, которые традиционно использовались для улучшения свойств текучести гранулятов и порошков путем снижения междучастичного трения (Remington, The Science & Practice of Pharmacy, p. 1619, 19-th ed. (1995), а также Lieberman, Lachman, & Schwartz, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, p. 177-178 (1989)), включены посредством ссылки. Улучшение свойств текучести помогает уменьшить забивку таблеточного пресса и сбои в работе, а также сводит к мини-

муму отклонения массы таблетки. Обычно глиданты добавляют к фармацевтическим композициям непосредственно перед прессованием таблетки для облегчения перемещения грануляционного материала в гнезда пресс-формы таблеточного пресса. Широко используемым глидантом является диоксид кремния (SiO_2), который также называется коллоидным кремнеземом, тонкодисперсный диоксид кремния, тонкодисперсный кремнезем, текучая безводная кремневая кислота или кремневый ангидрид. Диоксид кремния продается под торговыми наименованиями AEROSIL™ и CAB-0-SIL™. Другие глиданты включают в себя тальк, не содержащий асбеста, алюмосиликат натрия, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, бензоат натрия, карбонат кальция, карбонат магния, стеараты металлов, стеарат кальция, стеарат магния, стеарат цинка, стеаровет С (stearowet С), крахмал, крахмал 1500, лаурилсульфат магния или оксид магния. Способность глидантов улучшать свойства текучести зависит от

1) их химических характеристик относительно химических характеристик других ингредиентов композиции, и;

2) физических характеристик, таких как размер, форма и распределение, глидантов и других компонентов грануляционной или порошкообразной композиции, а также от содержания влаги и температуры композиции.

Исследование проблемы сегрегации активных ингредиентов в фармацевтических композициях, порошках и гранулятах привело авторов настоящего изобретения к удивительному открытию того, что глиданты могут применяться для уменьшения сегрегации активных ингредиентов и, таким образом, повышать однородность фармацевтических композиций, порошков и гранулятов. Согласно настоящему изобретению, применяют от 0,05 до приблизительно 10,0% глиданта. При количествах менее чем приблизительно 0,05% однородность может не оказаться достаточной, а при количествах более 10,0% дополнительного повышения однородности не достигается.

Ввиду своей относительной инертности, предпочтительным глидантом является диоксид кремния. Предпочтительной формой диоксида кремния является тонкодисперсный коллоидный диоксид кремния, который представляет собой субмикроскопический тонкодисперсный кремнезем. Это светлый, не содержащий твердых частиц, аморфный порошок. Как правило, коллоидный диоксид кремния используют в количествах от приблизительно 0,05 до приблизительно 1,0%, так как в количествах менее приблизительно 0,05% однородность может не оказаться достаточной, а в количествах более 1,0% дополнительного повышения однородности не достигается.

В том случае, когда глиданты используют для улучшения свойств текучести, их обычно добавляют к композиции непосредственно перед прессованием в ходе стадии смазывания (Remington, *The Science & Practice of Pharmacy*, p. 1619, 19-th ed. (1995)), включено посредством ссылки. Однако в настоящем изобретении предложено использование глидантов в исходной смеси для улучшения и поддержания однородности в течение процесса обработки перед прессованием.

Данное изобретение предпочтительно представлено фармацевтическим препаратом, пригодным для перорального введения. Такие препараты могут быть удобным образом представлены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, капли или любая другая форма, пригодная для перорального введения и совместимая с композициями по настоящему изобретению, каждая из которых содержит заранее определенное количество активных ингредиентов. Особенно подходящим препаратом является таблетка, полученная сухим прессованием. Такие препараты могут содержать безопасные и эффективные количества обычных эксципиентов, таких как связующие агенты, наполнители, смазывающие вещества или разрыхлители. Таблетки могут также быть покрыты оболочкой согласно любому способу, известному специалистам в этой области, который не ухудшает свойства высвобождения таблеток или другие физические или химические характеристики по настоящему изобретению. Покрытие таблеток оболочками известно (Remington, *The Science & Practice of Pharmacy*, p. 1619, 19th ed. (1995)), включено посредством ссылки. При желании, для достижения задержанного высвобождения активных ингредиентов вышеупомянутые препараты могут также быть модифицированы любым способом, известным специалистам в этой области. Эти препараты могут также включать в себя безопасное и эффективное количество других активных ингредиентов, таких как антимикробные агенты или консерванты.

Эти композиции по настоящему изобретению удобны для введения людям или другим млекопитающим, в особенности через пероральный путь введения. Однако, не исключены другие способы введения, используемые практикующими врачами и другими специалистами в области введения фармацевтических доз, таких как фармацевты и медсестры. Одним из таких способов может являться измельчение твердой лекарственной формы, смешивание с подходящим наполнителем для введения и ректальное введение в виде клизмы. Другие пути введения могут включать в себя местное введение и ингаляцию.

Специалистам следует иметь в виду, что количество активных ингредиентов, требуемых для использования в лечении, будет изменяться в соответствии с различными факторами, вклю-

чая природу состояния, которое излечивается, возраст и состояние пациента, и будет в конечном счете определяться по усмотрению обслуживающего врача, ветеринара или практикующего врача медико-санитарной помощи. Однако в целом, для взрослых и подростков текущая рекомендуемая пероральная доза ламивудина составляет 150 мг, вводимых два раза в день ежедневно в сочетании с зидовудином. Для взрослых с малой массой тела (менее 50 кг или 110 фунтов) текущая рекомендуемая пероральная доза ламивудина составляет 2 мг/кг, вводимых два раза в день ежедневно в сочетании с зидовудином. Рекомендуемая пероральная доза ламивудина у педиатрических пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет составляет 4 мг/кг два раза в день ежедневно, максимально - 150 мг два раза в день ежедневно, вводимых в сочетании с зидовудином.

В целом, текущая рекомендуемая пероральная доза зидовудина составляет 600 мг в день в разделенных дозах в комбинации с другими противоретровирусными агентами. Рекомендуемая пероральная доза у педиатрических пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет составляет 180 мг/м² каждые 6 ч или 720 мг/м² в день, но не более 200 мг каждые 6 ч.

Композиции по настоящему изобретению обеспечивают пациентам большую свободу в схемах медикаментозного лечения с множественным дозированием и уменьшают потребность во внимательном отношении, которая требуется при запоминании графика и сроков комплексного ежедневного дозирования. Путем объединения ламивудина и зидовудина в единой лекарственной форме требуемые суточные дозы могут быть представлены в единой дозе или в виде разделенных доз, в частности в виде разделенных доз, которые вводятся через соответствующие интервалы времени, например двумя, тремя, четырьмя или большим количеством поддоз в день, в частности двумя поддозами в день.

Композиции по настоящему изобретению позволяют удобно вводить два отдельных соединения в стандартной лекарственной форме, содержащей, например, от приблизительно 15 до приблизительно 1000 мг ламивудина, в частности от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг ламивудина, в отдельном случае 150 мг ламивудина, и от приблизительно 30 до 1000 мг зидовудина, в частности от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг зидовудина, в отдельном случае 300 мг зидовудина на стандартную лекарственную форму.

Композиция по настоящему изобретению может применяться в комбинации с другими фармацевтическими препаратами в качестве компонента схемы лечения с применением комбинации лекарств.

Композиции по настоящему изобретению могут также быть упакованы как изделия произ-

водства, содержащие безопасное и терапевтически эффективное количество ламивудина или его фармацевтически приемлемого производного; безопасное и терапевтически эффективное количество зидовудина или его фармацевтически приемлемого производного и безопасное и эффективное количество фармацевтически приемлемого глиданта.

Любой из различных способов, известных специалистам в этой области для упаковки таблеток, каплетов или иных твердых лекарственных форм для перорального введения, который не будет разрушать компоненты по настоящему изобретению, пригоден для использования при упаковке. Таблетки, каплеты или иные твердые лекарственные формы, пригодные для перорального введения, могут быть упакованы и находиться внутри различных упаковочных материалов, в частности в стеклянных и пластмассовых бутылках, включая также блистерную упаковку стандартной дозы. На упаковочном материале может также иметься этикетка с напечатанной на ней информацией, относящейся к фармацевтической композиции. В дополнение к этому, изделие производства может содержать брошюру, сообщение, уведомление, проспект или листовку, содержащие информацию о продукте. В фармацевтической промышленности данная форма фармацевтической информации называется "вкладыш к упаковке". Вкладыш к упаковке может быть включен в фармацевтическое изделие производства или прилагаться к нему. Вкладыш к упаковке и любая этикетка к изделию производства предоставляет информацию, относящуюся к фармацевтической композиции. Информация и этикетка обеспечивают различные формы информации, используемой профессионалами медико-санитарной помощи и пациентами, описывая данную композицию, ее дозировку и различные иные параметры, наличия которых требуют регулирующие организации типа Департаментов по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств Соединенных Штатов.

Композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в виде препаратов с использованием способов и методов, подходящих для физических и химических характеристик композиций, которые широко используются специалистами при приготовлении пероральных лекарственных форм при помощи грануляции сухим прессованием (Remington, *The Science & Practice of Pharmacy*, p. 1615-1623, 1625-1648, и другие соответствующие разделы, 19th ed. (1995)).

В методическом аспекте композиции по настоящему изобретению вводят человеку или другому млекопитающему в безопасном и эффективном количестве так, как здесь описано. Эти безопасные и эффективные количества будут меняться в соответствии с типом и размером млекопитающего, которое подвергается лече-

нию, а также в зависимости от результатов, которых требуется достичь.

Примеры

Нижеприведенные примеры описывают и показывают частные случаи реализации в рамках настоящего изобретения. Эти примеры приводятся исключительно для иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничения, так как возможны многочисленные вариации, не выходящие за рамки настоящего изобретения.

Пример 1

Ингредиенты	Количество (мг)
Зидовудин	300,00
Ламивудин	150,00
Микрокристаллическая целлюлоза NF	269,63
Крахмальный гликолят натрия NF	22,50
Коллоидный диоксид кремния NF	2,25
Стеарат магния	5,63

Пример 2. Получение препарата

Количества, приведенные в данном примере процесса изготовления, основаны на величине обычной партии, равной 400 кг, и могут быть изменены в зависимости от величины партии.

Вначале компоненты отвешивают из контейнеров для сыпучих материалов в следующих количествах:

Ингредиенты	Количество (кг)
Зидовудин	160,0
Ламивудин	80,00
Микрокристаллическая целлюлоза NF	143,80
Крахмальный гликолят натрия NF	12,00
Коллоидный диоксид кремния NF	1,20
Стеарат магния	3,00

Затем компоненты просеивают при помощи Russell-SIV, снабженного ячейками 14 (отверстие 1,4 мм) или эквивалентным ситом и ячейками, и помещают в контейнер для смешения из нержавеющей стали.

Зидовудин, ламивудин, микрокристаллическая целлюлоза NF, крахмальный гликолят натрия NF и коллоидный диоксид кремния NF перемешивают в течение 20 мин при помощи подходящего смесителя, такого как смеситель Matcon-Buls бункерного типа, V-образного смесителя или их эквивалента. Затем к этой смеси добавляют стеарат магния и перемешивание продолжают в течение примерно 2 мин.

Затем смесь, содержащую смазывающее вещество, прессуют при помощи подходящего роторного таблеточного пресса, обычно Courtoy R-190, R-200 или его эквивалента. На протяжении стадии прессования через определенные интервалы времени осуществляют производственный контроль массы и твердости таблеток, и при необходимости производят регулирование таблеточного пресса.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей

1) безопасное и терапевтически эффективное количество ламивудина или его фармацевтически приемлемого производного;

2) безопасное и терапевтически эффективное количество зидовудина или его фармацевтически приемлемого производного; и

3) фармацевтически приемлемый глидант; где фармацевтически приемлемый глидант присутствует в количестве от 0,05 до приблизительно 10,0% по массе, при котором ламивудин, зидовудин и глидант смешивают перед прессованием таблетки.

2. Способ по п.1, где фармацевтически приемлемый глидант выбран из группы, состоящей из диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, тонкодисперсного диоксида кремния, алюмосиликата натрия, силиката кальция, порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, кукурузного крахмала, бензоата натрия, карбоната кальция, карбоната магния, талька, не содержащего асбеста, стеаратов металлов, стеарата кальция, стеарата магния, стеарата цинка, стеарата С, крахмала, крахмала 1500, лаурилсульфата магния или оксида магния.

3. Способ по п.2, где фармацевтически приемлемый глидант представляет собой тонкодисперсный диоксид кремния.

4. Способ по любому из пп.1-3, где количество ламивудина составляет от приблизительно 15 до приблизительно 1000 мг на стандартную лекарственную форму.

5. Способ по п.4, где количество ламивудина составляет от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг на стандартную лекарственную форму.

6. Способ по п.5, где количество ламивудина составляет 150 мг на стандартную лекарственную форму.

7. Способ по любому из пп.1-6, где количество зидовудина составляет от приблизительно 30 до приблизительно 1000 мг на стандартную лекарственную форму.

8. Способ по п.7, где количество зидовудина составляет от приблизительно 200 до приблизительно 500 мг на стандартную лекарственную форму.

9. Способ по п.8, где количество зидовудина составляет 300 мг на стандартную лекарственную форму.

10. Способ по любому из пп.1-9, где ламивудин по существу свободен от соответствующего (+)-энантиомера.

11. Способ по любому из пп.1-9, где (+)-энантиомер присутствует в количестве не более чем приблизительно 5% по массе от количества ламивудина.

12. Способ по любому из пп.1-11, где композиция покрыта фармацевтически приемлемым покрытием.

13. Способ повышения и поддержания однородности фармацевтической композиции,

содержащей безопасное и терапевтически эффективное количество ламивудина или его фармацевтически приемлемого производного и безопасное и терапевтически эффективное количество зидовудина или его фармацевтически приемлемого производного, при котором ламивудин, зидовудин и от приблизительно 0,05 до приблизительно 10,0% по массе фармацевтически приемлемого глиданта смешивают перед прессованием таблетки.

14. Способ по п.13, где глидант выбран из группы, состоящей из

диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, тонкодисперсного диоксида кремния, алюмосиликата натрия, силиката кальция, порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, кукурузного крахмала, бензоата натрия, карбоната кальция, карбоната магния, талька, не содержащего асбеста, стеаратов металлов, стеарата кальция, стеарата магния, стеарата цинка, стеарата С, крахмала, крахмала 1500, лаурилсульфата магния или оксида магния.

15. Способ по п.14, где глидант выбран из группы, состоящей из

тонкодисперсного диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния или тонкодисперсного коллоидного диоксида кремния.

16. Фармацевтическая композиция, полученная в соответствии со способом по любому из пп.1-12.

17. Фармацевтическая композиция по п.16 для лечения ретровирусной инфекции.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где ретровирус представляет собой вирус иммунодефицита, включая ВИЧ.

19. Изделие производства, содержащее

1) упаковочный материал; и

2) находящуюся внутри упаковочного материала фармацевтическую композицию по любому из пп.16-18.

20. Изделие производства по п.19, дополнительно содержащее брошюру с информацией о продукте.

21. Изделие производства по п.19 или 20, где упаковочный материал представляет собой блистерную упаковку стандартной дозы.

