



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І  
НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

(19)

34464 из) С2

<51)7A61K9/14,A61K9/2O,  
C07H17/08

## ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ССАВЦІВ

(21) 95048352

(22) 20.04.1995

(24) 15.03.2001

(31) 08/235069

(32) 29.04.1994

(33) US

(4,6) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Куратоло Вілльям Дж (US), Фоулді Джордж Х.

(US), Фрідман Хайлер Л. (US)

(73) ПФАЙЗЕРІНК. (US)

(56). "The first azalide antimicrobial agents", Nice, France, 17-20.04.1989.

Антибиотики и химиотерапия, N» 1, 1993, с. 3-9.

(57) 1. Способ лечения бактериальных инфекций у млекопитающих, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, после еды *эффективного* в антимикробном отношении количества азитромицина в оральной лекарственной форме, отличающийся тем, что лекарственная форма проявляет по отдельности или вместе

- по крайней мере 90% растворение азитромицина в течение приблизительно 30 минут, когда количество лекарственной формы, эквивалентное 200 мг азитромицина, испытываете<sup>1</sup> по методу USP 711 в приборе для растворения USP-2, в условиях по меньшей мере настолько жестких, которые соответствуют следующим показателям<sup>1</sup> 900 мл натрий фосфатного буфера, pH 6,00 37°C, с применением лопастной мешалки, работающей при 100 об/мин; и/или

- значение (AUC<sub>0-12</sub>/AUC<sub>0-24</sub>) составляет по меньшей мере 0,80 с более низким 90% пределом достоверности по меньшей мере 0,75.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное млекопитающее является человеком.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная лекарственная форма представлена в виде суспензии, приготовленной из порошка для оральной суспензии

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная дозированная форма представлена в виде суспензии, приготовленной из единичной дозированной упаковки,

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%): 58,2 дигидрат азитромицина;

6,0 предварительно желатинизированного крахмала;

30,9 двухосновного фосфата кальция, безводного; 2,0 натрий кроскармеллозы; 2,9 смазывающего вещества. 6. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%): 58,2 дигидрата азитромицина;

11,1 предварительно желатинизированного крахмала;

25,8 двухосновного фосфата кальция, безводного; 2,0 натрий кроскармеллозы;

2,9 смазывающего вещества.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%):

53,2 дигидрата азитромицина;

3,1 предварительно желатинизированного крахмала;

31,3 двухосновного фосфата кальция, безводного; 4,5 натрий кроскармеллозы;

2,9 смазывающего вещества.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%):

58,2 дигидрата азитромицина;

11,1 предварительно желатинизированного крахмала;

23,3 двухосновного фосфата кальция, безводного; 4,5 натрий кроскармеллозы;

2,9 смазывающего вещества.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%):

58,2 дигидрата азитромицина;

3,1 маисового крахмала;

33,8 двухосновного фосфата кальция, лактозы или микрокристаллической целлюлозы;

2,8 натрий гликолят крахмала или сшитого поливинилпирролидона;

2,9 смазывающего вещества.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%):

58,2 дигидрата азитромицина;

6,0 маисового крахмала;

30,9 двухосновного фосфата кальция, лактозы или микрокристаллической целлюлозы;

2,0 натрий гликолят крахмала или сшитого поливинилпирролидона;

2,9 смазывающего вещества.

О  
П  
\*\*\*

Ф

∞  
ч<sup>1</sup> г -

≡

3Г

11 Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%).

58,2 дигидрата азитромицина;

11.1 маисового крахмала;

25.8 двухосновного фосфата кальция, лактозы или микрокристаллической целлюлозы;

2.0 натрия гликолят крахмала или сшитого поливинилпирролидона;

2,9 смазывающего вещества.

12 Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей <%)■

58.2 дигидрата азитромицина;

3.1 маисового крахмала;

31.3 двухосновного фосфата кальция, лактозы или микрокристаллической целлюлозы;

■4,5 натрия гликолят крахмала или сшитого поливинилпирролидона; 2,9 смазывающего вещества

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная лекарственная форма является таблеткой, содержащей (%).

56,2 дигидрата азитромицина;

6,0 маисового крахмала;

32,2 двухосновного фосфата кальция, лактозы или микрокристаллической целлюлозы;

0,7 натрия гликолят крахмала или сшитого поливинилпирролидона;

2,9 смазывающего вещества.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является таблеткой, содержащей {%):

58,2 дигидрата азитромицина;

6,0 маисового крахмала;

28,4 двухосновного фосфата кальция, лактозы или микрокристаллической целлюлозы;

4,5 натрия гликолят крахмала или сшитого поливинилпирролидона;

2,9 смазывающего вещества.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является порошком для оральной суспензии, содержащей <%):

5,0 дигидрата азитромицина;

92,4 сахарозы,

0,4 трехосновного фосфата натрия, безводного; 0,2 гидроксипропилцеллюлозы; 0,2 ксантановой смолы;

минимальное количество окрашивающего вещества,

1,8 ароматизирующего вещества.

16. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является порошком для оральной суспензии, содержащей (%):

4,6 дигидрата азитромицина;

58,0 сахарозы;

29,0 сорбита;

1,9 карбоната натрия, безводного;

0,4 натрия бисульфата;

1,4 порошка смолы трагаканта;

1,4 двуокиси титана,

0,1 коллоидной двуокиси кремния;

0,6 глицина;

2,3 ароматизирующего вещества.

17. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственная форма является порошком для оральной суспензии, содержащей (%):

5,0 дигидрата азитромицина;

91,7 сахарозы;

0,4 трехосновного фосфата натрия, безводного; 0,2

гидрокси пропил целлюлозы; 0,2 ксантановой

смолы, 0,1 коллоидной двуокиси кремния; 0,6

глицина;

минимальное количество окрашивающего вещества;

1,8 ароматизирующего вещества. 18. Способ по

п.1, отличающийся тем, что лекарственная

форма является порошком для оральной

суспензии, содержащей (%): 5,0 дигидрата

азитромицина; 92,4 сахарозы,

0,4 трехосновного фосфата натрия, безводного;

0,4 карбоксиметилцеллюлозы натрия;

минимальное количество окрашивающего вещества

и 1,8 ароматизирующего вещества.

19. Способ по п.1, отличающийся тем, что ле

карственная форма является порошком для

оральной суспензии, содержащей (%):

5,0 дигидрата азитромицина;

90,4 сорбита,

1,8 карбоната натрия, безводного;

0,3 карбоксиметилцеллюлозы натрия;

0,1 коллоидной двуокиси кремния;

0,6 глицина;

минимальное количество окрашиваемого вещества.

1,8 ароматизирующего вещества.

20. Способ по п.1, отличающийся тем, что ле

карственная форма является порошком для

оральной суспензии, содержащей (%):

5,0 дигидрата азитромицина;

46,2 сорбита;

46,2 сахарозы;

0,4 трехосновного фосфата натрия, безводного;

0,2 гидрокси пропил метил целлюлозы;

0,2 ксантановой смолы;

минимальное количество окрашивающего вещества;

1,8 ароматизирующего вещества.

21. Способ по п.1, отличающийся тем, что ле

карственная форма является порошком для

оральной суспензии, содержащей (%): \*

5,0 дигидрата азитромицина;

45,7 сорбита;

45,7 сахарозы;

0,9 карбоната натрия, безводного;

0,2 трехосновного фосфата натрия, безводного;

0,1 гидроксипропилметилцеллюлозы;

0,1 ксантановой смолы;

0,1 карбоксиметилцеллюлозы натрия;

0,1 коллоидной двуокиси кремния;

0,3 глицина;

минимальное количество окрашивающего вещества;

1,8 ароматизирующего вещества.

22. Способ по п.1, отличающийся тем, что ле

карственная форма является единичной дозиро

ванной упаковкой, содержащей (%):

9,5 дигидрата азитромицина;

88,3 сахарозы.

0,8 трехосновного фосфата натрия, безводного;

0,5 коллоидной двуокиси кремния, 0,9

ароматизирующего вещества.

23. Способ по п.1, отличающийся тем, что ле

карственная форма является единичной дозиро

ванной упаковкой, содержащей (%):

9,5 дигидрата азитромицина;

88,2 сорбита,  
 0,9 трехосновного фосфата натрия, безводного,  
 0,5 коллоидной двуокиси кремния.  
 0,9 ароматизирующего вещества  
 24 Способ по п 1, отличающийся тем, что лекарственная форма является единичной дозированной упаковкой, содержащей (%)  
 9,6 дигидрата азитромицина,  
 88,9 сахарозы,  
 0,4 трехосновного фосфата натрия, безводного,  
 0,2 коллоидной двуокиси кремния,  
 0,9 ароматизирующего вещества  
 25 Способ по п1, отличающийся тем, что лекарственная форма является единичной дозированной упаковкой, содержащей (%)  
 9,3 дигидрата азитромицина,  
 86,1 сахарозы,  
 1,8 трехосновного фосфата натрия, безводного,  
 2,0 коллоидной двуокиси кремния,  
 0,8 ароматизирующего вещества  
 26 Способ по п 1, отличающийся тем, что лекарственная форма является единичной дозированной упаковкой, содержащей (%)  
 16,7 дигидрата азитромицина,

79,5 сахарозы  
 1 4 трехосновного фосфата натрия безводного,  
 0,8 коллоидной двуокиси кремния.  
 1,6 ароматизирующего вещества  
 27 Способ по п 1, отличающийся тем, что лекарственная форма является единичной дозированной упаковкой, содержащей (%)  
 9 5 дигидрата азитромицина  
 44,1 сахарозы,  
 44,1 сорбита,  
 0,9 трехосновного фосфата натрия, безводного.  
 0,5 коллоидной двуокиси кремния,  
 0,9 ароматизирующего вещества  
 28 Способ по п 1 отличающийся тем, что лекарственная форма является единичной дозированной упаковкой, содержащей (%)  
 9,5 дигидрата азитромицина,  
 44,1 сахарозы,  
 44,1 сорбита.  
 0,5 трехосновного фосфата натрия, безводного,  
 0,2 карбоната натрия, безводного,  
 0,2 пицина,  
 0,5 коллоидной двуокиси кремния,  
 0,9 ароматизирующего вещества

Данное изобретение относится к лекарственной форме азитромицина, а также к способу лечения микробной инфекции, который включает назначение азитромицина млекопитающему, включая человека, нуждающемуся в *таком* лечении, после еды

Азитромицин представляет собой U S A N 9а-аза-9а-метил-9-деоксо-9а-гомоэритромицин А, антимикробное соединение с широким спектром действия, получаемое из эритромицина А. Азитромицин был открыт независимо Bnght, патент США 4 474 768 и Kobrehet и др. Патент США 4 517 359 В этих патентах описано, что ззитромицин и некоторые его производные обладают антимикробными свойствами и, соответственно, могут быть использованы в качестве антибиотиков

Вообще известно, что абсорбция и биологическая доступность любого конкретного терапевтического агента при оральной дозировке определяется влиянием большого числа факторов. Эти факторы включают наличие пищи в желудочно-кишечном (ЖК) тракте, так как обычно время присутствия лекарственного средства в желудке существенно увеличивается в присутствии пищи по сравнению с голодным состоянием. Если биологическая доступность лекарственного средства находится вне влияния определенных факторов, что обусловлено присутствием пищи в ЖК тракте, говорят, что лекарство демонстрирует "пищевой эффект". Наличие пищевых эффектов является важным, поскольку, когда лекарственное средство проявляет отрицательный пищевой эффект, существует риск, связанный с приемом лекарства пациентом, который только что поел. Риск вытекает из возможности того, что абсорбция в кровяной ток может находиться под вредным воздействием с той точки зрения, что пациент рискует не получить достаточной абсорбции для проявления

лечебного воздействия, с целью чего был принят лекарственный препарат

К биологической доступности лекарственного средства могут быть отнесены и другие факторы, приводимые ниже, но не исчерпывающие все показатели такого типа<sup>1</sup>

(1) На биологическую доступность может оказывать действие конкретная лекарственная форма. Например, время присутствия в желудке таблетки или капсулы может быть значительно больше, чем время присутствия суспензии, и эта разница может меняться в зависимости от того, поел субъект или является голодным

(2) pH желудка изменяется в зависимости от количества пищи в нем - в состоянии наполнения пищей и в голодном состоянии, и это соответствует, оказывает влияние на лекарственные препараты, которые являются чувствительными к pH и способны разлагаться в зависимости от pH

(3) Способность печени преобразовывать абсорбированное лекарство (так называемый "первый проход" обмена) может меняться в зависимости от типа съеденной пищи. Например, некоторые овощи (такие, как брюссельская капуста) могут стимулировать первый проход обмена только некоторых лекарств. С другой стороны, грейпфрутовый сок может ингибировать первый проход обмена некоторых лекарственных препаратов

(4) Желчь, которая выделяется из желчного пузыря в тонкую кишку при проглатывании пищи, имеет способность солюбилизовать слабо растворимые лекарственные препараты и, таким образом, повышает биологическую доступность

В абсорбцию и биологическую доступность конкретного лекарства могут быть вовлечены также и другие факторы, и абсорбция может быть как значительно повышена так и понижена

Эти дополнительные факторы включают, например, зависящую от pH растворимость, скорость проникновения в определенное место кишечника нестабильность к кишечным ферментам, чувствительность к первому проходу обмена и нестабильность к действию бактерий толстой кишки. Приведенное изобилие факторов, которые могут влиять на биологическую доступность обычно никоим образом не дает возможность предсказать при отсутствии действительных испытаний будет ли конкретное лекарство проявлять пищевой эффект. Например, Tothaker и Welling, Ann. Rev Pharmacol Toxicol, 1980. 173-99. обсуждают различные лекарственные препараты, абсорбция которых замедляется в присутствии пищи (цефалексин, цефаклор, метронидазол, аспирин, алклофенак, индопрофен, дигоксин, циметидин), на абсорбцию которых не может оказывать влияние пища (ампициллин, эсепат эритромицина, спирамицин, пропиптиоурацил, оксазепам, бендрофлюметиазид) и такие, абсорбция которых повышается в присутствии пищи (этипсуцинат эритромицина, нитрофурантоин, 8-метоксалаен, пропранолол, метопролол, дикумарол, диазепам, гидрохлортиазид).

В качестве другого примера, - не существует ясного или определенного подтверждения того, что таблетки могут иметь меньший пищевой эффект, чем капсулы или наоборот Tothaker и Welling в своих обзорных исследованиях демонстрируют относящееся к пище снижение абсорбции для таблеточных лекарственных форм стеарата эритромицина, аспирина, нафциллина и сotalола.

В случае азитромицина по крайней мере одно (неопубликованное) исследование показало, что на абсорбцию азитромицина может быть оказано отрицательное влияние, если пациент находится в сытом состоянии и до сих пор считалось здоровым смыслом, что азитромициновые капсульные лекарственные формы выявляют так называемый отрицательный "пищевой эффект". Соответственно в тех странах, где азитромицин в настоящее время используется для лечения людей, продукт готовится в твердом виде с конкретным указанием, что он должен приниматься только в голодном состоянии, т.е. по крайней мере за час до еды или два часа спустя после приема пищи.

Соответственно, было бы полезно, если бы азитромицин мог назначаться пациенту, который недавно поел, а также, если бы для азитромицина существовали бы лекарственные формы, которые могли быть прописаны пациентам, которые поели, а также и пациентам в голодном состоянии.

Данное изобретение представляет оральную лекарственную форму азитромицина, которая может быть принята млекопитающим (включая людей), после еды, и которая, в основном, не проявляет отрицательного пищевого эффекта, исключая любую лекарственную форму, которая содержит значительное количество оксида или гидроксида щелочно-земельного металла. Лекарственная форма выявляет значение  $(A10_{\text{пнш}})/(A10_{\text{гл}})$  по крайней мере 0,80 с пределом достоверности ниже 90% по крайней мере 0,75, при этом выражения  $(A10_{\text{пнш}})/(A10_{\text{гл}})$  и "90% предел" достоверности" полностью объясняются ниже.

В следующем аспекте, изобретение представляет конкретную оральную лекарственную форму азитромицина, которая не проявляет отрицательного пищевого эффекта. Лекарственная форма включает азитромицин и фармацевтически приемлемый носитель. Дозированная форма существует в виде таблеток (включая как такие, которые предназначены только для глотания, так и для разжевывания) в виде стандартных единичных дозированных упаковок, предназначенных для одного приема (иногда упоминаемых в данной области как "пакетики"), в виде суспензии, приготовленной из стандартной единичной дозированной упаковки, в виде порошка для оральной суспензии и в виде самой по себе оральной суспензии. Отмечается, что при составлении стандартной дозировки, предназначенной для одного приема, значительна вероятность и создания ее в виде суспензии, если это соответствует применению, хотя использование суспензии по сравнению с раствором зависит от ряда факторов, таких, как pH. Использование термина "суспензия" при этом распространяется на жидкости, содержащие азитромицин частично в суспензии и частично в растворе, а также полностью в растворе.

В следующем аспекте изобретение представляет способ лечения микробной инфекции у млекопитающих, который включает назначение млекопитающему, который является сытым и нуждается в таком лечении, эффективного в антимикробном отношении количества азитромицина в виде оральной лечебной формы, которая в основном не проявляет отрицательного пищевого эффекта. Используемая лекарственная форма имеет значение  $(AUC_{\text{пнш}})/AUC_{\text{гл}}$  по крайней мере 0,80 с пределом достоверности ниже 90% по крайней мере в 0,75.

Упоминание здесь и в формуле изобретения о млекопитающем (включая человека), который является "сытым", означает что млекопитающее приняло пищу любого сорта за час до принятия лекарственной дозы и вплоть до двух часов после нее.

В следующем аспекте данное изобретение представляет лекарственную упаковку, приемлемую для коммерческой торговли, включающую контейнер, оральную стандартную лекарственную форму азитромицина, которая не показывает отрицательного пищевого эффекта при помещении в контейнер, и, связанное с названным контейнером, письменное указание того, должен ли данный лекарственный препарат приниматься с пищей или до еды.

Отмечается, что порошки для оральной суспензии и единичные дозированные упаковки, конечно, не предназначены для непосредственного приема пациентом, скорее, они помещаются в соответствующий носитель. Эти термины, тем не менее, подпадают под выражение "дозированная лекарственная форма" с точки зрения целей данного изобретения.

Для целей данного изобретения азитромицин может назначаться один или в сочетании с другими терапевтическими агентами.

Пищевой эффект может быть обнаружен и количественно определен, как это описано, например, в работе Tothaker и Welling, приведенной

выше, оценкой площади под кривой (AUC), которая изображает концентрацию сыворотки (например, в мкг/мл) азитромицина вдоль ординаты (оси Y) в зависимости от времени вдоль абсциссы (оси X). Обычно значения AUC представляют собой ряд значений, взятых у всех субъектов - пациентов исследуемой популяции и, следовательно, представляют собой усредненные значения по всей этой популяции. Измеряя площадь под кривой для накормленных субъектов популяции (AUC<sub>лищ</sub>) и сравнивая ее с площадью для той же самой популяции голодных субъектов (AUC<sub>гон</sub>) можно определить проявляет ли данное лекарство отрицательный пищевой эффект или нет.

Для определенных целей данного изобретения, и, особенно, в отношении исключительно лекарственных форм азитромицина, для определения, проявляет ли лекарственная форма азитромицина отрицательный пищевой эффект, после получения популяцией дозировки, один раз в голодном состоянии, один раз после приема пищи, значение (AUC<sub>лищ</sub>/AUC<sub>гон</sub>) должно составлять величину ниже 0,80 и/или ниже 90% предела достоверности для этого отношения - ниже 0,75.

Наоборот, лекарственная форма азитромицина, которая не проявляет отрицательного пищевого эффекта, представляет собой такую форму, которая при исследовании на испытываемой популяции показывает значение (AUC<sub>лищ</sub>/AUC<sub>гон</sub>) по крайней мере 0,80 и ниже 90% (доверительного предела для этого значения по крайней мере 0,75). Величина (AUC<sub>лищ</sub>/AUC<sub>гон</sub>) должна иметь любое значение выше 0,80 и будет еще находиться в пределах объема притязаний данного изобретения, хотя предпочтительно, чтобы она имела более высокий (средний) предел в 1,25 с более высоким 90% пределом достоверности в 1,40 или ниже.

Популяция "накормленных" субъектов, предназначенная для определения и оценки AUC<sub>лищ</sub>, выбирается из субъектов, каждый из которых съел стандартный завтрак с высокой жирностью, рекомендованный Food and Drug Administration (FDA) в течение периода времени в двадцать минут и затем принял внутрь (т.е. проглотил) испытываемую лекарственную форму по существу сразу после этого. Стандартный завтрак с высокой жирностью состоит, например, из двух яиц, поджаренных в одной столовой ложке масла, двух кусочков бекона, шести унций (170 г) нарезанного поджаренного картофеля, двух кусочков хлеба, поджаренных с двумя чайными ложками масла и двух кружочков желе и восьми унций (226,4) цельного молока. Этот стандартный завтрак с высокой жирностью содержит приблизительно 964 калорий, 54% которого составляют жиры (58 г) и 12% белка, что рассчитано с использованием монографии "Питательная ценность пищи" U S Department of Agricultural Home and Garden Bulletin номер 72. Может быть принята в пределах периода времени в двадцать минут также и дополнительная пища и субъект еще рассматривается как "накормленный" "Голодный субъект" для целей определения и оценки AUC<sub>гон</sub> представляет собой субъект, который не ел по крайней мере в течение восьми часов, обычно в течение ночи, до принятия лекарственного препарата.

90% доверительный предел величины AUC<sub>лищ</sub>/AUC<sub>гон</sub> для конкретной популяции, в данном случае накормленной популяции или голодной популяции, может быть (и был) оценен как это описано в следующей исследовательской методике Schuiteman на основе двух односторонних испытаний.

Изменения (log AUC) анализировались с применением дисперсионного анализа. Анализ осуществлялся с использованием статистической аналитической системы (SAS) программного анализа, разработанной SAS Institute, Cary, North Carolina.

Для определения последовательности, субъекта в пределах последовательности, периода и эффектов печения (накормленный/голодный) была использована методика SAS относящаяся к системе программного обеспечения в виде PROC GLM. Эффект последовательности исследовался с применением [субъект в пределах последовательности] среднего квадратичного из дисперсионного анализа (ANOVA) в виде погрешности выражения. Все другие эффекты испытывались по отношению к остаточной погрешности (средняя квадратичная погрешность) на основании ANOVA. Для расчета наименьших квадратичных значений и их стандартных погрешностей и ковариаций была использована LSMEANS формулировка SAS. Эти значения использовались для получения оценок скорректированных значений разницы между найденными значениями и стандартными погрешностями, связанными с такими значениями разницы (изменений log).

Был построен 90% интервал доверительности для двух-путевой переходной разработки основанный на таких оценках, как разница плюс (или минус) стандартная погрешность временной разницы при 95% t-разброса с (удвоенный выбранный образец размер - 2) степенями свободы. Для получения соответствующей надежности значения отношения был взят антилогарифм на эти пределы.

Тот факт, что лекарственная форма, соответствующая изобретению, не выявляет отрицательного пищевого эффекта, является неожиданным с точки зрения того что азитромицин является нестабильным при низком (кислом) значении pH при порядке кислотности, отнесенном к pH кислотности желудка. Изобретатели продемонстрировали, что азитромицин разрушается при помещении его в желудочный сок, который по своей природе имеет кислое значение pH. Таким образом, вне связи с каким-либо механизмом действия, удивительно, что быстрое разложение в ЖК тракте, по-видимому, является важным для изобретения.

В заявке США № 922 262, поданной 30 июля 1992 г, описаны композиции, маскирующие вкус горьких фармацевтических агентов, таких, как азалиды антибиотиков содержащие в качестве скрывающего вкус компонента основное соединение, такое, как оксиды и гидроксиды щелочно-земельных металлов. Композиция данного изобретения если она вообще содержит оксид или гидроксид щелочно-земельного металла, содержит меньшее количество такого компонента. Следовательно, композиция данного изобретения содержит пред

почтительно меньше, чем 1% оксида или гидроксида щелочно-земельного металла, а может и вообще не содержать такого маскирующего вкус компонента.

Азитромицин обычно присутствует в составах, соответствующих изобретению, в количестве приблизительно от 25 мг до трех грамм, предпочтительно от 250 мг до двух грамм, предназначенных для лечения человека. При использовании лекарственных форм для животного/ ветеринарного назначения, это количество, безусловно, должно регулироваться и не попадает в указанные границы - в зависимости, например, от размера животного, подлежащего лечению (например, лошади). Термин "азитромицин" включает его фармацевтически приемлемые соли, а также, как безводные, так и гидратные формы. Азитромицин предпочтительно присутствует в виде дигидрата, как это описано, например, в опубликованной Европейской патентной заявке 0 298 650 A2.

Для того, чтобы определить, проявляет ли определенная лекарственная форма азитромицина отрицательный пищевой эффект, наиболее надежным способом является фактическое испытание лекарственной формы *in vivo* на субъекте популяции, один раз накормленном, один раз голодном, для определения уровня серумного (или плазменного) азитромицина во времени, вычерчивания кривых для концентрации серумного (или плазменного) азитромицина во времени для каждого субъекта (накормленного и голодного), как это описано выше, определения площади под каждой кривой (обычно, например, посредством простого интегрирования), и наконец, определения, превышает ли среднее значение  $(AUC_{\text{спиз}})/(AUC_{\text{рон}})$  0,80 или равно или превышает 0,75 при более низком 90% пределе достоверности.

Полагается, что азитромициновые лекарственные формы изобретения не проявляют в значительной степени пищевого эффекта, так как они предоставляют азитромицин, готовый для растворения в ЖК тракте сразу же после введения внутрь (суспензии) или они подвергаются быстрому разложению после принятия (таблетки) и, таким образом, дают быстро растворяющийся азитромицин. Не привлекая для объяснения какую-либо теорию, тем не менее можно полагать, что если лекарственная форма предоставляет азитромицин сразу же после принятия внутрь для растворения в ЖК тракте или, по крайней мере, дает азитромицин для растворения в пределах определенного периода времени после приема лекарства, азитромицин будет абсорбироваться потоком крови при скорости, которая по существу не дает отрицательного пищевого эффекта. Для того, чтобы происходила соответствующая скорость абсорбции, надо полагать, что лекарственная форма должна поставлять азитромицин с такой скоростью, чтобы по крайней мере 90% азитромицина растворялось в течение 30 минут после принятия внутрь, предпочтительно в течение 15 минут после приема. Надо полагать, что некалсулированная лекарственная форма также охватывается формулой изобретения, если она удовлетворяет прилагаемым здесь требованиям растворимости *in vitro*. Азитром и циновая лекарственная форма, соот-

ветствующая изобретению, показывает по крайней мере 90% растворение азитромицина в течение приблизительно 30 минут, предпочтительно в пределах 15 минут, когда количество лекарственной формы, эквивалентное 200 мг азитромицина, испытывается по методу USP <711> в приборе для растворения USP-2. с условиях, по крайней мере настолько жестких, которые соответствуют следующим показателям - 900 мл приблизительно 0,1 М двухосновного натрийфосфатного буфера, pH 6,0 при 37°C, с лопастной мешалкой, работающей при 100 об/мин. Такое испытание описывается в U.S. Pharmacopoeia XXII, стр 1578-1579. Лекарственные формы, которые удовлетворяют этим испытаниям при более жестких условиях (меньший объем буфера, большее количество лекарственной формы, более низкая температура, более высокое значение pH, более низкая скорость перемешивания) также включаются в приведенное выше определение. При этом описываются также любые модификации этого испытания. Предполагается, что в этом испытании *in vitro* время, требуемое для растворения определенной азитромициновой лекарственной формы, является индикатором времени, требуемого для растворения лекарственной формы в ЖК тракте. Можно полагать, что уместной для этого случая является приводимая далее дискуссия.

Обычно предполагается и наблюдается, что скорость растворения *in vitro* лекарственной формы показывает корреляцию с растворением *in vivo*, в частности, для лекарственной формы разного типа, например, таблеток, которые систематически варьируются в композиции. Таким образом, оценка растворения *in vitro* играет важную роль в регулировании качества создаваемых лекарственных форм. Нет необходимости в том, чтобы скорость растворения в опытах *in vitro* имела точно то же значение, что и в испытаниях скорости растворимости *in vivo*. Это неудивительно, т.к. искусственные условия 8 испытаний растворимости *in vitro* (например, геометрия сосуда, скорость перемешивания, способ перемешивания и т.д.) не являются идентичными тем условиям, при которых лекарственная форма разлагается и растворяется в ЖК тракте.

При сравнении лекарственных форм различного типа, например капсул и таблеток, скорость растворения *in vitro* должна приблизительно коррелировать со скоростью растворения *in vivo*. Однако, существуют небольшие различия между механизмами разложения капсул и таблеток. Для капсул, по крайней мере частичное растворение желатиновой оболочки должно предшествовать полному растворению капсулированного лекарственного средства. Кроме того, оболочки капсул растворяются сначала на концах капсулы, а затем в центре капсулы. С другой стороны, таблетки растворяются однородно. Таким образом, может существовать небольшое различие в корреляции растворения *in vitro/in vivo* при сравнении капсул и таблеток. Например, капсулы и таблетки, которые выявляют аналогичные скорости растворения в опытах *in vitro*, могут показывать небольшую разницу в скорости растворения *in vivo*. Несмотря на то, что такая незначительная разница не может оказывать значительного лечебного эффекта на

системную биологическую доступность оральной лекарственной формы, тем не менее имеются случаи, в которых может иметь место некоторое влияние этой разницы. Например, если лекарственный препарат показывает отрицательный пищевой эффект, капсулы, содержащие этот препарат и таблетки, которые проявляют аналогичные скорости растворения в опытах *in vitro*, могут существенно отличаться по отношению к отрицательному пищевому эффекту, наблюдаемому при оральном приеме лекарственных форм. В действительности, такое наблюдалось для азитромицина, как это иллюстрируется в приводимых здесь примерах.

Для изучения описанного здесь растворения в опытах *in vitro* азитромицин анализировался с применением ЖХВР с использованием хроматографической колонки (15 см x 0,4 см) со сферическими углеводородными на основе окиси Al алюминия частицами размером 5 микрон и предварительной колонки (5 см x 0,4 см) с 5 микрон сферическими углеводородными частицами на основе окиси алюминия частицами (обе колонки приобретены у ES Industries, Marlton, NJ). Использовалась подвижная фаза, состоящая из 71% фосфатного буфера / 29% ацетонитрипа (pH 11) с электрохимическим определением (например, Bioanalytical Systems, West Lafayette, In. LC-4B амперометрический детектор с двойной серией стекловидных графитовых электродов).

Для изучения влияния пищи в опытах *in vivo* азитромициновую плазму анализировали с применением ЖХВР, описанного R. M. Shepard и др. (1991) J. Chromatog. Biomed. Appl. 565, 321-337 с амперометрическим электрохимическим определением. Или же, может быть использован любой аналитический метод, который дает эквивалентные результаты.

Таблетки, соответствующие изобретению, содержат в качестве необходимых ингредиентов азитромицин и расщепляющее вещество. Примерами таблеточных расщепляющих веществ являются крахмал, предварительно желатинированный крахмал, натрий гликолат крахмала, натрий карбоксиметилцеллюлоза, сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза (натрий кроскармеллоза; сшитый крахмал, получаемый от FMC Corp., Philadelphia, PA под зарегистрированным товарным знаком Ac-Di-Sol), отбеливающие глины, (например, магний алюминий силикат), микрокристаллическая целлюлоза (типа получаемой под зарегистрированным товарным знаком) Avicel от FMC Corp. или зарегистрированным товарным знаком Emscel, получаемой от Mendell Corp., Carmel, NJ), альгинаты, смолы, поверхностно-активные вещества, бурно выделяющие газ смеси, водный силикат алюминия, сшитый поливинилпирролидон (коммерчески доступный под зарегистрированным товарным знаком PVP-XL от International Speciality Products, Inc.) и другие, известные в данной отрасли. Предпочтительными расщепляющими веществами для азитромициновых таблеток являются натрий кроскармеллоза (Ac-Di-Sol), натрий крахмал гликолат (коммерчески доступный под зарегистрированный товарный знак Pamojel от Avebe (Union, NJ) или Generichem, (Little Falls NJ) и Explotab от Mendell Corp), микрок-

ристаллическая целлюлоза (Avicel) и сшитый поливинилпирролидон (PVP-XL). Азитромициновые таблетки данного изобретения включают азитромицин и 1-25% расщепляющего вещества предпочтительно 3-15% расщепляющего вещества в расчете на общий вес таблетки. Например, 463,5 мг таблетка (250 мг активности азитромицина) может содержать 9 мг натрий кроскармеллозы и 27 мг предварительно желатинированного крахмала.

Кроме активного ингредиента азитромицина и расщепляющего вещества таблетки, соответствующие данному изобретению, могут, необязательно, включать целый ряд стандартных наполнителей - в зависимости от состава, таких как связующие, ароматизирующие вещества, буфера, разбавители окрашивающие вещества, смазывающие вещества, подслащивающие агенты, загущающие агенты и вещества, улучшающие скольжение. Некоторые наполнители могут выполнять многочисленные функции, например, как функцию связующего, так и расщепляющего вещества.

Примерами связующих являются акация, производные целлюлозы (такие, как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксизетилцеллюлоза), желатин, глюкоза, декстроза, ксилит, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, крахмальная паста, сахароза, сорбит, предварительно желатинированный крахмал, смола трагакант, аспиночные кислоты и их соли, такие, как альгинат натрия, магний алюминий силикат, полиэтиленгликоль, кизельгуровая смола, бентониты и т.п. Предпочтительным связующим для азитромициновых таблеток является предварительно желатинированный крахмал (получаемый, например, под зарегистрированным товарным знаком Крахмал 1500 от Colorcon Inc., West Point, PA).

Ароматизирующие вещества, вводимые в композицию, могут быть выбраны из синтетических ароматических масел и душистых ароматических веществ и/или натуральных масел, экстрактов из листьев растений, цветов, фруктов и т.д. и их комбинаций. Они могут содержать коричное масло, винтергиновое масло, масло перечной мяты, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое, тимьяновое масло, кедровое масло, масло мускатного ореха, масло шалфея, масло миндаля обыкновенного и масло кассии. В качестве ароматизирующих веществ используются также ванилин, цитрусовое масло, включая лимонное, апельсиновое, виноградное, липовое и грейпфрутовое и фруктовые эссенции, включая яблочную, банановую, грушевую, персиковую, клубничную, малиновую, вишневую, сливовую, ананасовую, абрикосовую и т.д. Количество ароматизирующих веществ может зависеть от ряда факторов, включая желаемый органолептический эффект. Обычно ароматизирующие вещества присутствуют в количестве от 0,5 до 3,0 процентов по весу от веса в расчете на общий вес таблетки в том случае, когда они используются.

Ряд веществ может использоваться в качестве наполнителей или разбавителей. Примерами являются высушенные при напылении или безводные лактоза, сахароза, декстроза, маннит, сорбит, крахмал (например, крахмал 1500), целлюло-

за (например, микрокристаллическая целлюлоза, Avicel), дигидрат или безводный двухосновный фосфат кальция (получаемый коммерчески под зарегистрированным товарным знаком Eutocres от Mandell или A-Tab и Di-Tab от Rhone-Poulenc, Inc., Monmouth Junction NJ), карбонат кальция, сульфат кальция и другие, известные в данной отрасли.

При изготовлении определенных лекарственных форм могут быть использованы также смазывающие вещества, они применяются обычно при производстве таблеток. Примерами смазывающих веществ являются стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбехатат, полиэтиленгликоль, оксиэтилированные полимеры (например, получаемые под зарегистрированным товарным знаком Carbowax- от Union Carbide, Inc., Danbury, CT), натрий лаурилсульфат, магний пэурилсульфат, олеат натрия, натрий стезрил-фумарат DL-лейцин, коллоидная двуокись кремния и другие, известные в данной области. Предпочтительными смазывающими веществами являются стезрат магния и смесь стеарата магния с натрий лаурилсульфатом. Смазывающие вещества обычно составляют от 0,5 до 7,0% от общего веса таблетки.

К азитромициновым таблеткам могут добавляться также и другие наполнители, такие, как вещества, улучшающие скольжение и окрашивающие агенты. Подкрашивающими агентами могут служить двуокись титана и/или красители, подходящие для пищевых целей, такие, как известные красители типа F.D & C красители и натуральные окрашивающие агенты, такие, как экстракт из кожицы винограда, свекольный красный порошок, бета каротин, апато, каротин, кармин, куркума, перец овощной и т.д. Окрашивающий агент является необязательным компонентом в композициях данного изобретения, но в том случае, когда он используется, количество его составляет приблизительно до 3,5 процентов в расчете на общий вес таблетки.

Как известно специалисту, таблеточная смесь может подвергаться сухому гранулированию или влажному гранулированию перед таблетированием. Или же, таблеточная смесь может быть подвергнута непосредственному прессованию. Выбор процесса зависит от свойств лекарственного препарата и выбранных наполнителей, например, размера частиц, совместимости смеси, плотности и текучести. Для таблеток азитромицина предпочтительной является грануляция, наиболее предпочтительной является влажная грануляция. Азитромицин может быть приготовлен методом влажной грануляции, а затем дополнительно могут быть добавлены другие наполнители. Или же, азитромицин и один или несколько наполнителей могут быть подвергнуты влажному прессованию. Кроме того, таблетки также могут быть покрыты покрытием, которое оказывает небольшое действие или не оказывает влияния на взаимодействие с таблеточным раствором, обеспечивая при этом легкость при глотании и прекрасный внешний вид.

В предпочтительном осуществлении таблетки покрываются пленочным покрытием для создания легкости при глотании и красивого внешнего

вида. В данной отрасли известны многие полимерные вещества, используемые в качестве пленочных покрытий. Предпочтительным веществом для пленочного покрытия является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). ГПМЦ может быть приобретена, например, в Colorcon Corp., в составах для покрытия, содержащих наполнители, которые служат как вспомогательные средства для покрытия, под зарегистрированным товарным знаком Opadry. Составы Opadry могут содержать лактозу, полидекстрозу, триацетин, полиэтиленгликоль, пописорбат 80, двуокись титана и один или несколько красителей или красочных лаков. Здесь могут быть использованы также и другие подходящие пленкообразующие полимеры, включая гидроксипропилцеллюлозу и акрилат-метакрилатные сополимеры.

Процесс таблетирования сам по себе является стандартным и легко реализуется формованием таблеток из желаемой смеси или смешением ингредиентов в соответствующей форме с использованием стандартного таблеточного пресса. Приготовление таблеток и стандартные практические методы были всесторонне описаны, например в *Pharmaceutical Oasage Forms<sup>1</sup> Tablet*; Edited By Lieberman, Lachman, and Schwartz; Published by Marcel Dekker, Inc., 2d Edition, Copyright 1989.

Азитромициновые лекарственные формы данного изобретения включают также порошки для приготовления оральных суспензий, а также сами по себе оральные суспензии. Обычно порошок является неслеживающимся легко подвижным материалом, который поступает в продажу непосредственно в аптеки и другие места розничной продажи, а затем превращается фармацевтически в настоящую суспензию. Таким образом, оральная суспензия является фактической лекарственной формой, принимаемой пациентом. Обычно срок хранения суспензии составляет приблизительно пять дней, так как лечение азитромицином длится в основном пять дней.

Азитромициновые суспензии, соответствующие изобретению, содержат в качестве необходимых ингредиентов, помимо азитромицина, один или несколько загущающих агентов с общим содержанием от 0,1 до 2,0% и буфер или агент, изменяющий pH в количестве 0,1-2,5% при этом проценты указываются на вес сухого состава порошка. Могут быть использованы также диспергирующие агенты в количестве от 0,05 до 2%. Могут применяться также консервирующие вещества в количестве от 0,1 до 2%.

Функция соответствующих загущающих агентов, как и суспендирующих агентов, могут выполнять, например, известные для этой цели гидрокolloидные смолы, примерами которых являются ксантановая смола, кизельгуровая смола, смола плодов рожкового дерева, смола трагакант и т.п. Или же, могут быть использованы синтетические суспендирующие агенты, такие, как натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, гидроксипропил целлюлоза и т.п.

Диспергирующие агенты включают коллоидную двуокись кремния, получаемую от Cabot Corporation, Boston, MA под торговым названием Cab-O-Sil.



С целью получения составов порошка для оральной суспензии горький вкус азитромицина может быть устранен введением основного буфера или агента, изменяющего pH, который придает приготовленной суспензии pH около 10. Поддержание pH около 10 снижает до минимума количество азитромицина в растворе и, таким образом, маскирует горький вкус лекарственного препарата. Помимо маскировки горького вкуса азитромицина могут использоваться многие комбинации ароматических веществ или ароматизирующие системы. Предпочтительными ароматизирующими веществами являются такие, которые сообщают постоянный аромат в течение приблизительно 5 дней при повышенном pH состава после его приготовления. Предпочтительной ароматизирующей системой является состав, включающий вишню высушенную напылением # 11929, искусственный ванильный крем # 11489 и искусственный банан высушенный напылением 15223, приобретаемые у Bush Boake Allen, Inc., Chicago, IL. Могут применяться также искусственные подслащивающие вещества.

Порошок, применяемый при этом для приготовления суспензии, может содержать также стандартные необязательные ингредиенты, такие, как (1) увлажняющие агенты, такие, как монолаурат сорбитана полисорбат 80 и натрий лаурилсульфат; (2) противовспенивающие агенты и (3) подслащивающие вещества и наполнители, такие, как глюкоза. Порошок может также содержать буфер для поддержания высокого значения pH при разложении, как обсуждалось выше. Подходящими буферами и агентами, изменяющими pH, являются безводный трехосновный фосфат натрия, безводный карбонат натрия, глицин и т.п. Хорошо известными являются подходящие консерванты, например, бензоат натрия и т.п. После проглатывания азитромицин из суспензии быстро растворяется.

При приготовлении азитромицинового порошка для оральных суспензионных составов все ингредиенты могут быть перемешаны вместе и подвергнуты диагломерации с применением известных приемов. Предпочтительно, смешиваются азитромицин и ароматизирующие вещества, а другие ингредиенты смешиваются отдельно. В конце смешиваются эти две смеси и подвергаются деагломерации.

Предпочтительными оральными суспензиями являются такие, которые легко подвергаются повторному суспендированию после соединения с водной средой и которые не спекаются при хранении после приготовления. Предпочтительно суспензии содержат сахарозу NF в том случае, когда используется сахароза, и безводные наполнители, когда они пригодны, для легкости создания суспензии при ее приготовлении. Порошок, содержащий лекарственный препарат, обычно распадается под действием воды.

Суспензии данного изобретения показывают приблизительно 90% растворения азитромицина *in vitro* в течение приблизительно 15 минут. Испытания могут быть суммированы следующим образом-

встряхнуть склянку, содержащую азитромицин, для разрыхления порошка и составить обра-

зец в соответствии с инструкцией на этикетке, например, как описано в примере 12 для получения 40 мг/мл суспензии азитромицина. Интенсивно встряхивать склянку в течение 2 минут, после чего дать ей постоять в течение 30 минут. Снова интенсивно потрясти в течение 15 секунд. Отобрать 5 мл из склянки (обычно эквивалент 200 мг азитромицина), следя при этом чтобы не было пузырьков воздуха. Аккуратно перенести 5 мл аликвоты суспензии азитромицина приблизительно в 10 см на поверхность растворенной среды (0,10 М фосфатного буфера, pH 6,0) в прибор 2 USP с мешалкой, расположенной на высоте 2,5 см от дна сосуда. Начать вращать мешалку при 25 об/мин после погружения образцов оральной суспензии на дно сосудов. Отбирать приблизительно 10 мл раствора из сосуда для каждого выбранного времени, отфильтровать и проанализировать фильтрат на азитромицин с использованием ЖХВР анализа, описанного ранее.

Азитромициновая единичная лекарственная упаковка (также упоминаемая здесь как "пакетик") состоит из единичной упаковки, предназначенной для опорожнения в водное связующее, например, воду или натуральный или искусственный нэпигок. Упаковка, которая содержит смесь азитромицина и наполнителя, таким образом, распадается. Упаковка содержит в качестве необходимых ингредиентов азитромицин и диспергирующий агент, - который способствует свободной "текучести" пакетика порошка, - например, коллоидную двуокись кремния, такую, как Cab-O-Sil, получаемую от Cabot. Обычно диспергирующий агент присутствует в количестве приблизительно от 0,2 до 2,0% по весу в расчете на вес сухого пакета, как он продается. Диспергирующий агент служит также в качестве вещества, улучшающего скольжение. Состав может содержать также - необязательно - ингредиенты, включающие (1) наполнитель или подслащивающее вещество (например, глюкозу), (2) буфер (например, фосфат натрия), (3) увлажняющий агент, такой, как серфектент, например, натрий лаурилсульфат, и (4) ароматизирующие вещества, такие, как любой из перечисленных выше, и т.п. Порошок в упаковке легко "вытекает" и быстро диспергируется сразу же после перемешивания при распадении. Азитромициновые единичные лекарственные упаковочные формы могут быть приготовлены смешением и деагломерацией всех ингредиентов, как это принято в данной области. Предпочтительно, наполнитель (например, сахароза), буфер (например, безводный трехосновный фосфат натрия) и вещество, улучшающее скольжение (например, коллоидная двуокись кремния) смешиваются и деагломерируются, после чего смешиваются с азитромицином и ароматизирующими веществами, затем снова агломерируются. Азитромицин в упаковке быстро растворяется при соблюдении следующих соотношений. Содержимое упаковок помещаются в 250 мл-ый стакан, содержащий 60 мл воды, обработанной системой Milli-Q Plus. Millipore Corp. (удельное сопротивление более 18 мегом). Содержимое стакана перемешивается мешалкой до получения гомогенной суспензии (1-2 минут). При поднятой мешалке суспензия выливается в середину сосуда для растворения прибора для растворения USP-2, содер-

жащего 900 мл 0,1 м натрий фосфатного буфера с рН 6. Затем мешалка опускается в сосуд и начинается перемешивание при 50 об/мин. В каждые намеченные промежутки времени отбираются аликваты в 10 мл, фильтруются и анализируются на содержание азитромицина в растворе с использованием ЖХВР анализа, как это описано выше. При применении этого метода наблюдается растворение более, чем 90% упаковки азитромицина в 1 г менее, чем за 5 минут. Упаковка, таким образом, не проявляет отрицательного пищевого эффекта.

Как отмечалось, оральные азитромициновые лекарственные формы, раскрытые и описанные выше, могут приниматься млекопитающими, включая человека, нуждающимися в таком лечении, когда млекопитающее приняло пищу, независимо от того, за сколько времени до этого момента это произошло, а также независимо от природы и количества пищи, и при этом лекарства не выявляют отрицательного пищевого эффекта. С этой целью и в качестве дополнительной характеристики изобретения, данное изобретение представляет упаковку, пригодную для коммерческой продажи, содержащую контейнер, оральную лекарственную дозированную форму, которая не проявляет отрицательного пищевого эффекта, упакованную в контейнер, и относящееся к названной упаковке указание о том, следует ли принимать лекарство с пищей или без нее. Написанное указание представляет собой информацию и/или инструкцию для врача, фармацевта или пациента. Написанное указание может быть "не ограничивающим того, как данная лекарственная форма может приниматься - с пищей или без пищи", не включая положения по отношению к принятию пищи, т.е. умалчивая о пищевых эффектах. Или же написанное указание может быть не ограниченным, включающим одно или несколько положений, утвердительно информирующих пользователя (т.е. пациента, фармацевта или врача), что названная оральная лекарственная форма может использоваться или приниматься пациентом безотносительно к тому, поел ли пациент, иными словами, усвоил ли он пищу (необязательно, например, также указание тип# "безотносительно к типу или количеству пищи") Написанное указание может не содержать конкретных слов в отношении пищи, например "Эта лекарственная форма не может приниматься с пищей", или "Эта лекарственная форма может приниматься только натощак, и т.п.

Контейнер может быть изготовлен в любой стандартной форме или в любом виде, известном в данной области, из фармацевтически приемлемого вещества, например бумажной или картонной коробочки, стеклянной или пластиковой бутылочки или баночки, баллончика, который может быть повторно закрыт (например, для того, чтобы держать "запас" таблеток для помещения их в разные контейнеры) или пузырчатой упаковки с индивидуальными дозами для выдавливания их из упаковки в соответствии со схемой лечебного приема. Применяемый контейнер может зависеть от конкретной помещенной в него лекарственной формы, например, стандартная картонная коробка обычно не используется для помещения в нее жидкой суспензии. Возможно, что одновременно в единой

упаковке используется более одного контейнера при продаже однократной лекарственной дозы. Например, таблетки могут быть упакованы в бутылочку, которая в свою очередь помещается в коробочку.

Напечатанное или написанное указание присоединяется к упаковке, в которой продается азитромициновая лекарственная форма. Термин "присоединяется" означает все виды написанных указаний, такие, как материалы по инструкции или информации, связанные с медикаментом, как это обычно делается в данной области. Таким образом, написанное указание может быть соединено с контейнером, осуществлением: написания на этикетке (например, предписание на этикетке или отдельная этикетка), приклеенной к бутылочке, содержащей азитромициновую суспензию; вложенная внутрь контейнера в виде написанного вкладыша внутри упаковки, например, внутрь коробочки, которая содержит одноразовые лекарственные упаковки; наложения непосредственно на контейнер, например, напечатанного на стенке коробочки или прикреплённой - присоединённой или привязанной, например в виде инструкции, привязанной к шейке бутылочки с помощью шнура, веревки или веревочного, ремешкового или другого типа привязного устройства. Письменное указание может быть напечатано непосредственно на единичной дозированной упаковке или на пузырчатой упаковке или пузырчатой картонной карточке. В том случае, когда письменное указание содержит утвердительно неограничивающее положение, оно может содержать, кроме того, и другую информацию. Например, утвердительно неограничивающее положение может быть продемонстрировано следующим примерным образом:

Этот продукт не показывает отрицательного пищевого эффекта и, соответственно, может приниматься пациентами независимо от того, получали они пищу или нет, и безотносительно к типу и количеству пищи, или иногда аналогично: "может приниматься безотносительно к приему пищи".

Итак, изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые не должны рассматриваться, как ограничивающие изобретение. В общем, примеры демонстрируют, что (1) азитромициновые капсулы выявляют отрицательный пищевой эффект и что более медленно растворяющиеся капсулы показывают больший пищевой эффект и (2) азитромициновые быстро растворяющиеся таблетки, порошки для оральной суспензии и одноразовые упаковки лекарственных форм не выявляют отрицательного пищевого эффекта.

#### Пример 1.

Этот пример является сравнительным и демонстрирует влияние завтрака высокой жирности на систематическое выделение азитромицина, дозированного в виде капсульной лекарственной формы со средней скоростью растворения.

Готовились капсулы, которые содержали 250 мг активного азитромицина. Состав этих капсул представлен в таблице 1. Поведение этих капсул с точки зрения растворения оценивалось в соответствии с обсужденным ранее способом с использованием ротационного перемешивания 100 об/мин, 900 мл фосфатного буфера рН 6 при 37 градусах С. Средний % растворенного азитро-

мицина через 15 минут составил 25%, а через 30 минут - 76%

Влияние пищи на биологическую активность азитромицина определялось следующим образом

Одиннадцать здоровых мужчин - волонтеров принимали орально 500 мг азитромицина (2 x 250 мг капсулы) на каждого по 2 случая В первом случае субъекты принимали дозировку после ночи голодания (пищевое и жидкостное) в 12 часов Доза проглатывалась со 150 мл воды и далее было принято 150 мл воды через час после принятия дозы Во втором случае субъекты получали пищу, состоящую из молока, хлеба с маслом бекона, 2 жареных яиц и кофе Доза принималась со 150 мл воды спустя 30 минут после окончания приема пищи Отбирались образцы крови до дозирования и спустя 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после принятия еды Концентрация азитромицина в плазме определялась с применением для анализа метода жидкостной хроматографии высокого разрешения Для каждого субъекта, для каждого условия дозирования и условий питания определялась площадь под кривой концентрация лекарства в плазме в зависимости от времени (AUC) В качестве оценки влияния пищи на оральную биологическую доступность ИСПОЛЬЗОВАЛОСЬ ОТНОШЕНИЕ  $AUC_{\text{с пищей}}/AUC_{\text{натощак}}$  Среднее значение  $AUC_{\text{с пищей}}/AUC_{\text{натощак}}$  составило 0,22 с низким высоким 90% пределами достоверности в 0,06 и 0,84 соответственно

Пример 2.

Этот пример является, сравнительным и демонстрирует влияние завтрака высокой жирности на систематическое выделение азитромицина, дозированного в виде капсульной лекарственной формы, которая растворяется более быстро, чем капсулы примера 1

Азитромициновые капсулы (эффективность 250 мг) готовились в соответствии с составом в таблице 2 Растворение азитромицина из этих капсул оценивалось как в примере 1 Через 15 минут 97% заключенного в капсулы азитромицина растворилось

Влияние пищи на биологическую доступность азитромицина из этой лекарственной формы определялось следующим образом Двенадцать здоровых мужчин волонтеров орально принимали дозу азитромицина 500 мг (2 x 250 мг капсул) на каждого по 2 случая В первом случае субъекты принимали дозу после ночного голодания, а в другом случае субъекты принимали дозу после принятия пищи, состоящей из двух яиц, поджаренных в одной столовой ложке масла, двух полосок бекона, двух унций (28,3 г x 2) ветчины, двух кусочков тоста с двумя чайными ложками масла и двух кружочков желе и восьми унций (226,4 г) цельного жирного молока Оральные дозировки принимались с 250 мл воды Образцы крови отбирались до дозирования и спустя 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72 и 96 часов после дозирования Концентрация азитромицина в плазме определялась с применением метода жидкостной хроматографии высокого разрешения Для каждого субъекта в каждом условии дозирования определялась площадь под кривой, представляющей собой зависимость концентрации лекарства в сыворотке от времени (AUC) - для каждого условия питания Отношение  $AUC_{\text{с пищей}}/AUC_{\text{натощак}}$  использовалось в качестве меры.

определяющей влияние пищи на оральную биологическую доступность азитромицина Среднее значение  $AUC_{\text{с пищей}}/AUC_{\text{натощак}}$  составило 0,8 с более низким и более высоким - 90% пределами достоверности 0,067 и 0,96 соответственно

Пример 3.

Этот пример является сравнительным и демонстрирует влияние легкого завтрака на систематическое выделение азитромицина дозированного в виде капсульной лекарственной формы, характеризующейся быстрым растворением

Азитромициновые капсулы (эффективность 250 мг) готовились в соответствии с составом в таблице 2 Растворение азитромицина из этих капсул оценивалось также, как в примере 1 Через 15 минут 99% помещенного в капсулу азитромицина растворялось

Влияние легкого завтрака на биологическую доступность азитромицина из такой лекарственной формы определялось следующим образом Двенадцать здоровых мужчин волонтеров орально принимали 1000 мг азитромицина (4 x 250 мг капсул) по 2 случая на каждого В первом случае субъекты принимали дозу после 12 часов голодания а в другом случае - после принятия легкого завтрака, состоящего из двух кружочков масла и джема и около 300 мл кофе или чая с молоком Оральные дозировки принимались с 240 мл воды Образцы крови отбирались до принятия дозы и спустя 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, и 46,5 часов после принятия дозы Концентрация азитромицина в плазме определялась с применением аналитического метода жидкостной хроматографии высокого разрешения Для каждого субъекта в каждом условии дозирования определялась площадь под кривой представляющей собой зависимость концентрации лекарства в сыворотке от времени (AUC) - для каждого условия питания

Отношение  $AUC_{\text{с завтраком}}/AUC_{\text{натощак}}$  использовалось в качестве меры влияния пищи на оральную биологическую доступность Среднее значение  $AUC_{\text{с завтраком}}/AUC_{\text{натощак}}$  составило 0,71 с более низким и более высоким 90% пределами достоверности в 0,53 и 0,95 соответственно

Пример 4.

Пример демонстрирует влияние завтрака высокой жирности на систематическое выделение азитромицина, дозированного в таблеточной лекарственной форме, которая характеризуется быстрой растворимостью

Азитромициновые таблетки готовились в соответствии с составом, приведенным в таблице 3 Оценка растворимости производилась так же, как в примере 1 Через 30 минут 100% азитромицина находилось в растворенном состоянии

Влияние пищи на биологическую доступность азитромицина выделяемого из этих таблеток, определялось следующим образом Двенадцать здоровых мужчин волонтеров орально принимали 500 мг азитромицина (2 x 250 мг таблеток) по 2 случая на каждого В первом случае субъекты принимали дозу после голодной ночи, а в другом случае - после принятия пищи, состоящей из двух яиц, поджаренных с одной столовой ложкой масла, двух полосок бекона, двух кусочков тоста с двумя чайными ложками масла и двух кружочков желе, восьми унций (226,4 г) цельного жирного мо-

пока и 6 унций (169,8 г) измельченного поджаренного картофеля, съеденных в течение двадцати минут. Оральные дозы принимались с 240 мл воды. Образцы крови отбирались перед дозировкой и спустя 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72 и 96 часов после принятия дозы. Концентрация азитромицина в плазме определялась с применением аналитического метода жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для каждого субъекта в каждом из условий дозировки определялась площадь под кривой зависимости концентрации лекарства в плазме от времени (AUC) - для каждого условия питания.

Отношение  $AUC_{\text{Пищ}}/AUC_{\text{Гол}}$  использовалось в качестве меры влияния пищи на оральную биологическую доступность. Среднее значение  $AUC_{\text{Пищ}}/AUC_{\text{Гол}}$  было 0,97 с более низким и более высоким 90% пределами достоверности 0,82 и 1,13 соответственно.

#### Пример 5.

Этот пример демонстрирует влияние японской пищи на систематическое выделение азитромицина, принимаемого в быстрорастворяющейся таблеточной лекарственной форме.

Таблеточная дозированная форма азитромицина была приготовлена в соответствии с составом, приведенным в таблице 4.

Растворение этой дозированной формы оценивалось как описано в примере 1. Через 15 минут 100% азитромициновой дозы растворялось.

Влияние пищи на биологическую доступность азитромицина из этих таблеток определялось следующим образом. Восемь здоровых мужчин-волонтеров орально принимали 500 мг азитромицина (2 x 250 мг таблеток) по 2 случая на каждого, в первом случае субъекты дозу принимали после 12 часов голодания, а во втором случае субъекты принимали дозу через 30 минут после приема японской пищи, состоящей из риса, маисового супа, жареного яйца, морских водорослей, шпината и пикантных закусок. Оральные дозы принимались с 200 мл воды. Образцы крови отбирались перед дозировкой и спустя 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 часов. Концентрация азитромицина в плазме определялась с использованием аналитического метода жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для каждого субъекта при каждом из условий дозировки определялась площадь под кривой зависимости концентрации лекарства в сыворотке от времени (AUC) - для каждого условия питания.

Отношение  $AUC_{\text{Пит}}/AUC_{\text{Гол}}$  использовалось в качестве меры влияния пищи на оральную биологическую доступность. Среднее значение  $AUC_{\text{Пит}}/AUC_{\text{Гол}}$  было 1,00 с более низким и более высоким 90% уровнями достоверности в 0,67 и 1,15 соответственно.

#### Пример 6. -

Этот пример сравнивает влияние завтрака высокой жирности и завтрака с низкой жирностью на системное выделение азитромицина, дозированного в виде "Powder for Oral Suspension" лекарственной формы.

Азитромицин "Powder for Oral Suspension" был приготовлен в соответствии с составом в таблице 5. Этот состав предназначался для увлажнения и быстрого диспергирования при разложении

водным наполнителем. Растворение этой суспензии оценивалось как описано в "Подробном описании". Через 15 минут 97% дозы азитромицина растворялось, через 30 минут растворялось 99,6% дозы азитромицина.

Эффект влияния принятия пищи с высокой жирностью и с низкой жирностью на биологическую доступность азитромицина из этой лекарственной формы в виде суспензии определялся следующим образом.

Шесть здоровых мужчин-волонтеров орально принимали 500 мг азитромицина (12,5 мл оральной суспензии концентрации 40 мг/мл) на каждого 3 случая. В первом случае субъекты принимали дозу после ночного голодания в 10-12 часов. В другом случае субъекты принимали дозу после принятия пищи высокой жирности, состоящей из двух яиц, поджаренных в одной столовой ложке масла, двух полосок бекона, двух кусочков тоста с двумя кружочками масла, восьми унций (226,4 г) цельного жирного молока и 6 унций (169,8 г) измельченного поджаренного картофеля и принимаемой в течение двадцати минут. В третьем случае субъекты принимали дозу после принятия пищи низкой жирности, состоящей из одной унции (28,3 г) Cheerios (зарегистрированный торговый знак General Mills Inc.) каши и восьми унций (226,4 г) цельного молока. Оральная дозировка принималась с 240 мл воды (дважды по 120 мл путем орального спринцевания плюс дополнительно 120 мл). Образцы крови отбирались до дозировки и спустя 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72 и 96 часов после дозировки. Концентрация азитромицина в плазме определялась с использованием аналитического метода жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для каждого субъекта в каждом из условий дозировки определялась площадь под кривой, соответствующей зависимости концентрации лекарства в плазме от времени (AUC) - для каждого условия питания.

Отношение  $AUC_{\text{Пит}}/AUC_{\text{Гол}}$  использовалось в качестве меры влияния пищи на оральную биологическую доступность. Для пищи высокой жирности средняя величина  $AUC_{\text{Пит}}/AUC_{\text{Гол}}$  составила 1,01 с более низким и более высоким 90% уровнями достоверности в 0,82 и 1,33 соответственно.

#### Пример 7.

Этот пример демонстрирует влияние завтрака высокой жирности на систематическое выделение азитромицина, дозированного в виде лекарственной формы "единичной дозированной упаковки" (пакетика).

Дозированная форма азитромицина "единичная дозированная упаковка" (пакетик) готовилась в соответствии с составом, описанным в таблице 4. Растворение этой дозированной лекарственной формы оценивалось как описано в "Подробном описании" выше. Через 15 минут 99% азитромицина растворялось.

Влияние пищи на биологическую доступность азитромицина из этой лекарственной формы "пакетика" определялось следующим образом. Двенадцать здоровых мужчин-волонтеров принимали орально дозу 1000 мг азитромицина (пакетик 1 г) по два случая на каждого. В первом случае субъекты подвергались дозировке после ночного

голодания по крайней мере 12 часов, а в другом случае субъекты подвергались дозировке после принятия высоко жирной пищи, состоящей из двух яиц, поджаренных в одной столовой ложке масла, двух полосок бекона, двух кусочков тоста с двумя чайными ложками масла двух кружочков желе, восьми унций (226,4 г) цельного жирного молока и 6 унций (169,8 г) измельченного поджаренного картофеля. Оральные дозировки принимались с 240 мл воды (дважды по 60 мл путем орального спринцевания плюс дополнительно 120 мл). Образцы крови отбирались до дозирования и спустя 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после дозирования. Концентрация азитромицина в плазме определялась с применением аналитического метода жидкостной хроматографии высокого разрешения. Для каждого субъекта в каждом условии дозирования определялась площадь под кривой, соответствующей зависимости концентрации лекарства в плазме от времени - для каждого условия питания.

Отношение  $AUC_{\text{Пищ}} / AUC_{\text{Гол}}$  использовалось в качестве меры влияния пищи на оральную биологическую доступность. Средняя величина  $AUC_{\text{Пищ}} / AUC_{\text{Гол}}$  была 1,12 с более низким и более высоким 90% уровнями достоверности 0,99 и 1,27.

#### Пример 8.

Азитромициновые таблетки данного изобретения готовились эффективно 150, 200, 250, 300, 500 и 600 мг. Ядро таблеток готовилось влажным гранулированием всех ингредиентов ядра таблеток (за исключением стеарата магния/натрий лаурилсульфат) *Высушенные гранулы* смешивались со смазывающей смесью магний стеарат/натрий лаурилсульфат. после чего следовало таблетирование прессом для изготовления таблеток. Таблетки покрывались водным пленочным покрытием, содержащим окрашенный и/или прозрачный Opadry. Состав таблеток соответствовал составу, описанному в таблице 7.

#### Пример 9.

Готовятся дополнительные таблеточные составы азитромицина (250 мг), описанные в таблице 8, которые не проявляют отрицательного пищевого эффекта. Разбавитель в этих составах (двухосновный фосфат кальция, безводный) может быть заменен двухосновным фосфатом кальция дигидратом, микрокристаллической целлюлозой, лактозой NF/BP/EP/IP или другим подходящим разбавителем. Смазывающее вещество в этих таблетках (магний стеарат/натрий лаурилсульфат. 90/10) может быть заменено стеаратом магния/и/или коллоидной двуокисью кремния или натрий стеарил фу Маратом. Магний стеарат и натрий лаурил фумарат обычно используются в количествах, составляющих от 0,5 до 7% от общего веса таблетки. Коллоидная двуокись кремния обычно используется в количестве 0,1-1% от общего веса таблетки. Несмотря на то, что возможен значительный разброс в отношении наполнителей, величина отношения фосфата кальция к предварительно желатинизированному крахмалу должна составлять величину приблизительно 2.1 или более. Пленочное покрытие Opadry не является необходимым для получения выделения лекарственного препарата, не зависящего от принятия пищи, но

оно служит для улучшения легкости проглатывания и внешнего вида таблеток, а также для дифференциации интенсивности Покрытие Opadry может составлять от 2 до 6% от общего веса таблетки. Могут быть получены таблетки с другой эффективностью поддерживанием приблизительно отношений азитромицин/наполнитель, описанных в таблице 8, и увеличением или уменьшением общего веса таблетки.

#### Пример 10.

Готовятся другие 250 мг таблеточные составы, которые не выявляют отрицательного пищевого эффекта, представленные в таблицах 9 и 10. В этих составах в качестве дезинтеграторов используются маисовый крахмал, натрий гликолат крахмала и сшитый поповинилпирролидон. 8 качестве разбавителей служат двухосновный фосфат кальция, лактоза NF/BP/EP и микрокристаллическая целлюлоза.

В качестве смазывающего вещества используется магний стеарат/натрий лаурилсульфат.. Магний стеарат/натрий лаурилсульфат может быть заменен магний стеаратом и/или коллоидной двуокисью кремния или натрий с теарипфумаратом. Стеарат магния и натрий стеарипфумарат обычно используются в количествах, составляющих от 0,5 до 7% от общего веса таблетки. Коллоидная двуокись кремния обычно используется в количестве 0,1-1% от общего веса таблетки. Хотя возможен значительный разброс, касающийся отношений наполнителей, отношение разбавитель/дезинтегратор должно составлять приблизительно 21 или более. Применение пленочного покрытия Opadry не является необходимым для получения лекарственного препарата с выделением, не зависящим от пищи, но оно служит для улучшения легкости проглатывания и улучшения внешнего вида таблеток. Покрытие Opadry может составлять 2-6% от общего веса таблеток. Таблетки другой эффективности получаются при поддержании соответствующих отношений азитромицин/наполнитель, описанных в таблицах 9 и 10, увеличением или уменьшением общего веса таблетки. Эти составы являются иллюстративными и возможна замена в них на другие дезинтеграторы, разбавители и смазывающие вещества с применением известных в данной области веществ.

#### Пример 11.

Был приготовлен состав "Порошка для оральной суспензии", описанный в таблице 11. Состав не показывает отрицательного пищевого эффекта.

#### Пример 12.

Азитромициновые составы "порошка для оральной дисперсии" готовятся в соответствии с составами, проиллюстрированными в таблицах 12 и 13. Единичная эффективность этих составов соответствует 600 мг азитромицина/бутылочку, а используемая эффективность после разбавления водой составляет 40 мг/мл. Для составления к грамму смеси добавляется 0,52 мл воды. 9 мл воды и 16,74 грамма смеси образуют приблизительно 20 мл суспензии. Эти составы! включают 200 мг азитромицина/нзполненную бутылочку. Перечисленные "ароматизирующие системы" легко могут быть заменены другими ароматизирующими веществами, которые придают приятный вкус и ста-

бильное pH 10 в течение срока использования составленной суспензии (приблизительно 5 дней) Также легко может быть заменен краситель Составы этого примера являются иллюстративными, а не ограничивающими изобретение Эти составы не проявляют отрицательного пищевого эффекта

Пример 14.

Готовятся следующие составы единичных упаковок азитромицина, которые являются при-

мерными, но не ограничивающими изобретение (таблицы 14 и 15) Ароматизирующие системы для этих лекарственных форм легко могут быть заменены любыми ароматизирующими системами, которые сообщают приятный вкус при растворении пакетика в воде или водном напитке При растворении в воде или водном напитке эти лекарственные формы не проявляют отрицательного пищевого эффекта

Таблица 1

Состав 250 мг азитромициновых капсул Приготовленных в белых непрозрачных замкнутого типа капсулах

Ингредиент	Мг/капсулу
1 Азитромицин' 2 Лактоза, безводная 3	263,72
Кукурузный крахмал, водный 4 Стеарат	149,86
магния/натрий лаурилсульфат (90/10) 5 Сумма	47,0
	<b>9,40</b>
	470,0

В расчете на общую эффективность 94,8%, нестехиометрический гидрат

Таблица 2

Состав азитромициновых капсул Этот состав был приготовлен в виде сухих грануляций и помещался в непрозрачные замкнутые капсулы

Ингредиент	Мг/капсулу
1 Дигидрат азитромицина 2 Лактоза, безводная 3 Кукурузный крахмал, водный	262,05
4 Стеарат магния/натрий лаурилсульфат 5	151,55
Сумма	47,0
	9,40
	470,0

Эквивалент 250 мг азитромицина в расчете на общую эффективность 95,4%.

Таблица 3

Состав ззитромициновых таблеток, покрытых пленкой Этот состав был спрессован с образованием 0.262 "х. 0,5312" модифицированных капсульных таблеток, сверху выгравировано "Pfizer", снизу имеющих бороздку, и был покрыт "розовым Opadry"

Ингредиент	Вес (мг/единицу)	%
1 Азитромицин дигидрат 2 Предварительно	262,05	58.2
желатинизированный крахмал" 3 Двухосновный	27,00	6,0
фосфат кальция, безводный 4 Натрий	138,84	30.9
кроскармеллоза 5 Стеарат магния/натрий	9,00	2,0
лаурилсульфат (90/10) 6 Розовый Opadry 11##	13,11	2,9
	18,00	
Всего (без учета покрытия)	463,5	100
	450	

Эквивалент 250 мг азитромицина в расчете на общую эффективность 95,4%

"Крахмал 1600 " Ac-Di

III Содержит лактозу, гидроксипропилмethylцеллюлозу, двуокись титана, триацетин и DEC Red N» 30 алюминиевый лак

Таблица 4

Состав азитромициновых таблеток покрытых пленкой Обычные капсульные покрытые белой пленкой таблетки (0 262" x 0 5312") были спрессованы, а затем покрыты "белым Opadry" и "прозрачным Opadry"

Ингредиент	Вес (мг/таблетку)	%
1 Азитромицин дигидрат	262,05	58,2
2 Предварительно желатинизированный крахмал	27,00	6,0
3 Двухосновный фосфат кальция, безводный	138,84	30,9
4 Натрий кроскармепоза	9,00	2,0
5 Белый Opadry	12,825	2,9
6 Прозрачный Opadry	0,675	
7 Стеарат магния/натрий лаурилсульфат (90/10)	13,11	
Всего (без учета покрытия)	463,5	100
	450	

Эквивалент 250 мг азитромицина в расчете на общую эффективность 95.4% "

Крахмал 1500 "" Ac-Di-Sol

## Содержит гидроксипропил метил целлюлозу, двуокись титана, полиэтиленгликоль и полисорбат 80

### Содержит гидроксипропил метил целлюлозу и полиэтилен гликоль

Таблица 5

Состав азитромицинового "порошка для оральной суспензии" Для растворения этого состава на г сухого состава добавляется 0 52 мл воды

Ингредиент	Вес (мг/бутылочку)	%
1 Азитромицин дигидрат	838,57	5,0
2 Сахароза	15487,74	92,4
3 Натрий фосфат трехосновный, безводный	70,01	0,4
4 Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel-EF)	26,62	0,2
5 Ксантановая смола (Keltrol)	26,62	0,2
6 FDEC Red	59,94	<0,01
7 Вишня высушенная распылением # 11929	133,28	1,8
8 Иск ванильный крем # 11489	99,96	
9 SDNск банан # 15223		
10 Сумма	16743,41	100

В расчете на общую эффективность 95.4%

Суммарное содержание ингредиентов 7, 8 и 9

Таблица 6

Состав азитромициновой лекарственной формы "единичная дозированная упаковка"

Эта смесь готовилась и наполнялась в 3,25 "x 4" тонкослойные пакетики из белой бумаги (алюминия) полиэтилена Для растворения с целью дозирования содержимое пакетика помещалось в 60 мл воды и хорошо перемешивалось

Ингредиент	Вес (г/единицу)	%
1 Азитромицин дигидрат	1,048	9,5
2 Сахароза	9,707	88,3
3 Трехосновный фосфат натрия, безводный	0,088	0,8
4 Коллоидная двуокись кремния	0,055	0,5
5 Вишня, высушенная распылением # 11929	0,038	0,9
6 Напылен сухой иск банан #15223	0,064	
7 Сумма	11,00	too

Эквивалент 1 г азитромицина в расчете на общую эффективность 95,4% для дигидрата азитромицина

Таблица 7

Примеры составов азитромициновых таблеток, которые не выявляют пищевого эффекта

Вес, мг/таблетку (%)

Компонент	Эффективность, мг/таб.						%
	150 мг	200 мг	250 мг	300 мг	500 мг	600 мг	
Азитромицин дигидрат	157,23	209,613	262,05	314,46	524,10	628,93	58,2
Предварительно желатинизированный крахмал	16,20	21,60	27,00	32,40	54,00	64,80	6,0
Двухосновный фосфат кальция, безводный	83,305	111,01	138,84	166,61	277,68	333,21	30,9
Натрий кроскармеллоза #	5,400	7,200	9,00	10,80	18,00	21,60	2,0
Стеарат магния/натрий лаурилсульфат (90/10)	7,865	10,486	13,11	15,73	26,22	31,46	2,9
Opadry®	S.1	10,8	13,5	16,2	27,0	32,4	а
Всего"	278,1	370,8	463,5	556,2	927,0	1122,4	
(без учета покрытия)	270,0	360,0	450,0	540,0	900,0	1090,0	100

а В расчете на теоретическую эффективность 95,4%.

# Крахмал 1500.

Например Ac-Di-Sol.

® Гидроксипропил метил целлюлоза и соответствующий пластификатор, вспомогательные вещества

для пленочного покрытия, вещество для придания непрозрачности и лаки.

Таблица 8

Примеры составов азитромициновых таблеток (250 мг), которые

не показывают отрицательного пищевого эффекта

Вес, мг/таблетку (%)

Компонент	Состав 1		Состав 2		Состав 3	
	мг/таб.	%	мг/таб.	%	мг/таб.	%
Азитромицин дигидрат	262,05	58,2	262,05	58,2	262,05	58,2
Предварительно желатинизированный крахмал	50,0	11,1	13,9	3,1	50,0	11,1
Двухосновный фосфат кальция, безводный	115,84	25,8	140,94	31,3	104,84	23,3
Натрий кроскармеллоза	9,0	2,0	20,0	4,5	20,0	4,5
Стеарат магния/натрий лаурилсульфат	13,11	2,9	13,11	2,9	13,11	2,9
Opadry®	13,5	-	13,5	*	13,5	*
Всего	463,5	100	463,5	100	463,5	100
(без учета покрытия)	450	100	450	100	450	100

® Гидроксипропил метил целлюлоза и соответствующие пластификаторы, вспомогательные вещества

для пленочного покрытия, вещества для придания непрозрачности и лаки

Таблица 9

Составы азитромициновых таблеток, которые не выявляют отрицательного пищевого эффекта.

Вес, мг/таблетку (%)

Компонент	Состав 4		Состав 5		Состав 6	
	мг/таб.	%	мг/таб.	%	мг/таб.	%
Азитромицин дигидрат*	262,05	58,2	262,05	58,2	262,05	58,2
Маисовый крахмал <sup>1</sup>	13,9	3,1	27,0	6,0	50,0	11,1
Двухосновный фосфат кальция * или Лактоза NF/BP/EP/JP или Микrokристаллическая целлюлоза	151,94	33,8	138,84	30,9	115,84	25,8
Натрий гликолят крахмала # или Сшитый поливинил пирролидон Ш	9,0	2,0	9,0	2,0	9,0	2,0
Стеарат магния/натрий лаурилсульфат	13,11	2,9	13,11	2,9	13,11	2,9
Opadry®	13,5	-	13,5	*	13,5	*
Всего	463,5	100	463,5	100	463,5	100
(без учета покрытия)	450	100	450	100	450	100

\* Эквивалент 250 мг азитромицина

<sup>1</sup>Называемый также крахмал NF или кукурузный крахмал.

Безводный или дигидрат



# Например, Explotal или Pnmojei

## Например, PVP - XL от International Speciality Products inc.

^ Гидроксипропил метил целлюлоза и соответствующие пластификаторы, вспомогательные вещества для пленочного покрытия, вещества для придания непрозрачности и лаки

Таблица 10

Примеры составов азитромициновых таблеток, которые не выявляют отрицательного пищевого эффекта

Компонент	Состав 7		Состав 8		Состав 9	
	мг/таб.	%	мг/таб.	%	мг/таб.	%
Азитромицин дигидрат*	262,05	58,2	262,05	58,2	262,05	58,2
Маисовый крахмал*	13,9	3,1	27,0	6,0	27,0	6,0
Двухосновный фосфат кальция** или	140,94	31,3	144,84	32,2	127,84	28,4
Лактоза NF/BP/EP/JP или						
Микрокристаллическая целлюлоза						
Натрий гликолят крахмала # или	20,0	4,5	3,0	0,7	20,0	4,5
Сшитый поливинилпирролидон Ш						
Стеарат магния/натрий лаурилсульфат	13,11	2,9	13,11	2,9	13,11	2,9
Opadry®	13,5	*	13,5	.	13,5	
	463,5		463,5		463,5	
Всего	450	100	450	100	450	100
(без учета покрытия)						

\* Эквивалент 250 мг азитромицина

\* Называемый также крахмал NF или кукурузный крахмал.

\*\* Безводный или дигидрат

\* Например, Exptotab или Primojel

## Например, PVP - XL от international Speciality Products inc

® Гидроксипропил метил целлюлоза и соответствующие пластификаторы, вспомогательные вещества для пленочного покрытия, вещества для придания непрозрачности и лаки

Таблица 11

Компонент	Вес (мг/грамм)	%
Дигидрат азитромицина	47,97	4,8
Сахароза NF	579,71	58,0
Сорбит, кристаллический, порошок, NF/CC	289,86	29,0
Натрий карбонат, безводный, NF	18,84	1,9
Натрий бензоат, NF/TCC	4,35	0,4
Порошок смолы трагакант	14,49	1,4
Двуокись титана USP	14,49	1,4
Коллоидная двуокись кремния NF	1,45	0,1
Аминоксусная кислота (глицин) USP	5,80	0,6
Иск клубника высушенная распылением # 22653	15,26	2,3
Тропический яблочный пунш # 26508	7,73	2,3
Настой перечной мяты сухого напыления # 15634	0,15	2,3
Всего	1000,00	100

Таблица 12

Примеры составов азитромицинового "порошка для оральной суспензии"  
Вес, мг/бутылочку (%)

Компонент	Состав 1		Состав 2		Состав 3	
	мг/бут.	%	мг/бут.	%	мг/бут.	%
Азитромицин дигидрат	838,57	5,0	838,57	5,0	838,57	5,0
Сахароза NF	5487,74	92,4	15370,54	91,7	15487,74	92,4
Трехосновный фосфат натрия, безводный	70,01	0,4	70,01	0,4	70,01	0,4
Гидроксипропил целлюлоза	26,62	0,2	23,62	0,2	0	0
Ксантановая смола	26,62	0,2	26,62	0,2	0	0
Натрий карбоксиметилцеллюлоза.	0	0	0	0	53,24	0,4
Коллоидная двуокись кремния	0	0	16,74	0,1	0	0
Глицин	0	0	100,46	0,6	0	0
Иск вишня, высушенная распылением # 11929	59,94	1,8	59,94	1,8	59,94	1,8
Иск ванильный крем # 11489	133,28	1,8	133,28	1,8	133,28	1,8
Иск банан, высушенный распылением # 15223	99,96	1,8	99,96	1,8	99,96	1,8
Окраш вещество FD & C Red # 40	0,67	<0,01	0,67	<0,01	0,67	<0,01
Всего	16743,41	100	16743,41	100	16743,41	100

Таблица 13

Примеры составов азитромицинового порошка дш оральной суспензии"  
Вес, мг/бутылочку (%)

Композиция	Состав 4		Состав 5		Составе	
	мг/бут.	%	мг/бут.	%	мг/бут.	%
Азитромицин дигидрат	838,57	5,0	838,57	5,0	838,57	5,0
Сорбит	15138,55	90,4	7743,87	46,2	7656,37	45,7
Сахароза NF	0	0	7743,87	46,2	7656,37	45,7
Карбонат натрия, безводный NF	302,00	1,8	0	0	150,00	0,9
Трехосновный фосфат натрия, безводный	0	0	70,01	0,4	35,00	0,2
Гидроксипропилцеллюлоза ?,	0	0	26,62	0,2	17,75	0,1
Ксантановая смола	0	0	26,62	0,2	17,75	0,1
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	53,24	0,3	0	0	17,75	0,1
Коллоидная двуокись кремния	16,74	0,1	0	0	10,00	0,1
Глицин	100,46	0,6	0	0	50,00	0,3
Иск вишни, высушенная распылением #11929	59,94	1,8	59,94	1,8	59,94	1,6
Иск ванильный крем #11489	133,28	1,8	133,28	1,8	133,28	1,8
Иск банан, высушенный распылением * 15223	99,96	1,8	99,96	1,8	99,96	1,8
Окраш вещество FD & C Red # 40	0,67	<0,01	0,67	<0,01	0,67	<0,01
Всего	16743,41	100	16743,41	100	16743,41	100

Таблица 14

Образцы! составов единичных лекарственных упаковок

Компонент	Состав 1		Состав 2		Состав 3	
	г/упак.	%	г/упак	%	г/упак	%
Азитромицин дигидрат	1,048	9,6	1,048	9,3	1,048	16,7
Сахароза NF	9,707	88,9	9,707	86,1	5,0	79,5
Сорбит	0	0	0	0	0	0
Трехосновный фосфат натрия, безводный	0,04	0,4	0,2	1,8	0,068	1,4
Карбонат натрия, безводный	0	0	0	0	0	0
Глицин	0	0	0	0	0	0
Коллоидная двуокись кремния	0,022	0,2	0,22	2,0	0,055	0,8
Иск вишня, высушенная распылением # 11929	0,038	0,9	0,038	0,8	0,033	1,6
Иск банан, высушенный распылением #15223	0,064	0,9	0,064	0,8	0,064	1,6
Всего	10,919	100	11,277	100	6,293	100

Таблица 15

Примеры составов единичных лекарственных упаковок

Компонент	Состав 1		Состав 2		Состав 3	
	г/упак	%	г/упак	%	г/упак	%
Азитромицин дигидрат	1,048	9,5	1,048	9,5	1,048	9,5
Сахароза	0	0	4,85	44,1	4,85	44,1
Сорбит	9,707	88,2	4,85	44,1	4,85	44,1
Трехосновный фосфат натрия, безводный	0,088	0,9	0,088	0,9	0,044	0,5
Карбонат натрия, безводный	0	0	0	0	0,022	0,2
Глицин	0	0	0	0	0,022	0,2
Коллоидная двуокись кремния	0,055	0,5	0,055	0,5	0,055	0,5
Иск вишня высушенная распылением #11929	0,038	0,9	0,038	0,9	0,038	0,9
Иск банан, высушенный распылением # 15223	0,064	0,9	0,064	0,9	0,064	0,9
Всего	11,000	100	10,993	100	10,993	100

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна. 88000, м Ужгород, вул Гагзіна, 101  
(03122)3-72-89 (03122)2-57-03