



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84534** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/20
A61K 31/522 (2008.01)
A61P 31/12 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ З НИЗЬКОЮ ДОЗОЮ ЕНТЕКАВІРУ

1

2

(21) 2002097732
(22) 26.01.2001
(24) 10.11.2008
(86) PCT/US01/02630, 26.01.2001
(31) 60/185,672
(32) 29.02.2000
(33) US
(31) 60/221,313
(32) 28.07.2000
(33) US
(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 р.
(72) КОЛОННО РІЧАРД ДЖ., СПРОКЕЛ ОМАР Л.,
ХАРИАНАВАЛА ЕБАЙЗЕР, ДЕСАІ ДІВ'ЯКАНТ,
ФЕЙКС МАЙКЛ Г.
(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КО.
(56) GRAUL A. ET AL. / BMS - 200475: Anti-HBV //
DRUGS FUTURE.-1999.- 24(11).-P. 1173-1177
GENOVESI E.V. ET AL. / Efficacy of the carbocyclic
2'-deoxyguanosine nucleoside BMS - 200475 in the
woodchuck model of hepatitis B virus infection //
Antimicrobial Agents Chemotherapy.-1998, Dec.-
vol.42, No.12.-P.3209-3217
DE CLERCQ E. / Perspectives for the treatment of
hepatitis B virus infections // INTERNATIONAL
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS.-1999,
JUL.-12 (2).-P. 81-95
BISACCHI G. S. ET AL. / BMS - 200475, a novel
carbocyclic 2'-deoxyguanosine analog with potent and
selective anti-hepatitis B virus activity in vitro //
BIOORG. MED. CHEM. LETT.-1997.-7(2).-P. 127-
132
TORRESI J., LOCARNINI S. / Antiviral chemotherapy
for the treatment of hepatitis B virus infections //
Gastroenterology.-2000, Feb.-118(2 Suppl 1).-P.S83-
S103
US 4489026 A, 18.12.1984
EP 0481754 A, 22.04.1992
US 4631284 A, 23.12.1986
(57) 1. Застосування ентекавіру для одержання
фармацевтичної композиції у формі таблетки або
капсули для перорального введення один раз на
добу з метою лікування інфікування вірусом гепа-
титу В у дорослого пацієнта-людини, яке відрізня-
ється тим, що вказана композиція містить від 0,5мг

до 1,0мг ентекавіру, прикріпленого до поверхні
фармацевтично прийнятного субстрату.
2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що
вказаний ентекавір присутній в кількості 0,5мг.
3. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що
вказаний ентекавір присутній в кількості 1,0мг.
4. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що
вказана композиція містить одну або більше інших
фармацевтично активних субстанцій.
5. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що
вказаний субстрат носія вибраний з лактози, мік-
рокристалічної целюлози, кальцію фосфату, дек-
стрину, глюкози, декстратів, маніту, сорбіту і саха-
рози або їх суміші, та вказаний ентекавір
прикріплений до вказаного субстрату за допомо-
гою адгезивної субстанції, що має достатню клей-
кість.
6. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що
вказана клейка субстанція вибрана з повідону,
метилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, гідро-
ксіпропілметилцелюлози, гідроксіпропілцелюло-
зи, гідроксидетилцелюлози, желатину, гуарової ка-
меді та ксантанової камеді або їх суміші.
7. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що
вказана композиція містить змащувальну речовину
і дезінтегрант, де вказана змащувальна речовина
вибрана з магнію стеарату, стеаринової кислоти,
натрію стеарилфумарату і натрію лаурилсульфа-
ту, а вказаний дезінтегрант вибраний з кроспові-
дону, натрію кроскармелози, натрію крохмалю глі-
коляту, прежелатинізованого крохмалю та
кукурудзяного крохмалю або їх сумішей.
8. Застосування ентекавіру для одержання фар-
мацевтичної композиції у формі таблетки загаль-
ною масою 100мг, яке відрізняється тим, що вка-
зана композиція таблетки ентекавіру містить:
0,5% ентекавіру
60,00% лактози моногідрату,
32,50% мікрокристалічної целюлози,
4,0% кросповідону,
2,50% повідону, і
0,50% магнію стеарату, де вказані відсотки наведе-
ні на базі мас./мас.,

(13) **C2**

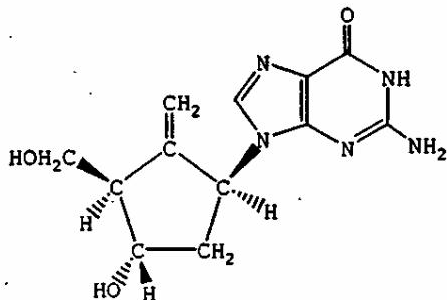
(11) **84534**

(19) **UA**

або
1,0% ентекавіру,
90,0% маніту,
4,0% натрію кроскармелози,

2,50% метилцелюлози, і
2,50% стеаринової кислоти, де вказані відсотки
наведені на базі мас./мас.

Ентекавір, тобто [13-(1a,3a,4p)]-2-аміно-1,9-дигідро-9-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-2-метиленциклопентил]-6Н-пурин-6-он,



являє собою нині випробовуваний у клінічних умовах протівірусний засіб, призначений для лікування від такої вірусної інфекції, як гепатит В.

Ентекавір і його застосування при лікуванні від гепатиту В описано Zahler et al. у [патенті США 5,206,244]. У цьому патенті розкрито, що ймовірний інтервал ефективних протівірусних доз для введення оральним або парентеральним шляхом становитиме від 1,0 до 50мг/кг ваги тіла і що задану дозу можна вводити в організм кілька разів на день через відповідні інтервали часу.

Удосконалені способи синтезування ентекавіра описано Bisacchi et al. у заявці [WO 98/09964].

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять низьку дозу ентекавіра, а також використання цих композицій для безпечного та ефективного лікування від вірусної інфекції гепатиту В.

Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій для введення оральним шляхом, котрі містять низькі дози активної з погляду на її фармацевтичні властивості речовини. Такий ефект досягають шляхом хімічного «зчіплювання» частинок активної з погляду на фармацевтичні властивості речовини з поверхнею субстрату носія. Процес осадження активної речовини на субстраті носія регулюють, що дозволяє звести до мінімуму ефект агломерації частинок активної речовини/субстрату носія.

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій з низькою дозою від близько 0,001мг до близько 25мг активного протівірусного засобу ентекавіра, призначених для одноразового введення щодня з метою лікування від вірусної інфекції гепатиту В дорослої хворої людини. В оптимальному варіанті фармацевтичні композиції містять від близько 0,01мг до близько 10мг ентекавіра, а в найкращому варіанті фармацевтичні композиції містять від близько 0,01 до близько 5мг ентекавіра. Такі оптимальні та найкращі фармацевтичні композиції також вводять один раз на добу з ме-

тою лікування від вірусної інфекції гепатиту В дорослої хворої людини.

Під терміном "доросла хвора людина" слід розуміти хвору людину віком приблизно 16 років і старше і вагою 50 кілограмів і більше. Фармацевтичні композиції, що містять ентекавір в нижніх граничних дозах згаданих вище інтервалів, є придатними для введення в організм хворих дітей або ж дорослих хворих вагою менше 50 кілограмів.

Фармацевтичні композиції з низькими дозами ентекавіра, описані вище для режиму щоденного введення, також можна вводити в організм деяких хворих менш часто. Наприклад, хворих, котрих пролікували шляхом щоденного введення фармацевтичних композицій з низькими дозами ентекавіра і отак одержали можливість тримати ситуацію з їх вірусним зараженням гепатитом В під контролем, можуть поміщати до лікарні для надання медичної допомоги в режимі підтримки, який дозволяє захистити від подальшого розвитку інфекційного захворювання. Таке лікування в режимі підтримки може включати введення композиції з низькою дозою ентекавіра рідше, ніж один раз на добу щодня. Наприклад, достатньою може виявитися одноразова доза, що її вводять один раз на три або на чотири доби або один раз на тиждень.

Фармацевтичні композиції з низькими дозами ентекавіра цього винаходу приготровляють для введення будь-якими придатними для цього способами. Наприклад, композиції для введення оральним шляхом, які є оптимальними, застосовують у формі таблеток, капсул, гранул або порошків або ж у вигляді еліксирів, розчинів або суспензій. Фармацевтичні композиції з низькими дозами ентекавіра також приготровляють для введення парентеральним, ректальним, трансдермальним або назальним шляхом за способами, добре відомими фахівцям. Такі композиції містять прийнятні для використання у фармацевтиці наповнювачі, у тому числі розширюючі агенти, змашувальні речовини, дезинтегруючі агенти, зв'язуючі агенти і т. п., що їх зазвичай застосовують у таких композиціях. Композиції з тривалим вивільненням в організм також включені в обсяг цього винаходу.

Несподівано було виявлено, що одноразове щоденне введення фармацевтичних композицій з низькими дозами ентекавіра цього винаходу є ефективним при лікуванні від вірусної інфекції гепатиту В без небажаних побічних ефектів, які можуть виникати внаслідок уведення режиму із застосуванням високих доз, описаного в [патенті США 5,206,244].

Цей винахід також стосується лікування від вірусної інфекції гепатиту В описаними вище композиціями з низькими дозами ентекавіра у комбінації

з одним або кількома іншими активними з погляду на фармацевтичні властивості агентами. До придатних для цієї мети активних з погляду на фармацевтичні властивості агентів належать один або декілька протівірусних засобів, наприклад, дидазозин, ламівудин, абакавір, адефовір, адефовір дипівоксил, фамцикловір, (2R,4R)-4-(2,6-діаміно-9H-пурин-9-іл)-2-гідроксиметил-1,3-діоксолан (DAPD), білки для імуномодулювання при гепатиті В (ЕНТ 899 від фірми Enzo Biochem), емтрицитабін, 1-(2-деокси-2-фтор-β-О-арабінофуранозил)тимін (FMAU), GLQ-223 (сполука А, альфа-трихозантин), епавудин (L-dT), епцитабін (L-dC), рибавірин, тенофовір (PMPA), 2',3'-дидеокси-2',3'-дидегідро-β-та-(-)-5-фторцитидин[L(-)Fd4C], а також інші фтор-Л- та D-нуклеозиди. До придатних для цієї мети активних з погляду на їх фармацевтичні властивості агентів також належать один або декілька імуномодуляторів, наприклад, альфа-інтерферон, бета-інтерферон, стандартний інтерферон, тимозин-альфа, а також вакцини проти гепатиту В, такі як HBV/MF59, Hepagene та Theradigm-HBV.

Якщо для введення оральним шляхом є придатним інший активний з погляду на фармацевтичні властивості агент або агенти, їх об'єднують з ентекавіром у низькій дозі в єдину таблетку або капсулу. Якщо інший активний з погляду на фармацевтичні властивості агент або інші агенти не є сумісними з ентекавіром для спільного введення в єдиній лікарській формі, наприклад, якщо відрізняється режим або частота введення, тоді інший активний з погляду на фармацевтичні властивості агент або агенти слід вводити окремо. Кількість іншого введенного агента або агентів відповідає стандартній застосовуваній у монотерапії їх кількості або ж зменшеній кількості, що її визначає діючий лікар. Окремі дозовані лікарські форми вводять одночасно або послідовно згідно з призначеним графіком.

Цей винахід також включає лікування коінфікованих хворих із застосуванням описаних вище композицій з низькою дозою ентекавіра. Коінфікований хворий - це людина, заражена іншими вірусними або невірусними захворюваннями у додаток до гепатиту В. Зокрема таке лікування можуть застосовувати для хворих на гепатит В, коінфікованих гепатитом С або ВІЛ. Таких коінфікованих хворих в оптимальному варіанті лікують описаними вище композиціями з низькими дозами ентекавіра у комбінації з одним або кількома описаними вище іншими активними з погляду на фармацевтичні властивості агентами. Наприклад, хворого, коінфікованого гепатитом В та гепатитом С, лікують композицією з низькою дозою ентекавіра у додаток до лікування в режимі введення рибавіріну та інтерферону.

Інший аспект цього винаходу полягає у приготуванні фармацевтичних композицій, зокрема таблеток та капсул, що містять ентекавір у кількості не більше від близько 10мг. Такі композиції не можна приготувати зі збереженням задовільної однорідності шляхом лише простого змішування активної речовини та наповнювачів. Стандартні способи гранулювання також не є придатними для

продуктів, активних у таких низьких дозах.

Композиції у вигляді таблеток та капсул, що містять від близько 0,001мг до близько 10мг ентекавіра, приготують згідно з наведеними нижче процедурами, котрі забезпечують високу ефективність та задовільну однорідність продукту. Композиції приготують спочатку шляхом забезпечення належного осадження ентекавіра на поверхню частинок субстрату носія. Цю операцію виконують шляхом створення розчину ентекавіра у розчиннику разом з адгезивом при температурах в інтервалі від близько 25°C до близько 80°C і нанесення розчину у вигляді аерозолу або потоку на поверхню частинок субстрату носія, які в цей час рухаються. Умови виконання цієї операції регулюються, що дозволяє звести до мінімуму агломерацію частинок. Після цього розчинник видаляють з поверхні носія, залишаючи частинки ентекавіра зчепленими з поверхнею субстрату носія. Це дозволяє запобігти відокремленню ентекавіра від субстрату і звести до мінімуму втрати ентекавіра під час виконання наступних операцій.

Після висушування покриті ентекавіром частинки субстрату носія змішують з будь-якими іншими компонентами, включеними до складу композиції, наприклад, з дезинтегруючим агентом та/або змащувальним агентом. Одержаний в результаті цього порошок після цього пресують з утворенням таблеток або наповнюють ним капсули.

Під час виконання операції розпилення частинки субстрату носія підтримують у рухливому стані шляхом механічного або ж зумовленого дією повітряного потоку збовтування. У разі застосування механічного збовтування субстрат носія поміщають до механічного міксера (з високим ступенем зрушуючого-зусилля) і збовтують. Розчин з ентекавіром та адгезивом, температуру яких підтримують в інтервалі від близько 25°C до близько 80°C, напіляють на частинки субстрату носія з регульованими швидкістю та тиском розпилення (від 0 до 2бар) Для максимального збільшення кількості осаджуваного на носії ентекавіра положення розпилювального пристрою регулюють у такий спосіб, який забезпечує охоплення формою розпилу лише носія. Швидкість осадження і форма розпилу регулюються, що дозволяє звести до мінімуму агломерацію частинок. Після осадження ентекавір-вмісного розчину вологі частинки ентекавіра/субстрату носія переносяться до сушарки, причому це може бути як лоткова сушарка, так і сушарка з псевдозрідженим шаром. Розчинник видаляють при підвищеній температурі. Якщо розчинником є звичайна вода або вода з регульованим рН, придатною є температура в інтервалі від близько 50° до близько 80°C.

У разі застосування збовтування за допомогою повітряного потоку субстрат носія поміщають до резервуара з дрібним ситом на дні. Вхідний повітряний потік регулюють у такий спосіб, що рух частинок субстрату набуває стабільного та текучого характеру. Температуру матеріалу носія врівноважують до інтервалу від близько 25°C до близько 80°C. Розчин з ентекавіром та адгезивом, температуру якого підтримують в інтервалі від близько 25°C до близько 80°C, напіляють на частинки суб-

страту носія з регульованими швидкістю та тиском розпилення, як описано вище. Знову ж положення розпилювального пристрою регулюють у такий спосіб., який забезпечує охоплення формою розпиленого носія, а швидкість осадження контролюють, що дозволяє звести до мінімуму агрегацію частинок. Після осадження ентекавіра температуру підвищують для видалення розчинника. Якщо розчинником є звичайна вода або вода з регульованим рН, придатною є температура в інтервалі від близько 50°C до близько 80°C У разі застосування процедури збівування за допомогою повітряного потоку як осадження ентекавіра на субстрат носія, так і видалення розчинника виконують в єдиній секції, у той час як процедура механічного збівування потребує застосування двох секцій.

Додаткова перевага описаних вище процедур полягає у зменшенні ступеня впливу ентекавіра на виробничий персонал в атмосфері виробничих приміщень.

Хоча наведені вище процедури описані для приготування фармацевтичних композицій, що містять від близько 0,005мг до близько 10мг ентекавіра, їх також можна застосовувати для приготування фармацевтичних композицій, котрі містять низькі дози будь-яких розчинних активних з погляду на фармацевтичні властивості речовин.

Оптимальними розчинниками для описаних вище процедур є звичайна вода та вода з регульованим рН Коефіцієнт розчинення (ступінь розчинності) ентекавіра у воді збільшують шляхом зменшення рН води через додавання кислоти, наприклад, соляної кислоти, або ж шляхом збільшення рН води через додавання основи наприклад гідроксиду амонію.

Адгезив в оптимальному варіанті являє собою полімерний матеріал з високим ступенем клейкості До придатних матеріалів належать повідон, метилцелюлоза гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, желатин, гуарова смола та ксантанова смола, а також їх суміші з повідоном, яким віддають перевагу В оптимальному варіанті в кінцевій композиції кількість адгезиву становить від близько 0,01% до близько 10% за масою від сумарної кількості композиції.

Субстрат носія являє собою прийнятну для використання у Фармацевтиці речовину, яку без ускладнень можна покривати оболонкою шляхом розпилення і яка при цьому не викликає агрегацію частинок До придатних матеріалів належать лактоза, мікрокристалічна целюлоза, фосфат кальцію декстрин, декстрога, декстрати, маніт,

сорбіт та цукроза, а також їх суміші з лактозою та мікрокристалічною целюлозою, причому їх сумішам віддають перевагу В оптимальному варіанті кількість субстрату носія в кінцевій композиції становить від близько 80% до близько 95% за масою від сумарної кількості композиції.

В оптимальному варіанті кількість дезинтегруючого агента в кінцевій композиції становить від близько 1% до близько 7% за масою від сумарної кількості композиції До придатних дезинтегруючих агентів належать кросповідон, кроскармелоза натрієвий крохмалевий гліколят, попередньо клейстеризований крохмаль та кукурудзяний крохмаль а також їх суміші з кросповідоном яким віддають перевагу.

В оптимальному варіанті кількість змащувального агента в кінцевій композиції становить від близько 0,1% до близько 5% за масою від сумарної кількості композиції До придатних змащувальних речовин належать стеарат магнію стеаринова кислота стеарилфумарат натрію та лаурилсульфат натрію, причому перевагу віддають стеарату магнію.

Кінцеву таблетку або капсулу покривають плівкою для полегшення процедури введення. Придатними матеріалами для використання у плівковій оболонці є полімерні глазирувальні засоби, пігменти, пластифікатори, солібілізуючі агенти тощо. До придатних глазирувальних засобів належать гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози тощо. Як пластифікатор до складу плівкової оболонки вводять поліетиленгліколь. До складу плівкової оболонки можуть також вводити додаткові пластифікатори, такі як діетилцитрат та тріетилцитрат. До придатних солібілізуючих агентів належать естери жирної кислоти і поліоксietиленсорбіту, зокрема естер поліоксietиленової жирної кислоти (полісорбат-80). До придатних пігментів належать діоксид титану та різноманітні оксиди заліза.

Компоненти композицій оболонки диспергують у придатному для цього розчиннику, в оптимальному варіанті - у воді. Композицію оболонки наносять на таблетки або капсули із застосуванням стандартних технологій змащування форм або нанесення покриття способом розпилення.

У наведених нижче прикладах описано композиції з низькою дозою ентекавіра в обсязі цього винаходу.

Приклад 1

Застосовуючи описані вище процедури, приготували таблетку з концентрацією 0,5 міліграмів ентекавіра.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 таблетку
Ентекавір	0,5	0,50мг
Моногідрат лактози, NF	60,00	60,00мг
Мікрокристалічна целюлоза, NF	32,50	32,50мг
Кросповідон, NF	4,00	4,00мг
Повідон, USP	2,50	2,50мг

Стеарат магнію, NF	0,50	0,50мг
Очищена вода, USP*	в пропорції	---
Разом	100,00	100,00мг

*видалено висушуванням

Приклад 2

Застосовуючи описані вище процедури, приго-

товляли таблетку з концентрацією 0,1 міліграмів ентекавіра.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 капсулу
Ентекавір	0,1	0,1мг
Моногідрат лактози, NF	60,00	60,00
Мікрокристалічна целюлоза, NF	35,39	35,39мг
Кросповідон, NF	4,0	4,00мг
Повідон, USP	0,01	0,01мг
Стеарат магнію, NF	0,5	0,5мг
Очищена вода, USP*	в пропорції	---
Разом	100,00	100,00мг

*видалено висушуванням

Приклад 3

Застосовуючи описані вище процедури, приго-

товляли таблетку з концентрацією 0,01 міліграмів ентекавіра.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 таблетку
Ентекавір	0,01	0,01мг
Мікрокристалічна целюлоза, NF	93,24	93,24мг
Кросповідон, NF	4,00	4,00мг
Повідон, USP	2,50	2,50мг
Стеарат магнію, NF	0,25	0,25мг
Очищена вода, USP*	в пропорції	---
Разом	100,00	100,00мг

* видалено висушуванням

Приклад 4

Застосовуючи описані вище процедури, приго-

товляли капсулу з концентрацією 10 міліграмів ентекавіра.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 капсулу
Ентекавір	10,00	10,00мг
Мікрокристалічна целюлоза, NF	82,03	82,03мг
Кросповідон, NF	4,00	4,00мг
Повідон, USP	2,50	2,50мг
Стеарат магнію, NF	0,25	0,25мг
Соляна кислота	1,22	1,22мг
Очищена вода, USP*	в пропорції	---
Разом	100,00	100,00мг
Оболонка капсули	-----	

*видалено висушуванням

Приклад 5

Застосовуючи описані вище процедури, приго-

товляли капсулу з концентрацією 0,05 міліграмів ентекавіра.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 капсулу
Ентекавір	0,05	0,05мг
Двокальцієвий фосфат, NF	93,20	93,20мг
Кросповідон, NF	4,00	4,00мг
Гідроксипропілцелюлоза, NF	2,50	2,50мг
Стеарат магнію, NF	0,25	0,25мг

Очищена вода, USP*	в пропорції	---
Разом	100,00	100,00мг
Оболонка капсули	----	

*видалено висушуванням

Приклад 6

Застосовуючи описані вище процедури, приго-

товляли таблетку з концентрацією 1 міліграм ентекавіра.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 таблетку
Ентекавір	1,00	1,00мг
Маніт, NF	90,00	90,00мг
Натрійкроскармелоза, NF	4,00	4,00мг
Метилцелюлоза, NF	2,50	2,50мг
Стеаринова кислота, NF	2,50	0,25мг
Очищена вода, USP*	в пропорції	---
Разом	100,00	100,00мг

*видалено висушуванням

Приклад 7

100-міліграмову таблетку з прикладу 1, яка містить 0,5мг ентекавіра, 100-міліграмову таблетку з прикладу 2, яка містить 0,1мг ентекавіра, 100-міліграмову таблетку з прикладу 3, яка містить 0,01мг ентекавіра, і 100 -міліграмову таблетку з

прикладу 6, яка містить 1,0мг ентекавіра, покривають у вигляді плівки зазначеною нижче композицією, застосовуючи стандартні технології змашування форм або нанесення покриття способом розпилення.

Компонент	Кількість у % за масою	Кількість на 1 таблетку ¹
Opadry®	від 1 до 10	від 1 до 10мг
Пластифікатор ²	від 0 до 10	від 0 до 10мг
Очищена вода, USP*	в пропорції	—

* видалено висушуванням

Opadry® являє собою серійно виготовлюваний продукт і містить гідроксипропілметилцелюлозу, діоксид титану, поліетиленгліколь, естер поліоксіетиленової жирної кислоти (полісорбат 80), синтетичний оксид заліза жовтого кольору і синтетичний оксид заліза червоного кольору.

¹ Розрахунки виконано з тим припущенням, що маса таблетки складає 100мг.

² Придатними пластифікаторами є діетилцитрат та тріетилцитрат.

Приклад 8

Безпечність і протівірусну активність ентекавіра, що його вводили протягом 28 днів хворим людям із вірусною інфекцією хронічного гепатиту В1 вивчали у рандомізованому двічі сліпому випробуванні зі збільшенням доз і контролем за допомогою плацебо. Ентекавір виявив потужну протівірусну активність у всіх протестованих дозах. Середні значення логарифмічного зменшення концентрації

в крові вірусної ДНК для вірусу гепатиту В на 28-й день становили 2,21, 2,25, 2,81 та 2,42 відповідно для одноразових щоденних доз ентекавіра 0,05, 0,1, 0,5 та 1,0мг. Толерантність до ентекавіра виявилася доброю.

Приклад 9

Безпечність і протівірусну активність трьох доз ентекавіра (0,01мг, 0,1мг та 0,5мг), що його вводили щодня один раз на добу протягом 24 тижнів, вивчали на прикладі дорослих хворих на хронічний гепатит В у рандомізованому двічі сліпому випробуванні з контролем за допомогою ламівудину (100мг, QD). У всіх трьох дозах ентекавір виявив потужну протівірусну активність. Дві більших дози ентекавіра викликали значно істотніше зменшення концентрації в крові вірусної ДНК для вірусу гепатиту В порівняно до ламівудину. Толерантність до ентекавіра у всіх дозах виявилася доброю.