

(11) Número de Publicação: **PT 1583542 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/675** (2007.10) **A61K 31/513** (2007.10)

**A61P 31/18** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.01.13**

(30) Prioridade(s): **2003.01.14 US 440246 P**  
**2003.01.14 US 440308 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.10.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.06.18**  
**182/2008**

(73) Titular(es):

**GILEAD SCIENCES, INC.**

**333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY, CA 94404**  
**US**

(72) Inventor(es):

**REZA OLIYAI**

**US**

**TERRENCE C. DAHL**

**US**

**MARK M. MENNING**

**US**

(74) Mandatário:

**MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA**  
**AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTIVIRAL**

(57) Resumo:

**RESUMO****"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TERAPIA DE COMBINAÇÃO  
ANTIVIRAL"**

A presente invenção diz respeito a combinações terapêuticas de éster diisopropoxycarboniloximetílico do ácido [2-(6-amino-purin-9-il)-1-metil-etoximetil]-fosfónico (tenofovir disoproxil fumarato, Viread®) e (2R,5S,cis)-4-amino-5-fluoro-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona (emtricitabina, Emtriva™, (-)-cis FTC) e seus derivados fisiologicamente funcionais. As combinações podem ser úteis para o tratamento de infecções por HIV, incluindo infecções com mutantes de HIV que possuam resistência a inibidores nucleosídicos e/ou não nucleosídicos. A presente invenção também diz respeito a composições e formulações farmacêuticas das referidas combinações de tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina e seus derivados fisiologicamente funcionais, bem como a métodos terapêuticos para a utilização das referidas composições e formulações.

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTIVIRAL"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A invenção diz respeito, genericamente, a combinações de compostos com actividade antiviral e mais especificamente com propriedades anti-HIV. Em particular, diz respeito a combinações quimicamente estáveis de agentes antivirais diferentes sob o ponto de vista estrutural.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as doenças relacionadas constituem um grande problema de saúde pública a nível mundial. O vírus da imunodeficiência humana de tipo 1 (HIV-1) codifica pelo menos três enzimas que são necessárias para a replicação viral: a transcriptase reversa (RT), a protease (Prt) e a integrase (Int). Embora os fármacos direccionados contra a transcriptase reversa e a protease sejam amplamente utilizados e tenham demonstrado ser eficazes, particularmente quando utilizados em combinação, a toxicidade e o desenvolvimento de estirpes resistentes limitaram a sua utilidade (Palella et al. N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853-860; Richman, D.D. Nature (2001) 410: 995-1001). A protease (Prt) do vírus da imunodeficiência humana de tipo 1 (HIV-1) é essencial para a replicação viral e constitui um alvo eficaz para fármacos antivirais aprovados. A Prt do HIV efectua a clivagem das poliproteínas virais Gag e Gag-Pol para produzir proteínas

estruturais virais (p17, p24, p7 e p6) e as três enzimas virais. Já foi demonstrado que a terapia combinada com inibidores de RT é altamente eficaz para suprimir a replicação viral até níveis não quantificáveis durante um período prolongado. De igual modo, também a terapia combinada com inibidores de RT e Prt (PI) demonstrou efeitos sinérgicos na supressão da replicação do HIV. Infelizmente, nos dias de hoje, há uma elevada percentagem de pacientes, geralmente entre 30% e 50%, que rejeitam a terapia combinada devido ao desenvolvimento de resistência ao fármaco, a não aceitação dos regimes complicados de dosagem, as interacções farmacocinéticas, a toxicidade e a falta de potência. Sendo assim, são necessários novos inibidores de HIV-1 que sejam activos contra estirpes de HIV mutantes, que possuam perfis de resistência distintos, menores efeitos secundários e calendários de dosagem menos complicados, sendo ainda activos por via oral. Em particular, é necessário um regime de dosagem menos oneroso, tal como uma dosagem oral uma vez por dia, e, de um modo óptimo, com o menor número possível de comprimidos.

A utilização de combinações de compostos pode proporcionar um efeito antiviral equivalente com uma toxicidade reduzida ou um aumento da eficácia do fármaco. Utilizando doses globais inferiores de fármacos, é possível reduzir a frequência de ocorrência de variantes de HIV resistentes aos fármacos. Têm sido utilizados muitos métodos diferentes para examinar os efeitos de combinações de compostos que actuam em conjunto em diferentes sistemas de ensaio (Furman, WO 02/068058). O facto de as doses serem menores fazem prever uma melhor aceitação pelo paciente, já que a carga de comprimidos diminui e os calendários de

dosagem são simplificados, e facultativamente ocorre sinergia entre os compostos (Loveday, C. "Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance" (2001) JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 26: S10-S24). O AZT (zidovudine™, 3'-azido, 3'-desoxitimidina) demonstra uma actividade antiviral sinérgica *in vitro* em combinação com agentes que actuam nos passos replicativos de HIV-1, que não a transcrição reversa, incluindo a castanospermina de CD4 solúvel recombinante e o interferão  $\alpha$  recombinante. No entanto, faz-se observar que as combinações de compostos podem dar origem a um aumento da citotoxicidade. Por exemplo, o AZT e o interferão  $\alpha$  recombinante têm um efeito citotóxico mais elevado sobre as células progenitoras da medula óssea humana normal.

A estabilidade química das combinações de agentes antivirais constitui um aspecto importante do êxito da co-formulação e a presente invenção proporciona exemplos de tais combinações.

Ristic *et al.*, Journal of Infectious Diseases 2002, 186: 1844-7, descrevem a utilização de tenofovir--disoproxil-fumarato (TDF) para o tratamento de hepatite B crónica. Efectuou-se um estudo com pacientes que estavam co-infectados com HIV/HBV. Aos pacientes, administrou-se lamivudina ou emtricitabina, tendo-se adicionado TDF ao regime antirretroviral sob o qual os pacientes se encontravam para tratar a infecção com HBV. A partir dos resultados do estudo, concluiu-se que o TDF é um fármaco promissor para o tratamento de hepatite B crónica em indivíduos infectados com HIV.

Na publicação 'Journal of Virology', Janeiro de 2003, 1120-1130, encontra-se descrito um estudo no qual se

descreve o efeito da mutação M184V sobre o surgimento de resistência à combinação de lamivudina e PMPA (ácido [2-(6-aminopurina-9-il)-1-metil-etoximetil]-fosfónico).

Na publicação 'Clinical Therapeutics', 24, 10, 2002, 1515-1548, encontra-se descrita a utilização de tenofovir-disoproxil-fumarato para o tratamento da infecção com HIV, por co-administração com outros agentes antirretrovirais.

A publicação 'Antiviral Research' 36 (1997), 91-97, diz respeito à utilização de adefovir e PMPA em combinação com compostos antirretrovirais para o tratamento de infecções com HIV.

No documento WO 00/25797 encontra-se descrito um método para o tratamento de infecções com o vírus da hepatite B em seres humanos, o qual consiste em administrar emtricitabina em combinação ou alternadamente com penciclovir, famciclovir ou bis-POM-PMEA.

São necessárias novas combinações de fármacos activos por via oral para o tratamento de pacientes infectados com determinados vírus, v.g., HIV, que proporcionem uma melhor segurança terapêutica e uma maior eficácia, confirmem uma menor resistência e permitam prever uma maior aceitação pelos pacientes.

#### **DESCRIÇÃO ABREVIADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção proporciona uma co-formulação farmacêutica, sob a forma de um comprimido, constituída por fumarato do éster diisopropoxicarboniloximetílico do ácido [2-(6-amino-purin-9-il)-1-metil-etoximetil]-fosfónico (tenofovir disoproxil fumarato) e (2R,5S,cis)-4-amino-5--fluoro-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona (emtricitabina). A composição de tenofovir

DF e de emtricitabina é quimicamente estável e sinérgica e/ou reduz os efeitos secundários de tenofovir DF e de emtricitabina ou de ambos. Também é provável que haja uma aceitação superior por parte do paciente, uma vez que apresenta uma menor carga de comprimidos e um calendário de dosagem simplificado.

A presente invenção diz respeito a combinações farmacêuticas de fumarato do éster diisopropoxi-carboniloximetílico do ácido [2-(6-amino-purina-9-il)-1-metil-etoximetil]-fosfónico (tenofovir-disoproxil-fumarato, tenofovir DF, TDF, Viread®) e (2R,5S,cis)-4-amino-5-flúor-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)-pirimidina-2-ona (emtricitabina, Emtriva™, (-)-cis-FTC) e à sua utilização para o tratamento de infecções com HIV, incluindo infecções com mutantes de HIV que possuem resistência a inibidores nucleosídicos e/ou não nucleosídicos.

Constitui um outro aspecto da invenção uma forma de dosagem unitária da referida co-formulação farmacêutica, a qual contenha tenofovir-disoproxil-fumarato e emtricitabina. A forma de dosagem unitária é inesperadamente estável sob o ponto de vista químico, tendo em conta as propriedades dos seus componentes estruturalmente diferentes.

De acordo com outro aspecto da invenção, as combinações quimicamente estáveis de tenofovir-disoproxil-fumarato e emtricitabina compreendem ainda um terceiro agente antiviral. Nesta mistura de três componentes, a estabilidade química excepcional do tenofovir-disoproxil-fumarato e da emtricitabina é vantajosa para efectuar a combinação com o terceiro agente antiviral. Como terceiros agentes particularmente úteis refere-se, a título

exemplificativo e não limitativo, os que se encontram agrupados no quadro A. De preferência, o terceiro componente é um agente com autorização para utilização antiviral em seres humanos, mais preferencialmente é um NNRTI ou um inibidor da protease (PI) e ainda mais preferencialmente é um NNRTI. De acordo com uma variante particularmente preferida, a invenção diz respeito a uma combinação da mistura quimicamente estável de tenofovir-disoproxil-fumarato e emtricitabina em conjunto com efavirenz.

Constitui outro aspecto da invenção um estojo para o paciente que compreenda a referida co-formulação e um folheto informativo com as instruções sobre a utilização de tenofovir-disoproxil-fumarato e emtricitabina em combinação.

Constitui um outro aspecto da invenção um processo para a preparação das combinações aqui descritas antes, o qual consiste em associar o tenofovir DF e a emtricitabina da combinação num medicamento, para se obter um efeito antiviral. De acordo com outro dos seus aspectos, a presente invenção proporciona a utilização de uma combinação da presente invenção para a preparação de um comprimido co-formulado para o tratamento de uma qualquer das infecções virais ou estados patológicos descritos antes.

#### **DESCRIÇÃO MINUCIOSA DA INVENÇÃO**

Embora a invenção seja descrita em conjunto com as reivindicações enumeradas, faz-se observar que não há nenhuma intenção de limitar a invenção a estas reivindicações. Pelo contrário, a invenção pretende



abranger todas as alternativas, modificações e semelhantes que podem ser incluídas no âmbito da presente invenção, conforme definido pelas reivindicações.

#### DEFINIÇÕES

Salvo quando indicado de outro modo, os termos e as expressões seguintes, tal como aqui utilizados, possuem as significações a seguir descritas.

No caso de aqui serem utilizadas designações comerciais, a requerente pretende abranger independentemente o produto com tal designação comercial e o(s) ingrediente(s) farmacêutico(s) activo(s) do produto com tal designação comercial.

A expressão "estabilidade química" designa que os dois agentes antivirais primários em combinação são bastante estáveis à degradação química. De preferência, estes são suficientemente estáveis em combinação física para permitir um período de armazenagem comercialmente útil do produto combinado. De uma forma típica, a expressão "quimicamente estável" indica que há um primeiro componente da mistura que actua de um modo degradativo sobre um segundo componente, quando os dois são combinados fisicamente para formar uma forma de dosagem farmacêutica. De um modo mais típico, a expressão "quimicamente estável" significa que a acidez de um primeiro componente não catalisa, ou de qualquer outro modo acelera, a decomposição ácida de um segundo componente. A título exemplificativo e não limitativo, de acordo com um aspecto da invenção, a expressão "quimicamente estável" significa que o tenofovir-disoproxil-fumarato praticamente não é degradado pela acidez da emtricitabina. O termo "praticamente", no

presente contexto, significa que há uma degradação ácida do tenofovir-disoproxil-fumarato, ao longo de um período de 24 horas, pelo menos inferior a cerca de 10%, de preferência inferior a 1%, mais preferencialmente inferior a 0,1% e ainda mais preferencialmente inferior a 0,01%, no caso de os produtos se apresentarem numa forma de dosagem farmacêutica.

Os termos "sinergia" e "sinérgico", significam que o efeito que se consegue obter quando se utiliza os compostos em conjunto é superior à soma dos efeitos resultantes da utilização dos compostos separadamente, isto é, superior ao que se poderia prever com base nos dois ingredientes activos administrados individualmente. É possível conseguir um efeito sinérgico no caso de os compostos serem: (1) co-formulados e administrados ou fornecidos simultaneamente numa formulação combinada; (2) administrados alternadamente ou em paralelo sob a forma de formulações individuais ou (3) administrados por outro regime qualquer. No caso de serem administrados por um regime terapêutico alternado, é possível obter um efeito sinérgico no caso de os compostos serem administrados ou fornecidos sequencialmente, *v.g.*, em comprimidos, pílulas ou cápsulas individuais ou por meio de injeções diferentes em seringas individuais. De um modo geral, durante o regime terapêutico alternado, há uma dosagem eficaz de cada ingrediente activo que é administrada sequencialmente, isto é, em série, ao passo que no regime terapêutico combinado, as dosagens eficazes de dois ou vários ingredientes activos são administradas em conjunto. Um efeito antiviral sinérgico traduz um efeito antiviral que é superior aos efeitos meramente aditivos previstos para os compostos individuais da combinação.

O termo "biodisponibilidade" designa o grau em que o agente farmacologicamente activo fica disponível para o tecido pretendido após a introdução do agente no corpo. Ao aumentar a biodisponibilidade de um agente farmacologicamente activo é possível proporcionar aos pacientes um efeito mais eficiente e eficaz, já que, para uma determinada dose, haverá mais agente farmacologicamente activo disponível nos locais do tecido pretendido.

Os compostos das combinações da invenção podem ser designados por "ingredientes activos" ou "agentes farmacologicamente activos".

O termo "pró-fármaco", tal como aqui utilizado, designa qualquer composto que ao ser administrado a um sistema biológico gera o fármaco, isto é, o ingrediente activo, em consequência de um ou várias reacções químicas espontâneas, reacções químicas catalisadas por enzimas e/ou reacções químicas metabólicas.

A expressão "radical pró-fármaco" designa um grupo funcional lábil que se separa do composto inibitório activo durante o metabolismo, sistemicamente, dentro de uma célula, por hidrólise, clivagem enzimática ou por qualquer outro processo (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" em Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Os radicais pró-fármacos podem servir para aumentar a solubilidade, a absorção e a lipofilicidade e assim optimizar a administração, a biodisponibilidade e a eficácia do fármaco. Assim, um "pró-fármaco" é um análogo, modificado de uma forma covalente, de um composto terapeuticamente activo.

De um modo geral, as definições e convenções estereoquímicas aqui utilizadas estão de acordo com as descritas por S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, Nova Iorque, e Eliel, E. e Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque. Há muitos compostos orgânicos que existem em formas opticamente activas, isto é, possuem a aptidão para rodar o plano de polarização da luz. Para se descrever um composto opticamente activo, utiliza-se os prefixos D e L ou R e S para designar a configuração absoluta da molécula em torno de um ou vários dos seus centros quirais. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são utilizados para designar o sinal de rotação do plano de polarização da luz pelo composto, em que (-) ou l significam que o composto é levogiro. Um composto com o prefixo (+) ou d é dextrogiro. Para uma determinada estrutura química, estes compostos, chamados estereoisómeros, são idênticos, com a excepção de serem imagens no espelho um do outro. Também há um estereoisómero específico que se designa por enantiómero e há uma mistura de tais isómeros que se designa frequentemente por mistura enantiomérica. Uma mistura a 50:50 de enantiómeros é designada por mistura racémica ou racemato. Os termos "mistura racémica" e "racemato" designam uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, isentas de actividade óptica.

O termo "quiral" designa moléculas que possuem a propriedade de não sobreposição do padrão de imagem reflectida no espelho, ao passo que o termo "aquiral" designa moléculas que são sobreponíveis sobre a sua imagem reflectida no espelho.

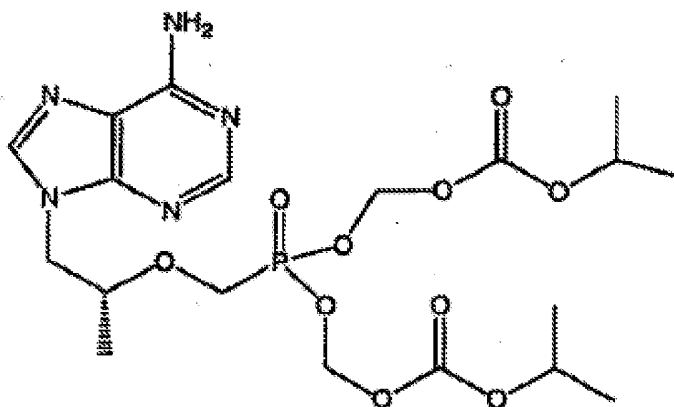
O termo "estereoisómeros" designa compostos que possuem uma constituição química idêntica, mas são diferentes no que respeita à distribuição dos átomos ou grupos no espaço.

O termo "diastereómero" designa um estereoisómero que possui dois ou vários centros quirais e cujas moléculas não são imagens reflectidas uma da outra. Os diastereómeros possuem propriedades físicas diferentes, *v.g.*, ponto de fusão, ponto de ebulição e propriedades espectrais, e reactividades diferentes. As misturas de diastereómeros podem separar-se quando são submetidas a procedimentos analíticos de elevada resolução, tais como electroforese e cromatografia.

O termo "enantiómeros" designa dois estereoisómeros de um composto que são imagens no espelho não sobreponíveis um do outro.

#### INGREDIENTES ACTIVOS DAS COMBINAÇÕES

O tenofovir-disoproxil-fumarato (também designado por Viread®, tenofovir DF, tenofovir disoproxil, TDF, Bis-POC-PMPA (patentes de invenção norte-americanas n<sup>os</sup> 5935946, 5922695, 5977089, 6043230, 6069249) é um pró-fármaco de tenofovir e satisfaz a fórmula estrutural:

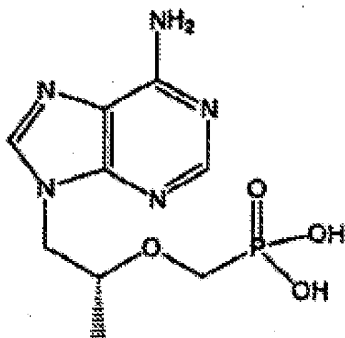


incluindo o seu sal fumarato ( $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ ).

Como designações químicas para o tenofovir disoproxil refere-se: éster diisopropoxycarboniloximetílico do ácido [2-(6-amino-purin-9-il)-1-metil-etoximetil]-fosfónico; 9- - [(R)-2-[[bis[[ (isopropoxycarbonil)-oxi]-metoxi]-fosfinil]--metoxi]-propil]-adenina e ácido 2,4,6,8-tetraoxa-5--fosfanonandiólico, éster bis(1-metiletilícol) de 5-[[ (1R)--2-(6-amino-9H-purina-9-il)-1-metiletoxi]-metil]-5-óxido.

Como números de registo CAS refere-se: 201341-05-1; 202138-50-9; 206184-49-8. Faz-se observar que a unidade etoximetil do tenofovir (PMPA) possui um centro quiral. Está representado o enantiómero R (rectus, configuração da mão direita). No entanto, a invenção também inclui o isómero S. A invenção compreende todos os enantiómeros, diastereómeros, racematos e misturas enriquecidas em estereoisómeros de tenofovir (PMPA).

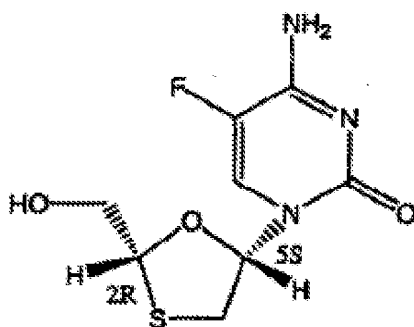
O PMPA ou tenofovir (patentes de invenção norte-americanas n<sup>os</sup> 4808716, 5733788, 6057305) satisfaz a fórmula estrutural:



Como designações químicas para o PMPA, tenofovir refere-se: (R)-9(2-fosfonilmetoxipropil)-adenina e ácido fosfónico de [[ (1R)-.2-(6-amino-9H-purina-9-il)-1-metil-etoxi]-metil]. O número de registo CAS é 147127-20-6.

O tenofovir-disoproxil-fumarato é um inibidor nucleosídico da transferase reversa que foi aprovado nos Estados Unidos, em 2001, para o tratamento de infecções por HIV-1, em combinação com outros agentes antivirais. O tenofovir-disoproxil-fumarato ou Viread® (Gilead Science, Inc.) é o sal fumarato de tenofovir-disoproxil. O Viread® pode ser designado como: fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonil)-oxi]-metoxi]-fosfinil]-metoxi]--propil]-adenina (1:1) ou ácido 2,4,6,8-tetraoxa-5--fosfanonandiólico, éster bis(1-metiletílico) de 5-[(1R)--2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]-metil]-5-óxido, (2E)-2-butenodioato (1:1). O número de registo CAS é 202138-50-9.

A emtricitabina ((-)-cis-FCT, Emtriva™), um enantiómero individual de FTC, é um inibidor nucleosídico potente da transcriptase reversa que foi aprovado para o tratamento de HIV (patentes de invenção norte-americanas n<sup>os</sup> 5047407, 5179104, 5204466, 5210085, 5486520, 5538975, 5587480, 5618820, 5763606, 5814639, 5914331, 6114343, 6180639 e 6215004 e documento WO 02/070518). O enantiómero individual emtricitabina satisfaz a estrutura:



Como designações químicas para a emtricitabina refere-se: (-)-cis-FTC;  $\beta$ -L-hidroximetil-5-(5-fluorocitosina-1-il)-1,3-oxatíolano; (2R,5S)-5-flúor-1-[2-(hidroximetil)]--

1,3-oxatiolano-5-il]-citosina e 4-amino-5-flúor-1-(2--hidroximetil-[1,3]-(2R,5S)-oxatiolano-5-il)-1H-pirimidina-2-ona. Como números de registo CAS refere-se: 143491-57-0; 143491-54-7. Faz-se observar que o FCT possui dois centros quirais, nas posições 2 e 5 do anel oxatiolano, e por tal motivo pode existir sob a forma de dois pares de isómeros ópticos (isto é, enantiómeros) e suas misturas diastereoméricas e racémicas. Assim, o FCT pode ser um isómero cis ou um isómero trans ou suas misturas. As misturas de isómeros cis e trans são diastereómeros com propriedades físicas diferentes. A invenção compreende todos os enantiómeros, diastereómeros, racematos e misturas enriquecidas em estereoisómeros de emtricitabina, tais como a mistura racémica a 1:1 dos enantiómeros (2R,5S,cis)-4--amino-5-flúor-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)--pirimidina-2-ona (emtricitabina) e a sua imagem de espelho (2S,5R,cis)-4-amino-5-flúor-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)-pirimidina-2-ona ou misturas dos dois enantiómeros em quaisquer quantidades relativas. A invenção também compreende as misturas nas formas cis e trans de FCT.

É apreciado o facto de o tenofovir DF e a emtricitabina poderem existir sob as formas tautoméricas ceto e enol, pertencendo ao âmbito da presente invenção a utilização de qualquer sua forma tautomérica. De um modo geral, o tenofovir DF e a emtricitabina irão ser utilizados em combinações da invenção praticamente livres do correspondente enantiómero, isto é, não irá estar presente mais do que cerca de 5% p/p do enantiómero correspondente.

#### ESTABILIDADE QUÍMICA DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA



Constitui uma preocupação a estabilidade química dos ingredientes activos na formulação farmacêutica, de forma a minimizar a produção de impurezas e garantir um período de armazenagem adequado. Os ingredientes activos, tenofovir- -disoproxil-fumarato e a emtricitabina, nas formulações farmacêuticas de acordo com a invenção possuem valores de pKa relativamente baixos, os quais constituem um indicador do potencial para originar a hidrólise ácida dos ingredientes activos. A emtricitabina, com um valor de pKa de 2,65 (Emtriva™, folheto do produto, Gilead Sciences, Inc. 2003, disponível em [gilead.com](http://gilead.com)) é submetida a desaminação hidrolítica da base nuclear 5-fluoro-citosina para formar a base nuclear 5-fluoro-uridina. O tenofovir disoproxil fumarato, com um valor de pKa de 3,75 (Yuan L. et al. "Degradation Kinetics of Oxycarbonyloxymethyl Prodrugs of Phosphonates in Solution", Pharmaceutical Research (2001) Vol. 18, No. 2, 234-237), também é submetida a desaminação hidrolítica da amina exocíclica da base nuclear adenina e hidrólise de um ou de ambos os grupos éster POC (patente de invenção norte-americana nº 5922695). É desejável formular uma combinação terapêutica de tenofovir disoproxil fumarato e de emtricitabina, e dos seus derivados fisiologicamente funcionais, com um mínimo de impurezas e com uma estabilidade adequada.

As combinações da presente invenção proporcionam formas de dosagem farmacêutica combinada, em comprimidos, que são quimicamente estáveis à degradação ácida de: (1) um primeiro componente, o tenofovir disoproxil fumarato, (2) um segundo componente, a emtricitabina, e (3) facultativamente, um terceiro componente que possua actividade antiviral. O terceiro componente compreende

agentes anti-HIV e abrange: inibidores de proteases (PI), inibidores nucleosídicos de transcriptase reversa (NRTI), inibidores não nucleosídicos de transcriptase reversa (NNRTI) e inibidores de integrase. No quadro A estão apresentados exemplos dos terceiros ingredientes activos que se pretende administrar em combinação com o primeiro e o segundo componentes. O primeiro e o segundo componentes são tais como definidos na secção anterior intitulada: INGREDIENTES ACTIVOS DAS COMBINAÇÕES.

#### ADMINISTRAÇÃO DAS FORMULAÇÕES

Os ingredientes activos da combinação são administrados sob a forma de uma co-formulação farmacêutica. Mais preferencialmente, administra-se uma combinação de duas partes numa única forma de dosagem oral e administra-se uma combinação de três partes sob a forma de duas formas de dosagem oral idênticas. Como exemplos refere-se um único comprimido de tenofovir-disoproxil--fumarato e emtricitabina ou dois comprimidos de tenofovir--disoproxil-fumarato, emtricitabina e efavirenz.

Faz-se observar que os compostos da combinação são administrados simultaneamente por combinação dos compostos numa co-formulação. Idealmente, a combinação deveria ser administrada até se atingir uma concentração máxima no plasma de cada um dos ingredientes activos. Para determinados pacientes positivos ao HIV, poderia ser exequível um regime de um comprimido, uma vez por dia, por administração de uma co-formulação da combinação. As concentrações plasmáticas máximas eficazes dos ingredientes activos da combinação estarão compreendidas no intervalo aproximadamente entre 0,001  $\mu\text{M}$  e 100  $\mu\text{M}$ . As concentrações

plasmáticas máximas óptimas podem ser atingidas por meio de uma formulação e de um regime de dosagem prescrito especialmente para um determinado paciente. Na terapia com co-formulações, as dosagens eficazes de dois ou vários compostos são administradas em conjunto.

#### FORMULAÇÃO DAS COMBINAÇÕES

As referências subsequentes feitas a formulações referem-se, salvo quando indicado de outro modo, a formulações que contêm a combinação ou um composto constituinte da mesma. Faz-se observar que constitui uma característica suplementar desejável da presente invenção, a administração da combinação de acordo com a invenção por meio de um único estojo para o paciente, ou estojos para o paciente de cada formulação, dentro de uma embalagem com um folheto no qual se aconselha o paciente a utilizar correctamente a invenção.

A combinação pode ser formulada numa formulação de dosagem unitária constituída por uma quantidade fixa de cada um dos ingredientes farmacêuticos activos para uma administração periódica, v.g., diária, de uma dose ou subdose dos ingredientes activos.

De acordo com a presente invenção, as formulações farmacêuticas sob a forma de um comprimido compreendem uma combinação de acordo com a invenção em conjunto com um ou vários veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis e facultativamente outros agentes terapêuticos. Os comprimidos podem ser preparados de acordo com qualquer método conhecido na especialidade para a preparação de composições farmacêuticas e podem conter um ou vários agentes, incluindo antioxidantes, agentes edulcorantes,

agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, para assim se obter uma preparação agradável ao paladar. São aceitáveis comprimidos que contenham o ingrediente activo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que sejam adequados para a preparação de comprimidos. Como exemplos de tais excipientes é possível referir diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio ou de sódio, lactose, monohidrato de lactose, croscarmellose sódica, povidona, fosfato de cálcio ou de sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, tais como celulose, celulose microcristalina, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas, incluindo a microencapsulação, para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e assim proporcionar uma acção contínua ao longo de um período mais prolongado. Por exemplo, é possível utilizar um material retardante, tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, por si só ou em conjunto com uma cera.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com o veículo para se obter uma forma de dosagem individual irá variar em função do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. Por exemplo, uma formulação de libertação prolongada, para administração oral a seres humanos, pode conter aproximadamente entre 1 mg e 1000 mg de material activo misturado com uma quantidade adequada e conveniente de veículo, a qual pode

variar entre cerca de 5 e cerca de 95% das composições totais (peso:peso).

De um modo conveniente, as combinações de acordo com a invenção podem assumir a forma de uma formulação farmacêutica numa forma de dosagem unitária. Uma formulação de dosagem unitária conveniente contém os ingredientes activos numa quantidade qualquer, compreendida entre 1 mg e 1 g, por exemplo, mas sem que isso constitua qualquer limitação, entre 10 mg e 300 mg. É possível constatar os efeitos sinérgicos do tenofovir DF em combinação com emtricitabina num grande intervalo de proporções, por exemplo, entre 1:50 e 50:1 (tenofovir DF:emtricitabina). De acordo com uma variante, a proporção pode estar compreendida entre cerca de 1:10 e 10:1. De acordo com outra variante, a proporção em peso/peso entre tenofovir e emtricitabina numa forma de dosagem da combinação co-formulada, sob a forma de um comprimido, será de cerca de 1, isto é, irá haver uma quantidade aproximadamente de tenofovir DF e emtricitabina. Em outros exemplos de co-formulações, pode estar presente uma quantidade superior ou inferior de tenofovir em relação a FTC. Por exemplo, é possível co-formular 300 mg de tenofovir DF e 200 mg de emtricitabina numa proporção de 1,5:1 (tenofovir DF:emtricitabina). De acordo com uma variante, cada composto na combinação irá ser utilizado na quantidade para a qual o composto exibe actividade antiviral no caso de ser utilizado por si só. As formulações exemplificativas A, B, C, D, E e F (exemplos) apresentam proporções compreendidas entre 12:1 e 1:1 (tenofovir DF:emtricitabina). Nas formulações exemplificativas A, B, C, D, E e F são utilizadas quantidades de tenofovir DF e de emtricitabina

compreendidas entre 25 mg e 300 mg. A presente invenção abrange no seu âmbito outras proporções e quantidades dos compostos das referidas combinações.

Uma forma de dosagem unitária pode ainda compreender tenofovir DF e emtricitabina e um veículo farmacêuticamente aceitável.

É do conhecimento dos especialistas na matéria que a quantidade de ingredientes activos nas combinações da invenção, que é necessária para utilização em tratamentos, irá variar em função de uma grande variedade de factores, incluindo a natureza do estado patológico que se pretende tratar e a idade e o estado geral de saúde do paciente, e em última instância irá ser determinada pelo médico assistente ou médico de serviço. Como factores que devem ser considerados refere-se a via de administração e a natureza da formulação, a massa corporal, a idade e o estado geral de saúde do animal e a natureza e a gravidade da doença que se pretende tratar. Por exemplo, num estudo de fase I/II de monoterapia com emtricitabina, administrou-se aos pacientes doses compreendidas entre 25 mg e 200 mg, duas vezes por dia, durante duas semanas. Para cada regime de dosagem superior ou igual a 200 mg, observou-se uma supressão viral de 98% (1,75 log<sub>10</sub>) ou superior. Uma dose de 200 mg de emtricitabina, administrada uma vez por dia, reduziu a carga viral, em média, em 99% (1,92 log<sub>10</sub>). O Viread® (tenofovir DF) foi aprovado pela FDA para o tratamento e para a profilaxia de infecções com HIV, sob a forma de um comprimido oral de 300 mg. O Emtriva™ (emtricitabina) foi aprovado pela FDA para o tratamento de HIV, sob a forma de um comprimido oral de 200mg.

Também é possível combinar quaisquer dois dos ingredientes activos numa forma de dosagem unitária, para administração simultânea ou sequencial, com um terceiro ingrediente activo. A combinação em três partes pode ser administrada simultânea ou sequencialmente. No caso de ser administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou três administrações. Os terceiros ingredientes activos possuem actividade anti-HIV e abrangem os inibidores de proteases (PI), inibidores nucleosídicos de transcriptase reversa (NRTI), inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (NNRTI) e inibidores de integrase. No quadro A estão apresentados exemplos dos terceiros ingredientes activos que se pretende administrar em combinação com o tenofovir DF, emtricitabina e seus derivados fisiologicamente funcionais.

#### Quadro A

5,6-di-hidro-5-azacitidina  
 5-aza-2'-desoxicitidina  
 5-azacitidina  
 5-il-carbocíclico-2'-desoxiguanosina (BMS 200 475)  
 9-(arabinofuranosil)-guanina; 9-(2'-desoxirribofuranosil)-  
 -guanina  
 9-(2'-desoxi-2'-fluororribofuranosil)-2,6-diaminopurina  
 9-(2'-desoxi-2'-fluororribofuranosil)-guanina  
 9-(2'-desoxirribofuranosil)-2,6-diaminopurina  
 9-(arabinofuranosil)-2,6-diaminopurina  
 Abacavir, Ziagen®

Aciclovir, ACV; 9-(2-hidroxi-etoximetil)-guanina  
 Adefovir dipivoxilo, Hepsera®  
 amdoxivir, DAPD  
 Amprenavir, Agenerase®  
 araA; 9-β-D-arabinofuranosiladenina (Vidarabina)  
 sulfato de atazanivir (Reyataz®)  
 AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina, Zidovudina, (Retrovir®)  
 BHCG; (.+-.)-(1a,2b,3a)-9-[2,3-bis(hidroxi-metil)-  
 -ciclobutil]-guanina  
 BMS 200 475; 5-il-carbocíclico-2'-desoxiguanosina  
 Buciclovir; (R)-9-(3,4-di-hidroxibutil)-guanina  
 BvaraU; 1-β-D-arabinofuranosil-E-5-(2-bromovinil)-uracilo  
 (Sorivudina)  
 Calanolida A  
 Capravirina  
 CDG; carbocíclico-2'-desoxiguanosina  
 Cidofovir, HPMPC; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)-  
 -citosina  
 Clevudina, L-FMAU; 2'-Flúor-5-metil-L-arabino-furanosil-  
 uracilo  
 Combivir® (lamivudina/zidovudina)  
 Citaleno; [1-(4'-hidroxi-1',2'-butadienil)-citosina]  
 d4C; 3'-desoxi-2',3'-didesidrocitidina  
 DAPD; (-)-β-D-2,6-diaminopurina-dioxolano  
 ddA; 2',3'-didesoxiadenosina  
 ddAPR; 2,6-diaminopurina-2',3'-didesoxirribosida  
 ddC; 2',3'-didesoxicitidina (Zalcitabina)  
 ddI; 2',3'-didesoxi-inosina, didanosina, (Videx®, Videx® EC)  
 Delavirdina, Rescriptor®  
 Didanosina, ddI, Videx®; 2',3'-didesoxi-inosina  
 DXG; dioxolano-guanosina

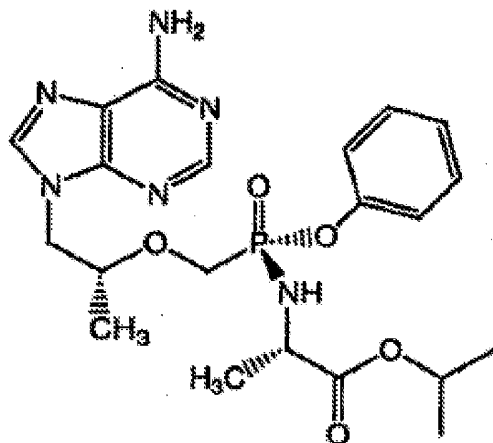


E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina  
 Efavirenz, Sustiva®;  
 Enfuvirtide, Fuzeon®  
 F-ara-A; fluoroarabinosiladenosina (Fludarabina)  
 FDOC; (-)- $\beta$ -D-5-flúor-1-[2-(hidroximetil)-1,3-dioxolano]-  
 -citosina  
 FEAU; 2'-desoxi-2'-flúor-1--D-arabinofuranosil-5-  
 -etiluracilo  
 FIAC; 1-(2-desoxi-2-flúor- $\beta$ -D-arabinofuranosil)-5-  
 -iodocitosina  
 FIAU; 1-(2-desoxi-2-flúor-D-arabinofuranosil)-5-iodouridina  
 FLG; 2',3'-didesoxi-3'-fluoroguanosina  
 FLT; 3'-desoxi-3'-fluorotimidina  
 Fludarabina; F-ara-A; fluoroarabinosiladenosina  
 FMAU; 2'-Fluoro-5-metil-L-arabino-furanosiluracilo  
 FMdC  
 Foscarnet; ácido fosfonofórmico, PFA  
 FPMPA; 9-(3-fluoro-2-fosfonilmetoxipropil)-adenina  
 Ganciclovir, GCV; 9-(1,3-di-hidroxi-2-propoximetil)-guanina  
 GS-7340; 9-[R-2-[[ (S) - [[ (S) -1-(isopropoxycarbonil)-etil]-  
 -amino]-fenoxifosfinil]-metoxi]-propil]-adenina  
 HPMPA; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)-adenina  
 HPMPA; (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)-citosina  
 (Cidofovir)  
 Hidroxiureia, Droxia®;  
 Indinavir, Crixivan®;  
 Kaletra® (lopinavir/ritonavir)  
 Lamiwdina, 3TC, Epivir; (2R,5S,cis)-4-amino-1-(2-hidroxi-  
 metil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)-pirimidina-2-ona  
 L-d4C; L-3'-desoxi-2',3'-didesidrocitidina  
 L-ddC; L-2',3'-didesoxicitidina

L-Fd4C; L-3'-desoxi-2',3'-didesidro-5-fluorocitidina  
 L-FddC; L-2',3'-didesoxi-5-fluorocitidina  
 Lopinavir  
 Nelfinavir, Viracept®;  
 Nevirapina, Viramune®;  
 Oxetanocina A; 9-(2-desoxi-2-hidroximetil-β-D-eritro-  
 -oxetanosil)-adenina  
 Oxetanocina G; 9-(2-desoxi-2-hidroximetil-β-D-eritro-  
 -oxetanosil)-guanina  
 Penciclovir  
 PMEDAP; 9-(2-fosfonilmetoxietil)-2,6-diaminopurina  
 PMPA, tenofovir; (R)-9-(2-fosfonilmetoxipropil)-adenina  
 PPA; ácido fosfonoacético  
 Ribavirina; 1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazole-3-carboxamida  
 Ritonavir, Norvir®  
 Saquinavir, Invirase®, Fortovase®;  
 Sorivudina, BvaraU; 1-β-D-arabinofuranosil-E-5-(2-  
 -bromovinil)-uracilo  
 Stavudina, d4T, Zerit®; 2',3'-didesidro-3'-desoxitimidina  
 Trifluorotimidina, TFT; Trifluorotimidina  
 Trizivir® (sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina)  
 Vidarabina, araA; 9-β-D-arabinofuranosiladenina  
 Zalcitabina, Hivid®, ddC; 2',3'-didesoxicitidina  
 Zidovudina, AZT, Retrovir®; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina  
 Zonavir; 5-propinil-1-arabinosiluracilo

Constitui um outro aspecto da presente invenção uma  
 combinação em três camadas constituída por tenofovir DF,  
 FTC e 9-[(R)-2-[[ (S)-[[ (S)-1-(isopropoxicarbonil)-etil]-

amino]-fenoxifosfinil]-metoxi]-propil]-adenina, aqui também designada por GS-7340, que satisfaz a fórmula estrutural:



O GS-7340 é um pró-fármaco de tenofovir e constitui o assunto da patente de invenção norte-americana nº 20021 19443 e do documento WO 02/08241 de Becker *et al.*

Por exemplo, uma dosagem unitária ternária pode conter entre 1 mg e 1000 mg de tenofovir-disoproxil-fumarato, entre 1 mg e 1000 mg de emtricitabina e entre 1 mg e 1000 mg do terceiro ingrediente activo. De acordo com uma outra característica da presente invenção, uma forma de dosagem unitária pode ainda compreender tenofovir DF, emtricitabina, o terceiro ingrediente activo, ou seus derivados fisiologicamente funcionais, e um veículo farmacologicamente aceitável.

As combinações da presente invenção permitem aos pacientes uma maior liberdade, comparativamente com os regimes de medicação em dosagens múltiplas, e tornam mais fácil recordar e cumprir os momentos e calendários complexos de dosagem diários. Por combinação do tenofovir--disoproxil-fumarato com emtricitabina numa única forma de dosagem, o regime diário desejado pode assumir a forma de uma única dose ou de duas ou várias subdoses por dia. A

combinação de tenofovir DF e de emtricitabina co-formulados pode ser administrada sob a forma de uma única pílula, uma vez por dia.

Constitui um outro aspecto da invenção um estojo para o paciente que contenha a referida co-formulação farmacêutica e um caderno informativo ou um folheto do produto com as instruções sobre a utilização da combinação de acordo com a invenção.

A segregação de ingredientes activos em pós e granulações farmacêuticos é um problema bem conhecido do qual podem resultar dispersões inconsistentes dos ingredientes activos nas formas de dosagem finais. Alguns dos principais factores que contribuem para a segregação são o tamanho, a forma e a densidade das partículas. A segregação é particularmente problemática no caso de se tentar formular um único comprimido homogéneo que contenha ingredientes activos múltiplos com densidades diferentes e tamanhos de partículas diferentes. De um modo tradicional, têm sido utilizados agentes de deslizamento para melhorar as características de fluidez das granulações e dos pós por redução da fricção interparticular. Veja-se Lieberman, Lachman. & Schwartz. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volume 1, pág. 177-178 (1989).

De uma forma típica, os agentes de deslizamento são adicionados às composições farmacêuticas imediatamente antes da compressão em comprimidos, para assim facilitar o fluxo do material granular para dentro das cavidades que contêm pigmentos das prensas para comprimidos. Como agentes de deslizamento refere-se: dióxido de silício coloidal, talco isento de amianto, aluminossilicato de sódio, silicato de cálcio, celulose em pó, celulose

microcristalina, amido de milho, benzoato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, estearatos metálicos, estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de zinco, 'stearowet C', amido, amido 1500, lauril-sulfato de magnésio e óxido de magnésio. A formulação A exemplificativa em comprimido contém dióxido de silício (exemplos). É possível utilizar agentes de deslizamento para aumentar e contribuir para a homogeneidade da composição misturada nas formulações de fármacos anti-HIV (patente de invenção norte-americana nº 6113920). As novas composições da presente invenção podem conter agentes de deslizamento para conferir e manter a homogeneidade dos ingredientes activos durante o seu manuseamento, antes da compressão em comprimidos.

A presente invenção proporciona formulações farmacêuticas, nas quais se combinam os ingredientes activos tenofovir DF e emtricitabina numa forma suficientemente homogenada e a utilização de tal formulação farmacêutica. Constitui um objecto da presente invenção a utilização de agentes de deslizamento para reduzir a segregação de ingredientes activos nas composições farmacêuticas durante o manuseamento do material pré-compressão. Constitui outro objecto da presente invenção proporcionar uma formulação farmacêutica na qual se combinem os ingredientes activos tenofovir DF e emtricitabina com um agente de deslizamento farmacêuticamente aceitável, daí resultando uma mistura caracterizada por um valor farmacêuticamente aceitável de homogeneidade.

De um modo conveniente, as formulações podem ser apresentadas em formas de dosagem unitárias e podem ser

preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na especialidade farmacêutica. Tais métodos constituem uma outra característica da presente invenção e compreendem o passo que consiste em fazer contactar os ingredientes activos com o veículo, que é constituído por um ou vários ingredientes auxiliares, e em manter a estabilidade química. De um modo geral, as formulações são preparadas fazendo contactar os ingredientes activos com veículos sólidos finamente divididos e em moldar depois o produto, se necessário.

As formulações da presente invenção são apresentadas sob a forma de comprimidos que contêm uma quantidade predeterminada dos ingredientes activos.

É possível preparar um comprimido por compressão ou moldagem, facultativamente com um ou vários ingredientes auxiliares. Os comprimidos prensados podem ser preparados por compressão, numa máquina adequada, dos ingredientes activos sob a forma de grânulos soltos, tal como um pó ou grânulo, facultativamente misturados com um aglutinante (v.g., povidona, gelatina, hidroxipropil-metilcelulose), um lubrificante, um diluente inerte, um conservante, um agente de desintegração (v.g., glicolato de amido sódico, povidona reticulada, carboximetil-celulose sódica reticulada) um agente tensioactivo ou um agente dispersante. Os comprimidos moldados podem ser preparados por moldagem de uma mistura do composto pulveriforme humidificado com um diluente líquido inerte, numa máquina adequada. Facultativamente, os comprimidos podem ser revestidos ou marcados com entalhes e podem ser formulados de tal forma que proporcionem uma libertação lenta ou controlada dos ingredientes activos aí contidos, utilizando, por exemplo,

derivados de éteres celulósicos (v.g., hidroxipropil-metilcelulose) ou derivados de metacrilatos, em proporções variáveis, para se obter o perfil de libertação desejado. Facultativamente, é possível conferir um revestimento entérico aos comprimidos para assim proporcionar a libertação em partes dos intestinos e não no estômago.

Como formulações de dosagem unitária exemplificativas refere-se as que contêm uma dose diária, ou uma subdose diária, dos ingredientes activos, tal como aqui descrito antes, ou uma sua fracção adequada. Faz-se observar que para além dos ingredientes especialmente referidos antes, as formulações da presente invenção podem compreender outros agentes convencionais na especialidade, tendo em conta o tipo de formulação em questão, por exemplo, as formulações adequadas para administração oral podem compreender tais agentes suplementares, tais como edulcorantes, espessantes e aromatizantes.

Os compostos da combinação da presente invenção podem ser obtidos de um modo convencional conhecido pelos especialistas na matéria. Por exemplo, é possível preparar o tenofovir-disoproxil-fumarato conforme se encontra descrito na patente de invenção norte-americana nº 5977089. Os métodos para a preparação de FTC encontram-se descritos no documento WO 92/1 4743.

#### UTILIZAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES

As composições de acordo com a presente invenção são administradas a um ser humano, ou a outro mamífero, numa quantidade segura e eficaz, tal como aqui se descreveu. Estas quantidades seguras e eficazes irão variar em função do tipo e do tamanho do mamífero que se pretende tratar e

dos resultados desejados do tratamento. Para a embalagem, é adequado utilizar qualquer um dos diversos métodos, conhecidos pelos especialistas na matéria para embalar comprimidos adequados para administração oral, que não degradem os componentes da presente invenção. As composições podem ser embaladas em garrafas de vidro e de plástico. Os comprimidos adequados para administração oral podem ser embalados e incorporados em diversos materiais de embalagem, incluindo facultativamente um exsicante, v.g., gel de sílica. Também é possível obter embalagens de dose unitária de tipo vesicular. A embalagem pode conter um tabuleiro de tipo vesicular com a combinação co-formulada de tenofovir DF e emtricitabina num único comprimido.

O material de embalagem também pode ter rótulos e informações sobre a composição farmacêutica impressos sobre o mesmo. Além disso, um artigo acabado pode conter uma brochura, relatório, aviso, panfleto ou folheto com informações sobre o produto. Na indústria farmacêutica, esta forma de informação farmacêutica é designada por "folheto informativo". O folheto informativo pode estar ligado ao artigo farmacêutico acabado ou com este ser incluído. O folheto informativo e os rótulos de qualquer artigo acabado proporcionam informações relativas à composição farmacêutica. As informações e os rótulos proporcionam várias formas de informação, utilizada pelos profissionais de saúde e pelos pacientes, descrevendo a constituição, a sua dosagem e diversos outros parâmetros exigidos pelas agências de regulamentação, tais como a 'United States Food and Drug Agency'.

#### ENSAIOS DAS COMBINAÇÕES



As combinações de acordo com a invenção podem ser testadas quanto à sua actividade *in vitro* contra o HIV e à sensibilidade, bem como quanto à citotoxicidade, em linhagens de células adaptadas em laboratório, v.g., MT2, e em células mononucleares do sangue periférico (PBMC), em conformidade com os ensaios convencionais desenvolvidos para testar compostos anti-HIV, tais como os descritos no documento WO 02/068058 e na patente de invenção norte-americana nº 6475491. Os ensaios das combinações podem ser efectuados com concentrações variáveis dos compostos das combinações para determinar o valor  $CE_{50}$ , através de diluições sequenciais.

#### FORMULAÇÕES EXEMPLIFICATIVAS

Os exemplos a seguir apresentados descrevem melhor e demonstram as variantes particulares abrangidas no âmbito da presente invenção. De um modo geral, as técnicas e as formulações encontram-se descritas na obra Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack publishing Co., Easton, PA). Os exemplos são apresentados a título meramente ilustrativo e não devem ser considerados limitativos, já que são possíveis muitas variações sem que haja afastamento do espírito e do âmbito da invenção. Os exemplos seguintes possuem um intuito meramente ilustrativo e não pretendem, de modo algum, ser limitativos do âmbito da invenção. A expressão "ingrediente activo" designa tenofovir-disoproxil-fumarato ou emtricitabina.

#### Formulação em comprimidos

As formulações exemplificativas A, B, C, D, E e F seguintes são preparadas por granulação a húmido dos

ingredientes com uma solução aquosa, adição de componentes extragranulares, subsequente adição de estearato de magnésio e compressão.

#### Formulação A

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	300
emtricitabina	200
Celulose microcristalina	200
Mono-hidrato de lactose	175
Croscarmellose sódica	60
Amido pré-gelatinizado	50
Dióxido de silício coloidal	5
Estearato de magnésio	10
total:	1000

#### Formulação B

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	300
emtricitabina	100
Celulose microcristalina	200
Mono-hidrato de lactose	180
Amido pré-gelatinizado	60
Dióxido de silício coloidal	50
Estearato de magnésio	10
total:	900

#### Formulação C

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	200
emtricitabina	200
Celulose microcristalina	200
Mono-hidrato de lactose	180
Amido de sódio glicolado	60
Amido pré-gelatinizado	50
Estearato de magnésio	10
total:	900

## Formulação D

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	300
emtricitabina	25
Celulose microcristalina	200
Mono-hidrato de lactose	180
Amido de sódio glicolado	60
Amido pré-gelatinizado	50
Estearato de magnésio	10
total:	825

## Formulação E

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	200
emtricitabina	25
Celulose microcristalina	200
Mono-hidrato de lactose	180
Amido de sódio glicolado	60
Amido pré-gelatinizado	50
Estearato de magnésio	10
total:	725

## Formulação F

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	100
emtricitabina	100
Celulose microcristalina	200
Mono-hidrato de lactose	180
Amido de sódio glicolado	60
Amido pré-gelatinizado	50
Estearato de magnésio	10
total:	700

## Formulação G (formulação de libertação controlada)

Esta formulação é preparada por granulação a húmido dos ingredientes com uma solução aquosa, seguindo-se a adição de estearato de magnésio e compressão.

	mg/comprimido
Tenofivir-disoproxil-fumarato	300
emtricitabina	200
Hidropropil-metilcelulose	112
lactose B.P.	53
Amido pré-gelatinizado B.P.	28
Estearato de magnésio	7
total:	700

A libertação do fármaco tem lugar ao longo de um período compreendido entre cerca de 6 e 8 horas e termina ao fim de 12 horas.

#### COMPRIMIDO DA COMBINAÇÃO DE DOSE FIXA

Formulou-se um comprimido de dose fixa da combinação de tenofovir-disoproxil-fumarato 300 mg/emtricitabina 200 mg, utilizando um processo de granulação a húmido/secagem em leito fluidificado, de acordo com métodos convencionais. Veja-se: US 5935946; L. Young (editor). *Tableting Specification Manual*, 5<sup>a</sup> ed., American Pharmaceutical Association, Washington, DC, (2001); L. Lachman, H. Lieberman (editores). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol 2), Marcel Dekker Inc., Nova Iorque, 185-202 (1981); J.T. Fell e J.M. Newton, *J. Pharm. Pharmacol.* 20, 657-659 (1968); Farmacopeia norte-americana 24-Formulário Nacional 19, "Tablet Friability", Capítulo <1216> , Página 2148 (2000).

Estudou-se os efeitos do nível da água de granulação (compreendido entre 40% e 50% p/p) e do tempo de amassamento a húmido sobre as propriedades físico-químicas da mistura pulveriforme final e o seu desempenho em termos de uniformidade da mistura e compressibilidade (compactabilidade do comprimido). Além disso, avaliou-se o desempenho em termos de uniformidade, ensaio, estabilidade e dissolução do conteúdo dos comprimidos de dose fixa da combinação de TDF/emtricitabina.

#### Equipamento de formulação

O equipamento incluía uma misturadora de alto corte, equipada com um tanque de pressão e uma ponta de injetor

por aspersão para adicionar a água de granulação, um secador de leito fluidificado, um moinho, uma misturadora de tambor, uma prensa rotativa para comprimidos e um despoeirador de comprimidos.

#### Processo de formulação

Misturou-se o pó seco e moído com a celulose microcristalina e a croscarmelose sódica extragranulares e depois misturou-se com estearato de magnésio. Após a mistura com o estearato de magnésio, foram recolhidas amostras de pó. As amostras de mistura foram avaliadas quanto a densidade aparente, análise da malha e compressibilidade. A mistura pulveriforme misturada com o estearato de magnésio foi prensada em comprimidos, num estrutura de prensagem.

#### Materiais

No quadro 1 seguinte está apresentada a composição quantitativa da formulação em comprimidos de TDF/emtricitabina.

Quadro 1

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitária para núcleos de comprimidos (mg/comprimido)	Quantidade por lote de 12 kg (kg)
Tenofovir-Disoproxil-fumarato <sup>a</sup>	30,0	300	3,60
Emtricitabina <sup>a</sup>	20,0	200,0	2,40
Amido pré-gelatinizado, NF/EP	5,0	50,0	0,60
Croscarmelose sódica, NF/EP	6,0	60,0	0,72
Mono-hidrato de lactose, NF/EP <sup>a</sup>	8,0	80,0	0,96

Celulose microcristalina, NF/EP <sup>c</sup>	30,0	300,0	3,60
Estearato de magnésio, NF/EP	1,0	10,0	0,12
Água purificada, USP/EP	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
Totais	100,0	1000,0	12,00
<sup>a</sup> O peso real é ajustado com base no factor de teor em fármaco (DCF) de tenofovir-disoproxil-fumarato e emtricitabina			
<sup>b</sup> Água removida durante a secagem			

#### Equipamento de caracterização

Mediu-se o teor em humidade por perda em secagem, utilizando um sistema de lâmpada térmica/nível. Efectuou-se a amostragem da mistura pulveriforme com uma sonda de amostragem equipada com câmaras para se determinar a uniformidade da mistura pulveriforme. De cada uma das diferentes localizações na misturadora, foram removidas amostras em duplicado. Efectuou-se a análise da uniformidade da mistura em uma amostra proveniente de cada localização.

Efectuou-se a análise do tamanho das partículas da mistura pulveriforme final, fazendo passar uma amostra multigrama através de um crivo, recorrendo a ultra-sons. Determinou-se a quantidade de mistura pulveriforme final retida em cada crivo e no colector de partículas finas, calculando a diferença de peso entre os crivos e o colector de partículas finas, antes e depois do teste. Calculou-se o tamanho geométrico médio do diâmetro das partículas por pesagem logarítmica da distribuição crivada.

Determinou-se a densidade aparente por enchimento de um cilindro graduado com a mistura pulveriforme final e medição do diferencial em peso entre o cilindro graduado, vazio e cheio, por unidade de volume.

Os comprimidos foram caracterizados quanto à sua friabilidade, utilizando um friabilador, um medidor de dureza, um micrómetro para determinar a espessura, equipado com uma impressora, e uma balança.

As características de compressão foram determinadas utilizando uma prensa rotativa para comprimidos, equipada com um punção de faces planas e bordos chanfrados para um peso específico de 400 mg. Comprimiu-se as misturas pulveriformes, utilizando pressões específicas do punção superior compreendidas aproximadamente entre 100 MPa e 250 MPa. Determinou-se a força de ejeção normalizada aparente e normalizou-se em termos da espessura e do diâmetro dos comprimidos.

Determinou-se a dureza dos comprimidos utilizando um medidor de dureza. A espessura dos comprimidos foi determinada utilizando um micrómetro e os pesos dos comprimidos foram determinados utilizando uma balança de alimentação pelo topo.

#### Granulação a húmido

Misturou-se os pós num granulador e depois granulou-se utilizando água. Manteve-se constantes as velocidades do impulsor e do cortador na misturadora, a valores reduzidos, durante as operações de granulação e amassamento a húmido. Após a adição de água, desligou-se o impulsor e o cortador e abriu-se o recipiente do granulador para se observar a consistência e a textura da granulação. Fechou-se a tampa e realizou-se a fase de amassamento a húmido. Os grânulos aceitáveis possuíam respectivamente 40% p/p e 60% p/p de água.



### Moagem a húmido

Para facilitar um processo de secagem uniforme, submeteu-se cada granulado húmido a desaglomeração, utilizando para tal um moinho equipado com um crivo e com um impulsor. Os grânulos húmidos moídos foram introduzidos num secador de leito fluidificado, imediatamente após a moagem a húmido.

### Secagem em leito fluidificado

Secou-se os grânulos húmidos moídos, utilizando uma temperatura do ar à entrada de cerca de 70°C e um fluxo de ar aproximadamente de 100 cfm. O valor de LOD pretendido era de cerca de 1,0%, com um intervalo não superior a (NSA) 1,5%. O período total de secagem em leito fluidificado esteve compreendido entre 53 e 75 minutos. O valor de LOD final estava compreendido entre 0,4% e 0,7% para todos os lotes secos. As temperaturas finais de exaustão, para todos os lotes, estavam compreendidas entre 47°C e 50°C.

### Moagem a seco

Todos os grânulos secos foram moídos através de um crivo perfurado. Equipou-se o moinho com um impulsor de secção quadrada e colocou-se em funcionamento. Os lotes foram moídos e transferidos manualmente para a misturadora em V.

### Mistura

Misturou-se cada um dos lotes utilizando a misturadora em V. Num conjunto de três formulações, partindo de 12 kg de materiais, o rendimento em mistura pulveriforme final, disponível para compressão após a mistura, estava

compreendido entre 10,5 kg (87,5%) e 11,1 kg (92,5%). A densidade aparente da mistura pulveriforme final estava compreendida entre 0,48 e 0,58 g/cm<sup>3</sup> e o tamanho geométrico médio do diâmetro das partículas estava compreendido entre 112 µm e 221 µm. O valor percentual de água e o período de amassamento a húmido afectam o tamanho das partículas e a densidade aparente da mistura pulveriforme final.

A mistura pulveriforme de tenofovir DF e emtricitabina proporcionou um valor médio (n = 10) de resistência para o tenofovir DF compreendido entre 100,6% e 102,8% de resistência pretendida para os lotes, com um desvio padrão relativo (DPR) compreendido entre 0,5% e 1,7%. O valor médio (n = 10) de resistência para a emtricitabina estava compreendido entre 101,3% e 104,1% de resistência pretendida para os lotes, com um desvio padrão relativo (DPR) compreendido entre 0,6% e 1,7%. O nível final de humidade da mistura pulveriforme estava compreendido entre 0,8% e 1,1% de LOD.

#### Compressão em comprimidos

Submeteu-se as misturas finais a compressão, utilizando uma prensa rotativa para comprimidos, e depois revestiu-se os comprimidos com película.

Submeteu-se três formulações de 300 g (quadro 2) a granulação num granulador equipado com um recipiente com a capacidade de 1 L. As quantidades dos componentes intragranulares tiveram por base um tamanho total do lote de 300 g. As formulações nos lotes 1 e 2 tinham quantidades de celulose microcristalina diferentes, respectivamente de 30% e 20% p/p. Os lotes 2 e 3 eram idênticos, com excepção do tipo de aglutinante. O lote 2

continha 5% p/p de amido pré-gelatinizado e o lote 3 continha 5% p/p de povidona, enquanto aglutinantes.

Quadro 2

Ingrediente	Lote 1 % p/p	Lote 2 % p/p	Lote 3 % p/p
Tenofovir-Disoproxil-fumarato	30,0	30,0	30,0
Emtricitabina	20,0	20,0	20,0
Amido pré-gelatinizado, NF/EP	5,0	5,0	N/D
Povidona, USP/NF (C-30)	N/D	N/D	5,0
Croscarmellose sódica, NF/EP	6,0	6,0	6,0
Mono-hidrato de lactose, NF/EP	8,0	18,0	18,0
Celulose microcristalina, NF/EP <sup>a</sup>	30,0	20,0	20,0
Estearato de magnésio, NF/EP	1,0	1,0	1,0
Água purificada, USP/EP	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>
Total	100,0	100,0	100,0
<sup>a</sup> Água removida durante a secagem			

Após a adição de água, desligou-se o impulsor e o cortador e abriu-se o recipiente do granulador para se observar a consistência e a textura da granulação. Para se atingir consistências semelhantes de granulação, os lotes 1, 2 e 3 foram granulados respectivamente com 45%, 40% e 30% p/p de água. Fechou-se a tampa e realizou-se a fase de amassamento a húmido. Todos os lotes foram submetidos a um amassamento a húmido durante 30 segundos, daí resultando granulações aceitáveis. Fez-se passar manualmente as granulações húmidas provenientes de todos os lotes através de um crivo para as desaglomerar. As granulações resultantes foram secas em tabuleiros, num forno de convecção a 60°C, durante aproximadamente 20 horas, até se obter um LOD < 1,0%. Fez-se passar as granulações secas provenientes de todos os lotes através de um crivo. Para se

adaptar a granulação à misturadora em V de pequena escala (300 mL), ajustou-se o tamanho do lote de mistura final até 100 g. Misturou-se uma porção, 81 g da mistura resultante do lote 1, com 15 g de celulose microcristalina, 3 g de croscarmelose sódica e 1 g de estearato de magnésio. Misturou-se 86 g de cada uma das granulações resultantes dos lotes 2 e 3 com 10 g de celulose microcristalina, 3 g de croscarmelose sódica e 1 g de estearato de magnésio.

Efectuou-se a análise da pureza por HPLC (cromatografia líquida de elevado rendimento) de fase inversa. As impurezas associadas ao tenofovir-disoproxil-fumarato e à emtricitabina foram caracterizadas e medidas no bolo de API (ingrediente farmacêutico activo), antes da formulação nos três lotes do quadro 1 e novamente após a formulação nos comprimidos resultantes. As impurezas compreendiam produtos secundários da hidrólise dos grupos amino exocíclicos de tenofovir-disoproxil-fumarato e de emtricitabina e da hidrólise dos ésteres de disopoxil (POC) de tenofovir-disoproxil-fumarato. Em cada um dos lotes, a soma total das impurezas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato e à emtricitabina foi inferior a 1% após a formulação e a preparação em comprimidos.

As propriedades físico-químicas dos comprimidos de tenofovir-disoproxil-fumarato e emtricitabina foram avaliadas quanto ao aspecto visual, ao teor em água, à resistência do rótulo, às impurezas, ao teor em produtos de degradação e à dissolução do comprimido. Foram efectuados estudos de estabilidade com o produto farmacológico embalado em sistemas de embalagem em recipientes fechados que são idênticos ao sistema de embalagem em recipientes fechados que se pretende utilizar aos níveis clínico e

comercial. Não se observou nenhum sinal de descoloração ou fissura dos comprimidos no decurso do estudo de estabilidade. Os comprimidos de tenofovir-disoproxil- - fumarato e emtricitabina revestidos com película exibiram uma estabilidade satisfatória a 40°C/75% de HR (humidade relativa) durante um período até seis meses, no caso de serem embalados e guardados com um exsicante de gel de sílica. Não se observou nenhuma perda significativa (definida como uma degradação  $\geq 5\%$ ) na resistência (%) do rótulo de tenofovir DF ou de emtricitabina ao fim de seis meses a 40°C/75% de HR, no caso de serem embalados e guardados com um exsicante. O aumento do teor total em produtos de degradação foi de 1,5% para o tenofovir DF e de 0,6%-0,7% para a emtricitabina ao fim de seis meses a 40°C/75% de HR, no caso de serem embalados e guardados com 3 g de um exsicante.

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*A presente listagem de referências citadas pelo requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte integrante do documento patente europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.*

**Documentos de patente citados na descrição**

- WO 02068058 A [0003] [0066]
- WO 0025797 A [0009]
- US 5935946 A [0031] [0077]
- US 5922695 A [0031] [0039]
- US 5977089 A [0031] [0063]
- US 6043230 A [0031]
- US 6069249 A [0031]
- US 4808716 A [0033]
- US 5733788 A [0033]
- US 6057305 A [0033]
- US 5047407 A [0036]
- US 5179104 A [0036]
- US 5204466 A [0036]
- US 5210085 A [0036]
- US 5486520 A [0036]
- US 5538975 A [0036]
- US 5587480 A [0036]
- US 5618820 A [0036]
- US 5763606 A [0036]
- US 5814639 A [0036]
- US 5914331 A [0036]

- US 6114343 A [0036]
- US 6180639 B [0036]
- US 6215004 B [0036]
- WO 02070518 A [0036]
- US 2002119443 A [0052]
- WO 0208241 A, Becker [0052]
- US 6113920 A [0057]
- WO 9214743 A [0063]
- US 6475491 B [0066]

**Literatura não relacionada com patentes citada na descrição**

- **PALELLA et al.** *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 338, 853-860 [0002]
- **RICHMAN, D. D.** *Nature*, 2001, vol. 410, 995-1001 [0002]
- **LOVEDAY, C.** Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001 vol.26, S10-S24 [0003]
- **RISTIC et al.** *Journal of Infectious Diseases*, 2002, vol. 186, 1844-7 [0005]
- *Journal of Virology*, January 2003, 1120-1130 [0006]
- *Clinical Therapeutics*, 2002, vol. 24(10), 1515-1548 [0007]
- *Antiviral Research*, 1997, vol. 36, 91-97 [0008]
- Design and Application of Prodrugs. **BUNDGAARD; HANS.** Textbook of Drug Design and Development. Harwood Academic Publishers, 1991, 113-191 [0025]
- McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms. McGraw-Hill Book Company, 1984 [0026]
- **ELIEL, E.; WILEN, S.** Stereochemistry of Organic Compounds. John Wiley & Sons, Inc, 1994 [0026]

- **YUAN L. et al.** Degradation Kinetics of Oxycarbonyloxymethyl Prodrugs of Phosphonates in Solution. *Pharmaceutical Research*, 2001, vol. 18(2), 234-237 **[0039]**
- **LIEBERMAN; LACHMAN; SCHWARTZ.** *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 1989, vol. 1, 177-178 **[0056]**
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, **[0067]**
- Tableting Specification Manual. American Pharmaceutical Association **[0077]**
- Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Marcel Dekker Inc, 1981, vol. 2, 185-202 **[0077]**
- **J.T. FELL; J.M. NEWTON.** *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, vol. 20, 657-659 **[0077]**
- Tablet Friability, US Pharmacopeia 24-National Formulary. 2000, vol. 19, 2148 **[0077]**

Lisboa, 8/09/2008



**REIVINDICAÇÕES**

1. Co-formulação farmacêutica, sob a forma de um comprimido, constituída por fumarato do éster diisopropoxycarboniloximetílico do ácido [2-(6--aminopurin-9-il)-1-metil-etoximetil]-fosfónico (tenofovir disoproxil fumarato) e (2R,5S,cis)-4-amino-5-fluoro-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona (emtricitabina).
2. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 1 que compreende ainda um ou vários veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.
3. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 2, em que os veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis são seleccionados entre amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, povidona, mono-hidrato de lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio e suas combinações.
4. Co-formulação farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações n.º 1 a 3 que é adequada para administração oral.
5. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 4, em que a quantidade total de tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina na formulação está compreendida entre 1 mg e 1000 mg e

entre cerca de 5% e cerca de 95% da composição total do material de veículo (peso:peso).

6. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 4, que é adequada para administração uma vez ao dia a um ser humano infectado.
7. Co-formulação farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações n.º 1 a 6, em que o tenofovir disoproxil fumarato e a emtricitabina estão presentes numa proporção de 1,5:1.
8. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 7 constituída por cerca de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato e cerca de 200 mg de emtricitabina.
9. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 1 que contém, em percentagem em peso, 30% de tenofovir disoproxil fumarato, 20% de emtricitabina, 5% de amido pré-gelatinizado, 6% de croscarmelose sódica, 8% de mono-hidrato de lactose, 30% de celulose microcristalina e 1% de estearato de magnésio.
10. Co-formulação farmacêutica de acordo com as reivindicações n.º 1 a 9 sob a forma de dose unitária.
11. Co-formulação farmacêutica de acordo com uma qualquer das reivindicações n.º 1 a 10 que compreende ainda um terceiro agente antiviral.

12. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 11, em que o terceiro agente antiviral é seleccionado entre um inibidor da protease de HIV (PI), um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa de HIV (NRTI), um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa de HIV (NNRTI) e um inibidor da integrase de HIV.
13. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 12, em que o terceiro agente antiviral é um PI.
14. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que o terceiro agente antiviral é um NNRTI.
15. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 12, em que o terceiro agente antiviral é seleccionado entre os agentes anti-HIV Reyta<sup>®</sup> (atazanavir/sulfato), Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) ou Sustiva<sup>®</sup> (efavirenz).
16. Forma de dosagem farmacêutica oral sob a forma de um comprimido constituída por tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina e Reyta<sup>®</sup> (atazanavir/sulfato).
17. Forma de dosagem farmacêutica oral sob a forma de um comprimido constituída por tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina e Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir).

18. Forma de dosagem farmacêutica oral sob a forma de um comprimido constituída por tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina e Sustiva® (efavirenz).
19. Co-formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações n.º 1 a 15, em que a composição compreende ainda um agente de deslizamento farmaceuticamente aceitável.
20. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 19, em que o agente de deslizamento é seleccionado entre dióxido de silício, celulose em pó, celulose microcristalina, estearatos metálicos, alumino-silicato de sódio, benzoato de sódio, carbonato de cálcio, silicato de cálcio, amido de milho, carbonato de magnésio, talco isento de amianto, 'stearowet C', amido, amido 1500, lauril--sulfato de magnésio, óxido de magnésio e suas combinações.
21. Co-formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação n.º 20, em que os estearato metálicos são seleccionados entre estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de zinco e suas combinações.
22. Embalagem para pacientes constituída por (a) uma co--formulação farmacêutica, sob a forma de um comprimido, que contém fumarato do éster diisopropoxi-carboniloximetílico do ácido [2-(6-aminopurin-9-il)- -1-metil-etoximetil]-fosfónico (tenofovir disoproxil fumarato) e (2R,5S,cis)-4-amino-5-fluoro-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona

(emtricitabina) e (b) um folheto informativo que contém indicações para a utilização de tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina em formulação para o tratamento de um paciente que necessite de tratamento antiviral constituído por terapia anti-HIV.

23. Embalagem para pacientes de acordo com a reivindicação n.º 22, em que a co-formulação farmacêutica compreende 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato e 200 mg de emtricitabina.
24. Utilização de fumarato do éster diisopropoxi-carboniloximetílico do ácido [2-(6-aminopurin-9-il)--1-metil-etoximetil]-fosfónico (tenofovir disoproxil - fumarato) e (2R,5S,cis)-4-amino-5-fluoro-1-(2-hidroxi-metil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona (emtricitabina) na produção de uma composição co--formulada sob a forma de um comprimido para o tratamento ou para a prevenção de sintomas ou efeitos de uma infecção por HIV.
25. Utilização de acordo com a reivindicação n.º 24, em que o tenofovir disoproxil fumarato e a emtricitabina estão presentes no comprimido.
26. Utilização de acordo com a reivindicação n.º 24, em que a composição é constituída por 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato e 200 mg de emtricitabina.
27. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações n.º 24 a 26, em que a quantidade total

de tenofovir disoproxil fumarato e de emtricitabina na composição está compreendida entre 1 mg e 1000 mg e entre cerca de 5% e cerca de 95% da composição total (peso:peso) do material de veículo.

28. Utilização de acordo com a reivindicação n.º 27, em que a composição está sob a forma de um comprimido e contém, em percentagem em peso, 30% de tenofovir disoproxil fumarato, 20% de emtricitabina, 5% de amido pré-gelatinizado, 6% de croscarmellose sódica, 8% de mono--hidrato de lactose, 30% de celulose microcristalina e 1% de estearato de magnésio.
29. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações n.º 24 a 28, em que a composição compreende ainda um terceiro ingrediente activo seleccionado entre um inibidor da protease de HIV (PI), um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa de HIV (NRTI), um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa de HIV (NNRTI) e um inibidor da integrase de HIV.
30. Utilização de acordo com a reivindicação n.º 29, em que o terceiro ingrediente activo é seleccionado entre os agentes anti-HIV Reyta<sup>®</sup> (atazanavir/sulfato), Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) ou Sustiva<sup>®</sup> (efavirenz).
31. Utilização de acordo com uma qualquer das reivindicações n.º 24 a 30, em que a composição compreende ainda um agente de deslizamento farmacologicamente aceitável.

32. Utilização de acordo com a reivindicação n.º 31, em que o agente de deslizamento é seleccionado entre dióxido de silício, celulose em pó, celulose microcristalina, estearatos metálicos, aluminossilicato de sódio, benzoato de sódio, carbonato de cálcio, silicato de cálcio, amido de milho, carbonato de magnésio, talco isento de amianto, 'stearowet C', amido, amido 1500, lauril-sulfato de magnésio, óxido de magnésio e suas combinações.

33. Utilização de acordo com a reivindicação n.º 32, em que os estearatos metálicos são seleccionados entre estearato de cálcio, estearato de magnésio, estearato de zinco e suas combinações.

Lisboa, 8/09/2008