

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64457 B1**
7(51) A 61 K 31/635



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102838

(22) Заявено на 12.10.98

(24) Начало на действие
на патента от: 21.03.97

Приоритетни данни

(31) 60/013,893 (32) 22.03.1996 (33) US
9606372.2 26.03.1996 GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.1999

(45) Отпечатано на 31.03.2005

(46) Публикувано в бюлетин № 3
на 31.03.2005

(56) Информационни източници:
WO1994/005639; WO1995/024385
WO1994/013629; WO1992/016501
WO1995/016688; PCT/US1994/013085
PCT/US1994/012562; WO1993/059038
EP 0541168; WO1994/014436
WO1995/009843; WO1995/032185
WO1994/015906

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетжател(и):

GLAXO GROUP LIMITED, GREENFORD,
MIDDLESEX, GLAXO WELLCOME HOUSE,
BERKELEY AVENUE (GB)

(72) Изобретател(и):

Arup K. Roy, Research Triangle Park, NC
Lloyd Gary Tillman, Carlsbad, CA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/EP1997/001438, 21.03.1997

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1997/035587, 02.10.1997

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА ЗА ОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, СЪДЪРЖАЩА HIV ПРОТЕАЗЕН
ИНХИБИТОР

(57) Съставите намират приложение в медицината. Те съдържат HIV протеазен инхибитор, по-специално 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокс-1-фенилметил]пропил карбаминова киселина, тетраhydro-3-фурилиов естер, известен алтернативно като VX 478 или 141 WO-94, и един токоферол.

10 претенции, 1 фигура

BG 64457 B1

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА ЗА ОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ, СЪДЪРЖАЩА HIV ПРОТЕАЗЕН ИНХИБИТОР

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови фармацевтични форми, съдържащи HIV протеазни инхибитори, по-специално включващи 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил]пропил]карбамина киселина, тетраhydro-3-фуранилов естер (алтернативно известен като VX 478 или 141W94) и един токоферол, и до използването им за лечение в медицината.

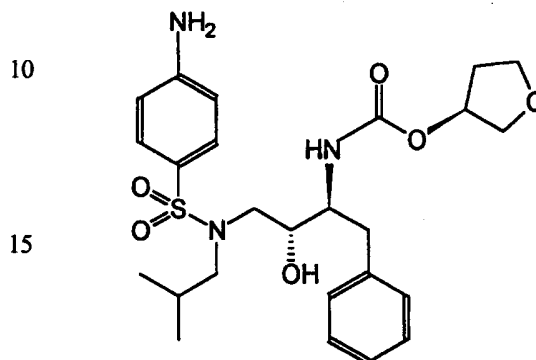
Изобретението е в областта на фармацевтичната наука, по-точно в областта на освобождаване на лекарство и по-специално освобождаване на HIV протеазни инхибитори.

Предшестващо състояние на техниката

Инхибиторите на HIV протеаза са много активни срещу човешки имунодефицитен вирус (HIV), причинителят на придобития имунодефицитен синдром (СПИН), и сродни състояния като свързания със СПИН комплекс (ARC). Примери на инхибиращи протеазата съединения включват тези, описани в WO1994/005639, WO1995/024385, WO1994/013629, WO1992/016501, WO1995/016688, PCT/US1994/013085, PCT/US1994/012562, PCT/US1993/059038, EP 541 168, WO1994/014436, WO1995/009843, WO1995/032185, WO1994/015906, WO1994/015608, WO1994/004492, WO1992/008701, WO1995/032185 и US 5 256 783, по-специално (S)-N-(α S)-(R)-2-((3S,4aS,8aS)-3-(трет-бутилкарбамоил)-октахидро-2-(1H)-изохинолинил)-1-хидроксietил)фенетил)-2-хиналд-аминосукцинамид монометансулфонат (саквинавир), N-(2(R)-хидроксi-1(S)инданил)-2-(R)-(фенилметил)-4(S)-хидроксi-5-[1-[4-(3-пиридилметил)-2-(S)-(N-бутилкарбамоил)пиперазинил]]пентанамид (индинавир), 10-хидроксi-2-метил-5-(1-метилетил)-1-[2-(1-метилетил)-4-тиазолил]-3,6-диоксо-8,11-бис(фенилметил)-2,4,7,12-тетраазатридекан-13-ова киселина, 5-тиазолилетилов естер (ритонавир), (N-(1,1-диметил)декахидро-2-[2-хидроксi-3-[(3-хидроксi-2-метилбензоил)амино]-4-(фенилтио)бутил]-3-изохинолинкарбоксамид монометансулфонат (нелфинавир) и сродни съединения.

По-специално 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил]пропил]карбаминова киселина, тетраhydro-3-фурилиов естер; [3-(S)-N-(3-тетра-

хидрофуранилоксикарбонил)амино-1-(N,N-изобутил-4-амино-бензенсулфонил)амино-2-(S)-хидрокси-4-фенилбутан; 4-амино-N-(2(R)-хидрокси-4-фенил-3-(S)-тетрахидрофуран-3-(S)-илоксикарбонил-амино)бутил)-N-изобутилбензенсулфонамид (алтернативно известен като VX 478 или 141 W94), има структурната формула на съединението с формула



20 Съединението с формула I, описано в WO1994/005639 и цитирано тук, е намерено, че е особено ефективно като инхибитор на HIV-1 и HIV-2. Особено предпочитано е съединението с формула I.

От значение е HIV протеазен инхибитор да има висока активност срещу HIV, но естествено, съществено е, когато се приложи към пациент, HIV протеазния инхибитор да достигне мястото на действие в количество и за продължителност от време, достатъчно за постигането на лечебен ефект като все пак да не се получават концентрации, при които се явяват допълнителни и неизбежни токсични ефекти. Поради това, както и при другите лекарства, биодостъпността на HIV протеазния инхибитор се определя така, че да осигури количество лекарство, което е необходимо за прилагане към пациента с оглед да се задоволят горните критерии.

Дефиницията “биодостъпност” може да се намери във Pharmaceutical Sciences, Remington, 17th Ed., стр.1424, цитирана по-долу.

“Биодостъпност е абсолютен термин, който показва измерване както на времето (скоростта), така и на общото количество от (до каква степен) лекарството, което достига в общата циркулация от приложената дозираща форма”.

Има много фактори, повлияващи на биодостъпността на едно лекарство. Лекарството трябва първо да се разтвори, преди да се абсорбира и, поради това, ключов фактор е скоростта на разтваряне на едно лекарство. Характерно за класа лекарства HIV протеазни инхибитори е, че имат лоши физически характеристики, като малка разтворимост и умокряемост и поради това скоростта им на разтваряне е малка. Поради това, форми на прости таблетки

ки или капсули на такива лекарства ще имат малка биодостъпност и е необходимо да се прилагат в много по-големи количества с оглед да се постигне лечебен ефект.

Понастоящем форми на HIV протеазни инхибитори за прилагане през устата са като прах или таблетки. HIV протеазните инхибитори в тези орални форми обаче са обикновено слабо разтворими и поради посочените причини са с малка биодостъпност. Например разтворимостта на съединението с формула I във вода при стайна температура е само 0.095 mg/ml и не варира съществено с промяна на pH (фигура 1). В допълнение, съединението с формула I слабо се умокря. Поради това, трудно е формулирането му при използване на стандартните техники за формулиране и във всеки случай се стига до форма с ниска биодостъпност.

Витамин E-TPGS е водноразтворима форма на витамин E и се прилага като пълнител за подобряване на емулгируемостта на липофилни вещества, като действа като нейногенно повърхностно активно средство и подобрява биодостъпността на някои лекарства.

В The Lancet, 1991, 338, 212-214 Sokol R. J. et al., е писано, че съвместното прилагане на витамин E-TPGS с циклоспорин подобрява биодостъпността на циклоспорина.

В WO1995/031217 (Dumex Ltd.) е съобщено, че токоферолите могат да се използват като разтворители и/или емулгатори на значително неразтворими във вода лекарства, по-специално за направата на форми за външно приложение. Използването на витамин E-TPGS е по-специално споменато на страници 7 - 8 и 12 като емулгатор за използване във форми, съдържащи големи количества от α -токоферол като липиден слой. Описаните примери на форми за външно приложение съдържат витамин E-TPGS като примерите от 1 до 5 обикновено включват липиден слой (един α -токоферол), лекарството и витамин E-TPGS в количества, по-малки от 25 % т/т от формата, като емулгатор. Не е споменато за форми на HIV протеазни инхибитори.

В WO1996/036316 (Abbott Laboratories), които публикуват след приоритетната дата, но преди датата на подаване на тази заявка, е казано, че витамин E-TPGS може да се използва за ускоряване отдаването на липофилни съединения като самоемулгираща се прекоцентрирана форма, съдържаща а) липофилно лекарство (по-специално е даден като пример един циклоспорин), б) витамин E-TPGS и в) липофилна фаза. Описаните типични примери на форми, като тези от примери 2 и 4, съдържат по-

малко от 14 % т/т витамин E-TPGS като емулгатор, липиден слой и лекарството. Не се споменава за форми на HIV протеазни инхибитори.

Важна цел в тази област е подобряване на биодостъпността на HIV протеазните инхибитори, което дава много предимства, при които, за да се постигне същият лечебен ефект, се прилагат по-малки количества лекарство и по-малко дози, които са необходими на по-малко чести интервали. Това води до по-голямо удобство за пациента.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до фармацевтична форма за орално приложение, съдържаща а) HIV протеазен инхибитор 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-аминофенил)сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил]пропил]карбаминова киселина, тетраhydro-3-фуранилов естер, б) водноразтворимо токоферолово производно и в) хидрофилен неводен разтворител, смесим с водноразтворимото токоферолово производно, при което съотношението на а) към б) е от около 1 : 0.5 до около 1:10 т/т.

За да се избегне лимитиращата скорост на разтваряне на формата и да се подобри биодостъпността, съединението с формула I бе формулирано като разтвор, подходящ за орално приложение. Ние намерихме, че 10 mg/ml от съединение с формула I в разтвор на полиетиленгликол 400 (PEG400) има орална биодостъпност от 25-30 % (таблица 1). При повишена концентрация на съединение с формула I в PEG400 (250 mg съединението с формула I/g разтвор) обаче биодостъпността пада до половината стойност, постигната при 10 mg/ml разтвор и постигнатата максимална концентрация (C_{max}) също се намалява драстично (таблица 1).

Установено е, че биодостъпността на HIV протеазен инхибитор може значително да се подобри във форма, като течни, съдържащи водноразтворим токоферолов дериват, по-специално витамин E-TPGS.

Установено е, че форми, съдържащи а) HIV протеазен инхибитор и б) водноразтворимо токоферолово производно в съотношение от около 1 : 0.5 до около 1 : 10 т/т, имат подобрени свойства по отношение на биодостъпността.

Така настоящото изобретение осигурява в един първи аспект фармацевтична формулировка за приемане през устата, съдържаща а) HIV протеазен инхибитор и б) водноразтворимо токоферолово производно в съотношение от около 1 : 0.5 до около

1:10 т/т.

Освен това ние открихме, че форми, съдържащи а) HIV протеазен инхибитор и б) най-малко 20 % т/т водноразтворимо токоферолово производно като витамин Е-TPGS, имат добра биодостъпност, дори когато HIV протеазният инхибитор присъства във висока концентрация.

Ние открихме, че за форми на HIV протеазни инхибитори и водноразтворими токоферолови производни не е необходима липофилна фаза, при това се намаляват разноските и формите стават по-удобни. Отсъствието на липофилна фаза и способността да се разтваря HIV протеазният инхибитор в по-голяма концентрация, без при това да се повлиява неблагоприятно биодостъпността, означава получаването на по-малки, по-удобни, по-евтини и по-лесни за произвеждане форми.

Така настоящото изобретение осигурява в друг алтернативен аспект фармацевтична форма за приемане през устата, съдържаща (а) HIV протеазен инхибитор и (б) най-малко 20 % т/т водноразтворимо токоферолово производно, при отсъствие на липофилна фаза.

В друг алтернативен аспект изобретението осигурява фармацевтичен състав за приложение през устата, съдържащ а) HIV протеазен инхибитор и б) най-малко 20 % водноразтворимо токоферолово производно, при което съотношението на (а) към (б) е от около 1 : 0.5 до около 1:10 т/т.

За предпочитане водноразтворимото токоферолово производно е витамин Е-TPGS.

С предпочитане формите от изобретението съдържат от около 10 % до около 60 % т/т водноразтворимо токоферолово производно, за предпочитане витамин Е-TPGS, по-добре около 20 % до около 50 % или около 30 % до около 50 %, например около 30 %.

Предпочитан HIV протеазен инхибитор е съединението с формула I.

Съотношението на HIV протеазния инхибитор към водноразтворимото токоферолово производно във формите от изобретението е за предпочитане от около 1 : 0.5 до около 1:3, като например от около 1 : 0.67 до около 1 : 2.6 т/т, по-добре от около 1 : 1.3 до около 1:3.

Водноразтворимите токоферолови производни, по-специално витамин Е-TPGS, е при стайна температура восъкоподобно твърдо вещество. Въпреки че HIV протеазният инхибитор може да се приложи към пациента във водноразтворимото токоферолово производно самостоятелно, предпочита се да се прибавят фармацевтични пълнители, които да

подобряват физическите свойства на формата, например чрез прибавянето на хидрофилен неводен разтворител, който е смесим с водноразтворимото токоферолово производно, за да се постигне лесно-подвижна течност, която е по-подходяща за масово производство, например в мека желатинова капсула. Нещо повече, ние открихме, че прибавянето на хидрофилен неводен разтворител, който е смесим с водноразтворимото токоферолово производно, подобрява разтворимостта на HIV протеазния инхибитор, с което се създава възможността за по-нататъшно намаляване обема на формата, необходим за отдаване на ефективната доза. Предпочитани фармацевтично приемливи разтворители са полиетиленгликол и пропиленгликол. Могат да се използват също поливинил пиролидони. Прибавянето на полиетиленгликол и пропиленгликол към формата на HIV протеазен инхибитор във витамин Е-TPGS дава лесноподвижна течност, която лесно може да се напълни в меки желатинови капсули, което представлява предпочитано изпълнение на изобретението.

Когато съединението с формула I се формулира в смес от витамин Е-TPGS, PEG400 и пропиленгликол, биодостъпността на съединението с формула I не се повлиява неблагоприятно в сравнение с форма във витамин Е-TPGS, използван самостоятелно.

Съгласно предпочитано изпълнение изобретението осигурява фармацевтична форма за прилагане през устата, съдържаща а) HIV протеазен инхибитор б) водноразтворимо токоферолово производно и в) хидрофилен неводен разтворител, смесим с това токоферолово производно, при което съотношението на а) към б) е от около 1:0.5 до около 1:10 т/т.

За предпочитане хидрофилният неводен разтворител е избран от полиетиленгликол, пропиленгликол и поливинил пиролидон. Повече се предпочита, когато хидрофилният неводен разтворител е смес от полиетиленгликол, като полиетиленгликол 400 и пропиленгликол. Количеството на хидрофилния неводен разтворител във формите от изобретението може да бъде в границите на около 15 % до около 95 %, например около 25 % до 60 % т/т.

Съгласно предпочитан аспект изобретението осигурява фармацевтична форма за орално приложение, състояща се главно от а) един HIV протеазен инхибитор, б) витамин Е-TPGS, в) полиетиленгликол и г) пропиленгликол.

В друг предпочитан аспект изобретението осигурява фармацевтична форма, състояща се главно от а) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[(4-аминофенил)сул-

фонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокс-1-фенилметил)-пропил]карбаминова киселина, тетраидро-3-фуранилов естер; [3-(S)-N-(3-герахидрофуранилоксикарбонил)амино-1-(N,N-изобутил-4-аминобензен-сулфонил)амино-2-(S)-хидрокс-4-фенилбутан, б) витамин Е-TPGS, в) полиетиленгликол и г) пропиленгликол.

Формите от изобретението са за предпочитане са капсули, по-добре е да са меки желатинови капсули.

Включени в изобретението са фармацевтично приемливи соли, естери или соли на тези естери на HIV протеазните инхибитори, по-специално на съединението с формула I или някое друго съединение, което при прилагане на безопасно и лечебно-ефективно количество от него към човек, е способно да осигури (директно или косвено) антивирусен активен метаболит или остатък от такъв.

HIV протеазни инхибитори могат да се получат, както е описано в WO1995/024385, WO1994/013629, WO1992/016501, WO1995/016688, PCT/US1994/013085, PCT/US1994/012562, US1993/059038, EP541168, WO1994/014436, WO1995/009843, WO1995/032185, WO1994/015906, WO1994/015608, WO1994/004492, WO1992/008701, WO1995/032185 и US 5 256 783, 5 476 136; 5 461 067; 5 484 926; 5 476 874; 5 475 027; 5 482 947 и 5 475 013, включени тук за сведение.

Съединенията с формула I могат да се получат, както е описано в WO94/05639, включен тук за сведение.

Водноразтворимите токоферолови производни могат да се получат чрез подходящи методи на естерифициране. Такива методи ще могат да се подберат от специалистите в областта. Например витамин Е-TPGS може да се получи чрез естерифициране на полиетиленгликол 1000 към киселинната група на кристални d-алфа токоферил сукцинат, както е описано в US патенти 2 680 649 и 5 234 695.

Използваният тук термин "разтворител" означава разтворител или съразтворител, който е фармацевтично или медицински приемлив и който ще разтвори HIV протеаза инхибиращото съединение, за да образува разтвор и практически не разгражда обвивката на капсулата.

Като разтворители могат с предимство да се използват полиетиленгликоли, съдържащи, 300 до 1000 полиетиленгликолови мономерни единици ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), както и полиетиленгликоли със средно молекулно тегло между 300 и 1000 и съдържащи около 300 до 400 етиленгликолови мономерни единици.

Други разтворители или съразтворители, които с успех могат да се използват, без да се ограни-

чава до тях, са пропиленгликол, алкохол, глицерин и сорбитол. Концентрацията на разтворителите или съразтворителите може да е в границите от 0.1 % до 10 %. В допълнение като съразтворител може да се използва 0-10 % вода.

Както се използва тук, терминът липофилна фаза означава един или повече хидрофобни компоненти, като например естери на мастни киселини с глицерол, естери на мастни киселини с пропиленгликол и растително масло.

Когато формите съгласно изобретението са капсули, обвивката на капсулите може да бъде направена от желатин и може да включва пластификатори като анидрисорб, глицерин или сорбитол, вода, консерванти, оцветителни и средства, придаващи непрозрачност. Справка може да се направи с Remington's Practice of Pharmacy, Martin and Cook, Twelfth Edition, от стр. 467 под заглавието Elastic Capsules до страница 469, където са дадени желатинови капсули, които лесно се разтварят в стомашно-чревния тракт, и направата на такива капсули, всички те дадени тук за справка. Справка може да се направи също така и с US 2 899 361, както и 2 928 128, където са описани меки желатинови капсули и производството им, като и двата патента са включени тук реферативно. В допълнение, справка може да се направи и с книгата "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" by Lackman, Lieberman and Kanig (1970) стр. 359-389, публикувана от Lea and Febigen, Philadelphia, Pennsylvania, където на страниците 359-389 е описана технологията за получаване на меки желатинови капсули.

Капсулите съгласно изобретението могат да имат всякаква форма. Подходящо е те да са удължени като елипсоидални, овални или цилиндрични със заоблени краища като в тях да се съдържат около 10 до 1500 mg от съединение с формула I. За предпочитане капсулите могат да съдържат 25, 50, 150 или 200 mg от съединението с формула I. По-специално всяка капсула съдържа съединение с формула I в разтвор с концентрация от 10 до 1000 mg/ml като най-предпочитана е концентрацията 25 до 500 mg/ml. Както се използва тук концентрацията означава mg от съединението с формула I в ml от разтвора. Меките желатинови капсули могат да се подберат от тези, предлагащи се от различни производители, в които да се съдържа обема от разтвора от следващите примери с определената концентрация. Предпочитат се непрозрачни меки желатинови капсули с размер No 12, удължени, или размер 3, овални, производство на R. P. Scherer, North America.

Предпочитана форма съгласно изобретени-

ето съдържа HIV протеазно инхибиращо съединение (за предпочитане съединение с формула I), в количество от около 1 до около 50% тегл. от общия разтвор и витамин E-TPGS в количество от около 5 до около 100% тегл. от общия разтвор, полиетиленгликол в количество от около 15 до около 95% тегл. от общото количество разтвор и пропиленгликол в количество от около 0.1 до около 10% тегл. от общото количество разтвор. Формулировката може да съдържа евентуално вода в количество от около 0 до 10%.

Както се използва тук "лечебно ефективно количество" от съединението с формула I означава една или повече капсули от описания тук тип, като всяка капсула за предпочитане съдържа 25, 50, 150 или 300 mg от съединението с формула I. За първоначалното лечение на пациенти може да се използва доза от около 100 до 3000 mg от съединението с формула I, последвано от около 100 до 5000 mg от съединението с формула I. След това могат да се прилагат поддържащи дози от 100 до 5000 mg от съединението с формула I в зависимост от пациента. Подходящ режим може да бъде например 1200 mg от съединението с формула I два пъти дневно.

Съгласно изобретението формата може да бъде различна, пригодена за директно орално приложение, включително сиропи, суспензии или разтвори. Формите съгласно изобретението могат да съдържат други фармацевтично приемливи носители като пълнители, обичайно използвани в такива форми. Така например сиропите могат да съдържат захарни разтвори, сорбитол или хидриран глюкозен сироп или изкуствени подсладители като аспартам, натриев захарин, ацесулфам К и т.н. Суспензиите могат да съдържат метилцелулоза, микрокристална целулоза, натриева кармелоза или диспергируема целулоза. Разтворите могат да включват течна глюкоза, леулоза или ксилитол.

Формите от изобретението могат да се приготвят, като се използват обичайно прилагани при изготвянето на препарати във фармацевтичната индустрия методи и техники.

Формите съгласно изобретението могат да се приготвят по обичаен начин, например чрез подходящо смесване на съставките в един или повече съда, като съставките са разтворени или суспендирани чрез обичайни фармацевтични техники. HIV протеазното инхибиращо съединение може да се разтвори във втечнената емулгатор-разтвор смес, която е била подгрята до приблизително 65°C, за да се улесни разтварянето. След като съединението напълно се разтвори, към получения разтвор може да

се прибави пропиленгликол. Крайният разтвор, бистра течлива течност между 28-35°C, може да се напълни в меки желатинови капсули. Когато се разтвори във вода, такава форма образува бистър разтвор с подобрена биодостъпност.

Във формите съгласно изобретението, изискваното се количество от съединение с формула I ще зависи от фактори, определящи сериозността на лекуваното заболяване, възрастта, физическото състояние на пациента и окончателно ще се определи от лекуващия лекар. Най-общо обаче, подходяща ефективна доза може да бъде от порядъка на 5 до 100 mg/kg телесно тегло на пациента дневно, предимно 8 до 70 mg/kg телесно тегло и за предпочитане 8 до 50 mg/kg телесно тегло. Желаната доза може за предпочитане да се приеме на един път, на два, три, четири или повече субдозы, приложени в дозиращи форми, например съдържащи 25 до 500 mg от активното вещество в единичната дозираща форма.

Формите съгласно изобретението могат да се използват за лечение или профилактика на човешки ретровирусни инфекции, включително HIV инфекции, и последващите клинични състояния в резултат на такива инфекции, например СПИН, ARC, прогресираща обща лимфаденопатия (PGL) и HIV-серопозитивни и СПИН-антитела - позитивни състояния.

Формите съгласно изобретението могат да се използват в медицинската терапия в комбинация с други лечебни средства, подходящи при лечението на HIV инфекции, като нуклеозидни реверсивни транскриптазни инхибитори например зидовудин, залцитабин, тамивудин, диданозин, ставудин, 5-хлоро-2',3'-дидеокси-3'-флуороуридин и (2R,5S)-5-флуоро-1-[2-(хидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]цитозин; ненуклеозидни реверсивни транскриптазни инхибитори например невирапинр TIBO и α -APA; HIV протеазни инхибитори например сакуинавир, индинавир и ритонавир; други анти-HIV средства например разтворим CD4; имунни модулатори например интерлевкин II, еритропоетин, тукарезол и интерферони като например α -интерферон.

Съставките на такава комбинирана терапия могат да се прилагат едновременно, било в отделни или в комбинирани форми, или по различно време, например последователно така, че да се постигне комбиниран ефект.

Фигура 1 показва разтворимостта на съединение с формула I при вариращо pH.

Следващите примери илюстрират изобретението, без да ограничават обхвата му.

Пример 1. Течна форма се приготвя, както

следва:

1) Състав:

Съставка	количество (mg/капсула)
съединение с формула (I)	150.0
витамин Е-TPGS	400.0
полиетиленгликол 400 NF	200.5
пропиленгликол USP	39.5

2) Начин на приготвяне

Четири килограма витамин Е-TPGS (получен от Eastman Chemical Co.) се нагряват при 50°C до втечняване. Към втечнения витамин Е-TPGS се прибавят 2.005 kg полиетиленгликол 400 NF (PEG400) (нисш алдехид, < 10 ppm, получен от Union Carbide or Dow Chemical Co.) нагreti до 50°C и се смесват, докато се получи хомогенен разтвор. Полученият разтвор се нагрява до 65°C. 1.5 kg от съединението с формула I се разтваря във втечнения разтвор на витамин Е-TPGS и PEG400. Прибавя се 0.395 kg пропиленгликол при стайна температура и се смесва, докато се образува хомогенен разтвор. Разтворът се охлажда до 28-35°C. Разтворът се обезвъздушава. Сместа се капсулира при 28-35°C при напълващо тегло, еквивалентно на 150 mg свободен от летливи вещества разтвор в размер 12 продълговати, бели, непрозрачни меки желатинови капсули, като се използва машина за пълнене на капсули. Капсулните

обвивки се сушат до постоянна влага при пълненето 3-6 % вода и твърдост на обвивката 7-10 N и се поставят в подходящи опаковки.

Пример 2. Фармакокинетика на съединението с формула I при плъхове и кучета зайчари.

Фармакокинетиката на съединение с формула I след интравенозно и орално приложение се оценява в Hsd: при Sprague Dawley SD плъхове след дози от 10, 24.1 и 50 mg/kg, разтворени в PEG400. Фармакокинетиката се провежда с D-алфа токоферил PEG1000 сукцинат (TPGS) и смеси от витамин Е-TPGS, PEG400 и пропиленгликол при Hsd плъхове и кучета зайчари.

Фармакокинетика при плъхове

Съединението с формула I се прилага чрез канюла като интравенозна инжекция на групи от по четири Hsd плъха в дози от 10 и 50 mg/kg или чрез тръба през устата в дози от 10, 24.1 и 50 mg/kg разтворено в PEG400. Четири други животни получават всяко от тях, капсули, съдържащи съединението с формула I в разтвор на PEG400 и витамин Е-TPGS при средна доза 11 mg/kg. През различни периоди от време се взимат кръвни проби в период 2 min до 4 h след приемането. Основните фармакокинетични параметри на съединението с формула I са дадени на таблица 1.

Таблица 1.

Фармакокинетика на съединение с формула I при плъхове с различни формулировки

Форма % т/т	доза/начин (mg/kg)	C _{max} (мкМ)	T _{max} (часове)	AUC (мкМ.час)	F
10mg/мл(I) в PEG400 разтвор	10mg/kg iv po	42.6±12.2 2.6 ± 1.3	2 мин ^a 0.4±0.2	9.0±1.0 2.6±0.3	29 %
10mg/мл(I) в PEG400 разтвор	50mg/kg iv po	107.6±11 7.9 ± 3.4	2 мин ^a 0.9±0.2	71.5±43 18.2±0.8.6	25 %
250mg/мл(I) в PEG400 разтвор	24.1mg/kg po	0.8±0.3	2.5±2.2	2.5±0.8	11.6 % ^б

21.8 % (I) 63.3 % вит. E-TPGS 14.9%други буферни съставки	11мг/кг po	1.4±0.7	2.3±2.3	2.6±1.2	26.3 % ^б
25 % (I) 60.75 % вит.Е-TPGS 14.5 % други буферни съставки	21мг/кг po	2.7±1.4	2.7±1.4	2.7±2.0	27.5 % ^б
23.2% (I) 27.2%PEG400 44.8 % витам. E-TPGS 4.8% пропилен- гликол	11мг/кг po	1.4±0.7	2.3±2.3	2.6±1.2	26.3 % ^б

Всички стойности са средни ± стандартното отклонение

^а най-ранното взимане, концентрацията не е екстраполирана към оригиналната

^б F стойност нормализирана с iv 10 mg/kg данни

C_{max}: наблюдаваната максимална концентрация, изчислена от наблюдаваните стойности при отделните животни.

T_{max}: времето, за което се наблюдава максималната концентрация, изчислява се от наблюдава-

ните стойности при отделните животни.

AUC: площ под кривата концентрация - време, определя се за отделните животни.

F: биодостъпност, определена чрез AUC po/AUC iv

po = през устата; vi = интравенозно;

Всички проценти са тегловни.

Фармакокинетика при кучета зайчари

Основните фармакокинетични параметри на съединението с формула I при кучета зайчари са дадени на таблица 2.

Таблица 2.

Фармакокинетики на съединение с формула I при кучета зайчари
Различни формулировки с 150 mg от съединението с формула I в капсула

Форма % т/т	C _{max} (мкМ)	T _{max} (часове)	AUC (мкМ.час)	доза (мг/кг)
21.8 % (I) 63.3 % вит. E-TPGS 14.9 % други буферни съставки	11.1 ± 1.8	1.6 ± 0.9	29.3 ± 5.3	15.3
23.2% (I) 27.2%PEG400 44.8 % витам. E-TPGS 4.8% пропилен- гликол	13.6 ± 2.3	1.1 ± 0.6	32.9 ± 7.4	15.3
20.0 % (I) 39.0%PEG400 39.0 % витам. E-TPGS 2 % пропилен- гликол	13.1 ± 4.4	0.6 ± 0.4	30.5 ± 11.2	15.3

Всички стойности са средни ± стандартното отклонение.

C_{max}: наблюдаваната максимална концентрация, изчислена въз основа на наблюдаваните стойности при отделните животни.

T_{max}: времето, за което се наблюдава макси-

малната концентрация, изчислява се от наблюдаваните стойности при отделните животни.

AUC: площ под кривата концентрация време, определя се за отделните животни.

Всички проценти са тегловни.

Таблица 3.

Фармакокинетични параметри (среден $\pm$ стандартно отклонение; $n=3$) след орално приложение на съединението с формула I (300 mg) при куче

Форма	C _{max} (мкМ)	T _{max} (часове)	t _{1/2} (часове)	AUC (0 до 24 ч) (ч x мкг/мл)
сух пълнеж	0	0	0	0
PVP суспензия ^a	0.03 $\pm$ 0.01 ^b	3.0 $\pm$ 0	1.2 $\pm$ 0.1	0.12 $\pm$ 0.04 ^b
PEG400	3.85 $\pm$ 1.25	1.1 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 1.7	12.2 $\pm$ 1.46
20 % витам.Е-TPGS	5.41 $\pm$ 0.69	1.7 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.8	22.1 $\pm$ 4.52
25 % витам.Е-TPGS	5.03 $\pm$ 0.44	1.7 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.8	20.6 $\pm$ 4.85
30 % витам.Е-TPGS	8.24 $\pm$ 0.12	1.3 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.7	23.5 $\pm$ 4.97
40 % витам.Е-TPGS	6.92 $\pm$ 0.94	1.7 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.6	24.4 $\pm$ 4.55
50 % витам.Е-TPGS (CTM)	7.63 $\pm$ 1.46	1.7 $\pm$ 0.6	2.5 $\pm$ 1.3	26.8 $\pm$ 8.27

a(n=1)

b - нормализирано към 300 mg доза

Патентни претенции

1. Фармацевтична форма за орално приложение, характеризираща се с това, че съдържа а) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил)пропил]карбаминова киселина, тетраhydro-3-фуранилов естер, б) водноразтворимо токоферолово производно и в) хидрофилен неводен разтворител, смесим с водноразтворимото токоферолово производно, при което съотношението на а) към б) е от около 1 : 0.5 до около 1 : 10 т/т.

2. Фармацевтична форма за орално приложение,

характеризираща се с това, че съдържа а) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил)пропил]карбаминова киселина, тетраhydro-3-фуранилов естер в количество от 1 до 50 % т/т на база на теглото на общата формулировка, б) водноразтворимо токоферолово производно в количество от 10 до 60 % т/т на база на теглото на общата формулировка и в) хидрофилен неводен разтворител, смесим с водноразтворимото токоферолово производно, в количество от 25 до 60% т/т на база на теглото на общата формулировка.

3. Форма съгласно претенциите 1 или 2, характеризираща се с това, че включва най-малко 20 % от водноразтворимо токоферолово производно.

4. Форма съгласно претенциите 1 или 2,

характеризираща се с това, че съотношението на а) към б) е от около 1 : 0.5 до около 1 : 1.3 т/т.

5. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че водноразтворимото токоферолово производно е витамин Е-TPGS.

6. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че хидрофилният неводен разтворител е полиетиленгликол, пропиленгликол или поливинил пиролidon.

7. Форма за орално приложение, характеризираща се с това, че се състои главно от (а) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил)пропил]карбаминова киселина, тетраhydro-3-фуранilов естер, б) витамин Е-TPGS, в) полиетиленгликол

и г) пропиленгликол.

8. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че е капсула.

9. Форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че е разтвор.

10. Метод за получаване на форма съгласно всяка от предходните претенции, характеризираща се с това, че се състои в разтваряне на 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сулфонил](2-метилпропил)-амино]-2-хидрокси-1-фенилметил)пропил]карбаминова киселина, тетраhydro-3-фуранilов естер, в смес от водноразтворимо токоферолово производно и хидрофилен неводен разтворител.

Приложение: 1 фигура

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

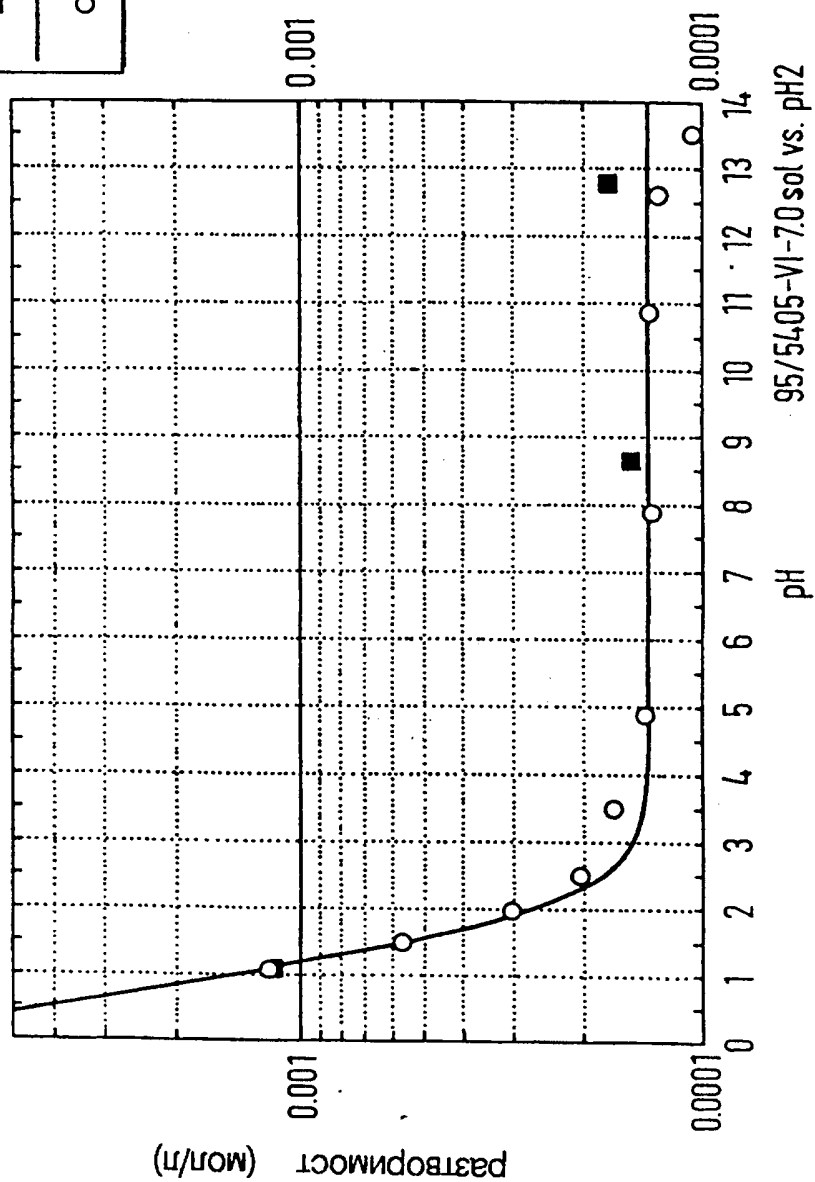
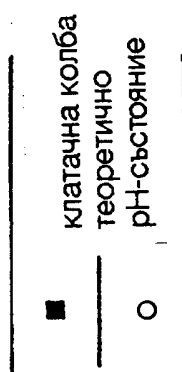
Експерт: Р. Йовович

Редактор: В. Алтаванова

Пор. № 42633

Тираж: 40 ЗС

pH-данни за разтворимост за съединение с формула (I) (кристално)



ФИГ. 1