

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

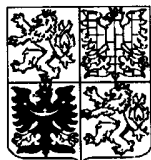
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3035-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.03.96,**
26.03.96, 20.03.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/013893, 96/9606372,**
97/820848

(33) Země priority: **US, GB, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/01438**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/35587**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/635

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Roy Arup K., Research Triangle Park, NC,
US;

Tillman Lloyd Gary, Carlsbad, CA, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Přípravek obsahující inhibitor HIV
proteasy jako je VX 478 a sloučeninu
vitaminu E rozpustnou ve vodě jako je
vitamin E-TPGS**

(57) Anotace:

Farmaceutické přípravky obsahující inhibitor
HIV proteázy, konkrétně obsahující 3S-
/3R⁺/1R⁺, 2S⁺/-/3///4-aminofenyl/sulfo-
nyl//2-methylpropyl/-amino/-2-hydroxy-1-
fen ymethyl/propyl/ kyselinu karbamovou,
tetrahydro-3-furanyl-ester /alternativně
známý jako VX 478 nebo 141W94/ a tokofer-
ol, a jejich použití v terapii.

CZ 3035-98 A3

Přípravek obsahující inhibitor HIV proteasy jako je VX 478 a sloučeninu vitaminu E rozpustnou ve vodě jako je vitamin E-TPGS

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových farmaceutických přípravků obsahujících inhibitory HIV proteasy, přesněji obsahujících 3S-(3R*(1R*,2S*))-(3-(((4-aminofenyl)sulfonyl)(2-methylpropyl)-amino)-2-hydroxy-1-fenylmethyl)propyl) kyselinu karbaminovou tetrahydro-3-furanyl ester (alternativně známý jako VX 478 nebo 141W94), a tokoferol, a jejich použití v terapii.

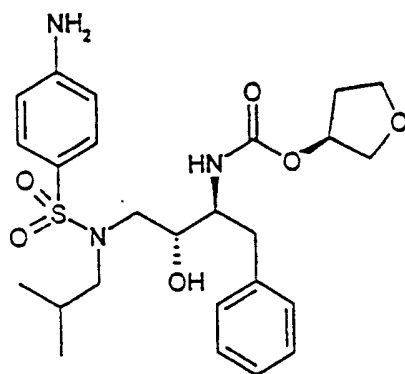
Předkládaný vynález spadá do oblasti farmaceutického oboru, zejména do oblasti podání léčiv, přesněji do oblasti podání inhibitorů HIV proteas.

Dosavadní stav techniky

Inhibitory HIV proteas mají silnou aktivitu proti viru lidské imunodeficiencie (HIV), příčinnému agens syndromu získané imunodeficiencie (AIDS) a příbuzných onemocnění jako je AIDS-příbuzný komplex (ARC). Příklady sloučenin inhibujících proteasy zahrnují ty, které jsou popsány ve WO 94/05639, WO 95/24385, WO 94/13629, WO 92/16501, WO 95/16688, WO/US 94/13085, WO/US 94/12562, US 93/59038, EP 541168, WO 94/14436, WO 95/09843, WO 95/32185, WO 94/15906, WO 94/15608, WO 94/04492, WO 92/08701, WO 95/32185, a US patentu č. 5256783, zejména (S)-N-((.alfa.S)-((1R)-2-((3S, 4aS, 8aS)-3-(terc-butylkarbomoyl)oktahydro-2-(1H)-isochinolyl)-1-hydroxyethyl)fenethyl)-2-chinaldaminosukcimid monomethansulfonat (saquinavir), N-(2(R)-hydroxy-1(S)indanyl)-2(R)-(fenylmethyl)-4(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3pyridylmethyl)-2(S)-(N-

terc-butylkarbamoyl)piperazinyl))pentanamid (indinavir),
 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-(2-(1-methylethyl)-4-
 thiazolyl)-3,6-dioxo-8,11-bis(fenylmethyl)-2,4,7,12-
 tetraazatridekan-13-oová kyselina, 5-thiazolylmethyl ester
 (ritonavir), (N-(1,1-dimethyl)dekahydro-2-(2-hydroxy-3-
 ((3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino)-4-(fenylthio)butyl)-3-
 isochinolinkarboxamid monomethansulfonat (nelfinavir) a příbuzné
 sloučeniny.

Konkrétně je 3S-(3R*(1R*, 2S*))-(3-(((4-aminofenyl)sulfonyl)
 (2-methylpropyl)-amino)-2-hydroxy-1-fenylmethyl)propyl) kyselina
 karbamová, tetrahydro-3-furanyl ester; (3-(S)-N-(3-
 tetrahydrofuranyloxykarbonyl)amino-1-(N,N-isobutyl-4-
 aminobenzensulfonyl)amino-2-(S)-hydroxy-4-fenylbutan;
 4-amino-N-(2(R)-hydroxy-4-fenyl-3(S)-(tetrahydrofuran-3-(S)-
 yloxykarbonylamino)butyl)-N-isobutylbenzensulfonamid
 (alternativně známý jako VX 478 nebo 141W94) ukázán jako
 struktura sloučeniny vzorce (I), dále



(I)

Bylo zjištěno, že sloučenina podle vzorce (I), popsaná v WO 94/05639 a uvedená zde jako odkaz, je zejména účinná jako inhibitor HIV-1 a HIV-2. Zejména výhodná je sloučenina podle vzorce (I).

Je možné, že inhibitor HIV proteasy má vysokou účinnost proti HIV, ale je samozřejmě zásadní, zda při podání pacientovi tento inhibitor HIV proteas dosáhne místa účinku v množství a trvání účinku dostatečném pro terapeutický účinek, ale ne v takových hladinách, při kterých jsou přítomné nadměrné a nežádoucí toxické účinky. Stejně jako pro jiné léky je biodostupnost inhibitoru HIV proteasy určena tak, aby byla při podání pacientovi splněna výše uvedená kritéria.

Definici "biodostupnosti" je možné nalézt v Pharmaceutical Sciences, Remington, 17. vydání, strana 1424, jak je citována dále.

"Biodostupnost je absolutní termín, který je ukázán měřením času (rychlosti) a celkového množství (rozsahu) léčiva, které se dostane do systémového oběhu z podané dávkové formy".

Existuje mnoho faktorů, které ovlivňují biodostupnost léčiva. Před absorpcí musí léčivo nejprve přejít do roztoku, a proto je klíčovým faktorem rychlost rozpustnosti léčiva. Typická třída inhibitorů HIV proteas má špatné fyzikální charakteristiky špatné rozpustnosti a smáčivosti a proto je jejich rychlost rozpouštění nízká. Proto mají přípravky takových léčiv ve formě prostých tablet nebo kapslí nízkou biodostupnost a je nutné jejich podání v mnohem vyšších množstvích pro dosažení terapeutického účinku.

V současné době dostupné přípravky inhibitorů HIV proteas pro orální podání jsou ve formě prášků nebo tablet. Nicméně, inhibitory HIV proteas v těchto orálních přípravcích jsou obvykle špatně rozpustné a proto mají špatnou biodostupnost z výše uvedených důvodů. Například, rozpustnost ve vodě pro sloučeniny podle vzorce (I) je pouze 0,095 mg/ml při pokojové teplotě a nemění se významně s pH (obrázek 1). Kromě toho, sloučenina podle vzorce (I) je špatně smáčivá. Proto je formulování sloučenin za použití standartních technik formulace obtížné a vede za jakýchkoliv okolností ke vzniku formulací s nízkou biodostupností.

Proto jsou zlepšení biodostupnosti inhibitorů HIV proteas významným cílem v této oblasti, protože tím bude získáno mnoho výhod, jako například nižší potřebné množství podaného léčiva pro dosažení stejného terapeutického účinku a potřeba menšího množství dávek v kratších intervalech, což zlepší spolupráci pacienta.

Pro vyloučení vlivu rychlosti rozpouštění, která limituje přípravky a pro zlepšení biodostupnosti jsme formulovali sloučeniny podle vzorce (I) jako roztok vhodný pro orální podání. Zjistili jsme, že 10 mg/ml sloučeniny podle vzorce (I) v roztoku polyethylenglykolu 400 (PEG 400) má orální biodostupnost 25 - 30% (Tabulka 1). Nicméně, při vyšších koncentracích sloučeniny podle vzorce (I) v PEG 400 (250 mg sloučeniny podle vzorce (I) na gram roztoku) je biodostupnost snížena na poloviční hodnoty dosažené s roztokem 10 mg/ml a maximální dosažená koncentrace (C_{max}) je také drasticky redukována (Tabulka 1).

Překvapivě jsme zjistili, že když je sloučenina podle vzorce

(I) podána jako roztok obsahující d-alfa tokoferyl polyethylenglykol 1000 sukcinat (vitamin E-TPGS), tak je biodostupnost sloučeniny podle vzorce (I) výrazně zlepšena.

Vitamin E-TPGS je ve vodě rozpustná forma vitaminu E a byla zjištěna jeho účinnost jako přísady pro navození emulsifikace lipofilních substancí, kdy působí jako neionický surfaktant a zlepšuje biodostupnost určitých léčiv.

V The Lancet 1991, 338: 212 - 214, Sokol R.J. et al. uvádějí, že současné podání vitaminu E-TPGS s cyklosporinem zlepšuje biodostupnost cyklosporinu.

Ve WO 95/31217 (Dumex Ltd.) se uvádí, že tokoferoly mohou být použity jako rozpouštědla a/nebo emulsifikační činidla pro léčiva v podstatě nerozpustná ve vodě, zejména pro přípravu lokálních přípravků. Použití vitaminu E-TPGS jako emulsifikačního činidla pro použití v přípravcích obsahujících vysoké hladiny α -tokoferolu jako lipidové vrstvy je specificky uvedeno na stranách 7 - 8 a 12. Příklady popsanych přípravků pro lokální podání obsahujících vitamin E-TPGS, jako jsou příklady 1 až 5, typicky obsahují lipidovou vrstvu (α -tokoferol), léčivo a vitamin E-TPGS jako emulsifikační činidlo, v množstvích menších než 25% (hmotnost/hmotnost) přípravku. Nejsou zde uvedeny přípravky inhibitorů HIV proteas.

Ve WO 96/36316 (Abbott Laboratories), která byla publikována po datu priority, ale před datem podání této přihlášky, je uvedeno, že vitamin E-TPGS může být použit pro zlepšené podání lipofilních sloučenin ve formě samoemulsifikujícího prekoncentrátu přípravku obsahujícího a) lipofilní léčivo

(konkrétně je uveden cyklosporin), b) vitamin E-TPGS a c) lipofilní fázi. Typické příklady popsaných přípravků, jako jsou příklady 2 a 4, obsahují méně než 14% (hmotnost/hmotnost vitaminu E-TPGS jako emulsifikačního činidla, lipidovou vrstvu a léčivo. Nejsou zde uvedeny přípravky inhibitorů HIV proteas.

Podstata vynálezu

Nyní jsme zjistili, že biodostupnost inhibitorů HIV proteas může být výrazně zvýšena jejich formulací ve formě kapalného přípravku obsahujícího ve vodě rozpustný tokoferolový derivát, konkrétně vitamin E-TPGS.

Překvapivě jsme zjistili, že přípravky obsahující (a) inhibitor HIV proteasy a (b) ve vodě rozpustný derivát tokoferolu v poměru od přibližně 1:0,5 do přibližně 1:10 (hmotnost/hmotnost) mají výhodné vlastnosti ve smyslu biodostupnosti.

Předkládaný vynález proto poskytuje, v prvním aspektu, farmaceutický přípravek pro orální podání obsahující (a) inhibitor HIV proteasy a (b) ve vodě rozpustný derivát tokoferolu v poměru od přibližně 1:0,5 do přibližně 1:10 (hmotnost/hmotnost).

Dále jsme zjistili, že přípravky obsahující a) inhibitor HIV proteas, b) alespoň 20% (hmotnost/hmotnost) ve vodě rozpustného derivátu tokoferolu jako je vitamin E-TPGS mají dobrou biodostupnost i tehdy, je-li inhibitor HIV proteas přítomen ve vysokých koncentracích.

Zjistili jsme, že pro přípravky inhibitorů HIV proteas a ve

vodě rozpustných derivátů tokoferolu není potřeba lipofilní fáze, což redukuje náklady a umožňuje to výhodnější formulování přípravku. Absence lipofilní fáze a schopnost rozpouštění inhibitoru HIV proteas při mnohem vyšších koncentracích bez nežádoucího ovlivnění biodostupnosti znamená menší, výhodnější, levnější a snazší výrobu přípravku.

Předkládaný vynález proto poskytuje, v dalším nebo alternativním aspektu, farmaceutický přípravek pro orální podání obsahující (a) inhibitor HIV proteas a (b) alespoň 20% ve vodě rozpustného derivátu tokoferolu za nepřítomnosti lipofilní fáze.

V dalším alternativním aspektu předkládaný vynález poskytuje farmaceutický přípravek pro orální podání obsahující (a) inhibitor HIV proteasy a (b) alespoň 20% ve vodě rozpustného derivátu tokoferolu, kde poměr (a) ku (b) je od přibližně 1:0,5 do přibližně 1:10 (hmotnost/hmotnost).

Výhodně je ve vodě rozpustným derivátem tokoferolu vitamin E-TPGS.

Výhodně přípravek podle předkládaného vynálezu obsahuje od asi 10% do asi 60% (hmotnost/hmotnost) ve vodě rozpustného derivátu tokoferolu, výhodně vitaminu E-TPGS, lépe od asi 20% do asi 50%, jako například asi 30% až asi 50% (hmotnost/hmotnost), například okolo 30%.

Výhodně je inhibitor HIV proteas sloučenina podle vzorce (I).

Poměr inhibitoru HIV proteas k ve vodě rozpustnému derivátu tokoferolu v přípravcích podle předkládaného vynálezu je výhodně

od asi 1:0,5 do asi 1:3, například od asi 1:0,67 do asi 1:2,6 (hmotnost/hmotnost), lépe od asi 1:1,3 do asi 1:3.

Ve vodě rozpustné deriváty tokoferolu, konkrétně vitamin E-TPGS, existují při pokojové teplotě jako pevné vosky. Ačkoliv může být inhibitor HIV proteas podán v derivátu tokoferolu rozpustném ve vodě samotném, jsou výhodně přidány další farmaceutické přísady pro zlepšení fyzikálních vlastností přípravku, například přidáním hydrofilního non-vodného rozpouštědla mísitelného s derivátem tokoferolu rozpustným ve vodě pro dosažení tekutiny vhodnější pro přípravu hmoty, například do kapslí z měkké želatiny. Kromě toho, zjistili jsme, že přidání hydrofilního non-vodného rozpouštědla mísitelného s derivátem tokoferolu rozpustným ve vodě zvyšuje rozpustnost inhibitoru HIV proteas, což umožňuje další redukci objemu přípravku nutného pro podání účinné dávky. Výhodnými farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly jsou polyethylenglykol a propylenglykol. Mohou být také použity polyvinylpyrrolidony. Přidání polyethylenglykolu a propylenglykolu do přípravku inhibitoru HIV proteas ve vitaminu E-TPGS vede ke vzniku tekutiny, která může být výhodně naplněna do kapslí z měkké želatiny a toto představuje výhodný rys předkládaného vynálezu.

Když byla sloučenina podle vzorce (I) formulována ve směsi vitaminu E-TPGS, PEG400 a propylenglykolu, nebyla biodostupnost sloučeniny podle vzorce (I) nežádoucím způsobem ovlivněna ve srovnání s přípravkem ve vitaminu E-TPGS samotném.

V souladu s výhodným provedením poskytuje předkládaný vynález farmaceutický přípravek pro orální podání obsahující (a) inhibitor HIV proteas, (b) derivát tokoferolu rozpustný ve vodě a

(c) hydrofilní non-vodné rozpouštědlo mísitelné s uvedeným derivátem tokoferolu rozpustným ve vodě, kde poměr (a) ku (b) je od asi 1:0,5 do asi 1:10 (hmotnost/hmotnost).

Výhodné hydrofilní non-vodné rozpouštědlo je vybráno ze skupiny skládající se z polyethylenglykolu, propylenglykolu a polyvinylpyrrolidonu. Lépe je hydrofilní non-vodné rozpouštědlo směsí polyethylenglykolu, jako je polyethylenglykol 400, a propylenglykolu. Množství hydrofilního non-vodného rozpouštědla v přípravcích podle předkládaného vynálezu může být v rozsahu od asi 15% do asi 95%, například od asi 25% do asi 60% (hmotnost/hmotnost).

Ve výhodném aspektu poskytuje předkládaný vynález farmaceutický přípravek pro orální podání, který se skládá v podstatě z (a) inhibitoru HIV proteas, (b) vitamínu E-TPGS, (c) polyethylenglykolu a (d) propylenglykolu.

V dalším výhodném provedení poskytuje předkládaný vynález farmaceutický přípravek, který se skládá v podstatě z (a) 3S-(3R*(1R*,2S*))-(3-(((4-aminofenyl)sulfonyl)(2-methylpropyl)-amino)-2-hydroxy-1-fenylmethyl)propyl) kyseliny karbamové, tetrahydro-3-furanyl esteru, (3-(S)-N-(3-tetrahydrofuranyloxykarbonyl)amino-1-(N,N-isobutyl-4-aminobenzensulfonyl)amino-2-(S)-hydroxy-4-fenylbutanu, (b) vitamínu E-TPGS, (c) polyethylenglykolu a (d) propylenglykolu.

Přípravky podle předkládaného vynálezu jsou výhodně presentovány ve formě kapslí, lépe ve formě kapslí z měkké želatiny.

Do vynálezu spadají farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo soli takových esterů sloučenin s inhibiční aktivitou pro HIV proteasu, zejména sloučenin podle vzorce (I), nebo jakýchkoliv jiných sloučenin které jsou, při podání v bezpečném a terapeuticky účinném množství lidskému subjektu, schopné poskytnout (přímo nebo nepřímo) metabolit nebo jeho zbytek s antivirovou aktivitou.

Sloučeniny s inhibiční aktivitou pro HIV proteasu mohou být připraveny způsobem, který je popsán ve WO 95/24385, WO 94/13629, WO 92/16501, WO 95/16688, WO/US 94/13085, WO/US 94/12562, US 93/59038, EP 541168, WO 94/14436, WO 95/09843, WO 95/32185, WO 94/15906, WO 94/15608, WO 94/04492, WO 92/08701, WO 95/32185, US patentu č. 5256783; 5475136; 5461067; 5484926; 5476874; 5475027; 5482947 a 5475013, které jsou zde uvedeny jako odkaz.

Sloučeniny podle vzorce (I) mohou být připraveny způsobem, který je popsán v WO 94/05639, který je zde uveden jako odkaz.

Deriváty tokoferolu rozpustné ve vodě mohou být připraveny vhodných procesem esterifikace. Vhodné postupy budou jasné odborníkům v oboru. Například, vitamin E-TPGS může být připraven esterifikací polyethylenglykolu 1000 na kyselou skupinu krystalického d-alfa sukcinatu kyseliny tokoferolové, jak je popsáno v US patentu č. 2680649 a 5234695.

Jak je zde použito, termín "rozpouštědlo" znamená rozpouštědlo nebo spolurozpouštědlo, které je farmaceuticky nebo medicínsky přijatelné a které bude rozpouštět sloučeninu s inhibiční aktivitou pro HIV proteasu za tvorby roztoku a které nebude

významně destruovat obal kapsle.

Polyethylenglykoly obsahující 300 až 1000 jednotek polyethylenglykol monomeru ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) mohou být výhodně použity jako rozpouštědla a polyethylenglykoly mající průměrnou molekulovou hmotnost mezi 300 a 1000 a obsahující asi 300 až 400 jednotek ethylenglykol monomeru jak bylo uvedeno výše mohou být výhodně použity jako rozpouštědla.

Další rozpouštědla nebo současná rozpouštědla, která mohou být také použita, zahrnují, ale nejsou omezena na, propylenglykol, alkohol, glycerin a sorbitol. Koncentrace rozpouštědel a spolurozpouštědel jsou výhodně v rozmezí od 0,1% do 10%. Kromě toho, jako současné rozpouštědlo může být použito 0 - 10% voda.

Jak je zde použito, označuje termín lipofilní fáze jednu nebo více hydrofobních složek jako jsou například estery mastných kyselin s glycerolem, estery mastných kyselin s propylenglykolem a rostlinným olejem.

Pokud je přípravek presentován ve formě kapslí, pak může být obal kapsle výhodně vyroben z želatiny a může obsahovat zvláčňující činidlo jako je anidrisorb, glycerin nebo sorbitol, vodu, konzervační činidla, barviva, a opacifikující činidla. Viz například Remington's Practice of Pharmacy, Martin and Cook, 12. vydání, strany 467 pod nadpisem Elastic Capsules až strana 469, kde je uveden popis želatinových kapslí, které se rychle rozpouštějí v gastrointestinálním traktu a jejich výroba, což je zde uvedeno jako odkaz. Viz též U.S. patent č. 2899361, stejně jako 2928128, kde jsou uvedeny kapsle z měkké želatiny a jejich výroba, kde oba patenty jsou zde uvedeny jako odkaz. Viz též "The

Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lackman, Lieberman and Kanig (1970), str. 359 - 389, publikovaná Lea and Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, kde je na stranách 359 - 389 uvedena technologie pro kapsle z měkké želatiny a která je zde uvedena jako odkaz.

Kapsle podle předkládaného vynálezu mohou mít jakýkoliv tvar, výhodně mohou být kapsle elongovaný tvar jako je elipsoidní, oválný nebo cylindrický se zaoblenými konci. Výhodně je použita sloučenina podle vzorce (I) v množství od 10 do 1500 mg. Výhodně mohou kapsle obsahovat 25 mg, 50 mg, 150 mg nebo 200 mg sloučeniny podle vzorce (I). Výhodně obsahuje každá kapsle sloučeninu podle vzorce (I) v roztoku v koncentraci od 10 do 1000 mg/ml, kdy nejvýhodnější je koncentrace od 25 do 500 mg/ml. Jak je zde použito, znamená koncentrace mg sloučeniny podle vzorce (I) na ml roztoku. Kapsle z měkké želatiny mohou být vybrány z kapslí dostupných od různých výrobců za uchování objemu následujících příkladů a koncentrací zde uvedených. Výhodně jsou použity kapsle velikosti č. 12 podlouhlého tvaru, nebo velikosti č. 3 oválného tvaru, bílé matné kapsle z měkké želatiny vyrobené R.P.Scherer, North America.

Výhodné přípravky podle předkládaného vynálezu obsahují sloučeninu s inhibiční aktivitou pro HIV proteasu (výhodně sloučeninu podle vzorce (I)) v množství od asi 1% do asi 50% hmotnosti celkového roztoku a vitamin E-TPGS v množství od asi 5% do asi 100% hmotnosti celkového roztoku, polyethylenglykol v množství od asi 15% do asi 95% hmotnosti celkového roztoku a propylenglykol v množství od asi 0,1% do asi 10% hmotnosti celkového roztoku. Přípravek může volitelně obsahovat vodu v množství od 0% do 10%.

Jak je zde použito, znamená termín "terapeuticky účinné množství" sloučeniny podle vzorce (I) jednu nebo více kapslí zde uvedeného typu, kde každá kapsle výhodně obsahuje 25 mg, 50 mg, 150 mg nebo 300 mg sloučeniny podle vzorce (I). Pro počáteční léčbu pacientů je používána dávka od přibližně 100 do 3000 mg sloučeniny podle vzorce (I), která je potom následována dávkou přibližně 100 mg až 5000 mg sloučeniny podle vzorce (I). Potom může být podávána udržovací dávka 100 až 5000 mg sloučeniny podle vzorce (I), podle jednotlivého pacienta. Vhodný režim dávkování může být, například, 1200 mg sloučeniny podle vzorce (I) dvakrát denně.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být provedeny v různých formách adaptovaných pro přímé orální podání, včetně kapalných forem, například sirupů, suspenzí nebo roztoků. Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jiné farmaceuticky přijatelné nosiče jako přísady běžně používané v takových přípravcích. Tak, například, sirupy mohou zahrnovat cukrový sirup, sorbitol nebo hydrogenovaný glukosový sirup, nebo umělá sladidla jako je aspartam, sacharin sodný, acesulfam K atd. Suspenze může obsahovat methylcelulosu, mikrokrytalickou celulosu, karmelosu sodnou nebo disperzovatelnou celulosu. Roztoky mohou obsahovat kapalnou glukosu, levulosu nebo xylitol.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být vyrobeny za použití způsobů a technik, které jsou běžně používány při přípravě přípravků ve farmaceutickém oboru.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny běžným způsobem, například vhodným smísením složek v jedné nebo ve více nádobách, kde složky jsou rozpuštěny nebo suspendovány za

použití zavedených farmaceutických technik. Sloučenina s inhibiční aktivitou pro HIV proteasu může být rozpuštěna v kapalně směsi emulsifikační činidlo-rozpouštědlo, která byla zahřáta na přibližně 65 °C pro usnadnění rozpouštění. Po úplném rozpouštění sloučeniny může být do vzniklého roztoku přidán propylenglykol. Konečný roztok, čirá tekutina mezi 28 - 35 °C, může být vhodně plněn do kapslí z měkké želatiny. Takové přípravky tvoří po rozpouštění ve vodě čirý roztok se zlepšenou biodostupností.

V přípravcích podle předkládaného vynálezu bude požadované množství sloučeniny podle vzorce (I) záviset na mnoha faktorech včetně závažnosti léčeného stavu, věku a stavu pacienta a konečně na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Obecně, nicméně, bude vhodná, účinná dávka v rozmezí od 5 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti příjemce na den, výhodně od 8 do 70 mg/kg tělesné hmotnosti a nejlépe od 8 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Požadovaná dávka může být výhodně podána v jedné, dvou, třech, čtyřech nebo více rozdělených dávkách v jednotkových dávkových formách, například takových, které obsahují 25 až 500 mg aktivní složky na jednotkovou dávkovou formu.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu nebo pro prevenci lidských retrovirových infekcí včetně infekce HIV a pro léčbu klinických stavů vznikajících v důsledku takových infekcí, včetně například AIDS, ARC, progresivní generalizované lymfadenopatie (PGL) a HIV-seropozitivních a AIDS-protilátky pozitivních stavů.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být použity v terapii v kombinaci s jinými terapeutickými činidly, která jsou

vhodná pro léčbu HIV infekce, jako jsou nukleosidové inhibitory reversní transkriptasy, například zidovudin, zalcitabin, lamivudin, didanosin, stavudin, 5-chloro-2',3'-dideoxy-3'-fluorouridin a (2R,5S)-5-fluoro-1-(2-(hydroxymethyl)1,3-oxathiolan-5-yl)cytosin; nenukleosidové inhibitory reversní transkriptasy, například nevirapin, TIBO a α -APO; inhibitory HIV proteasy, například saquinavir, indinavir a ritonavir; jiná anti-HIV činidla, například solubilní CD4; imunomodulátory, jako je například interleukin II, erythropoetin, tucaserol; a interferony jako je například α -interferon.

Složky takové kombinované terapie mohou být podány simultánně, buď separátně nebo v kombinovaných přípravcích, nebo v různou dobu, například sekvenčně, takže je dosažen kombinovaný účinek.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obrázek 1 ukazuje rozpustnost sloučeniny podle vzorce (I) v závislosti na pH.

Následující příklady ilustrují předkládaný vynález, ale neomezují jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Kapalný přípravek byl připraven následujícím způsobem:

1) Složení

Složka	Množství (mg/kapsli)
Sloučenin podle vzorce (I)	150,0
Vitamin E-TPGS	400,0
Polyethylenglykol 400 NF	200,5
Propylenglykol USP	39,5

2) Způsob přípravy

Čtyři (4) kilogramy (kg) vitamínu E-TPGS (získán od Eastman Chemical Co.) byly zahřívány při 50 °C do zkapalnění. Ke zkapalněnému vitamínu E-TPGS bylo přidáno 2,005 kg polyethylenglykolu 400 (PEG 400) (s malým obsahem aldehydu, <10 ppm, získán od Union Carbide nebo Dow Chemical Co.) zahřátého na 50 °C a směs byla mísená do získání homogenního roztoku. Výsledný roztok se zahřál na 65 °C a 1,5 kg sloučeniny podle vzorce (I) se rozpustilo ve zkapalněném roztoku vitamínu E-TPGS a PEG 400. Přidalo se 0,395 kg propylenglykolu při pokojové teplotě a směs byla mísená do získání homogenního roztoku. Roztok byl ochlazen na 28 - 35 °C. Roztok byl potom odplyněn. Směs byla výhodně plněna do kapslí při 28 - 35 °C s hmotností náplně ekvivalentní 150 mg sloučenin bez těkavých látek, do podlouhlé kapsle velikosti 12 z bílé matné měkké želatiny za použití plnicího přístroje. Kapsle byly sušeny do konstantní vlhkosti náplně 3 - 6% a pevnosti obalu 7 - 10 N a byly uloženy ve vhodném

kontaineru.

Příklad 2

Farmakokinetiky sloučeniny podle vzorce (I) u kryš a psů plemene beagle.

farmakokinetiky sloučeniny podle vzorce (I) po intravenosmín a orálním podání byly hodnoceny na Hsd: Sprague Dawley SD kryšách po dávkách 10, 24,1 a 50 mg/kg, rozpuštěných v PEG400. Farmakokinetiky byly také hodnoceny za použití D-alfa tokoferyl PEG1000 sukcinatu (TPGS) a směsí vitamin E-TPGS, PEG400 a propylenglykol na Hsd kryšách a psech plemene beagle.

Farmakokinetiky u kryš

Sloučenina podle vzorce (I) byla podána individuálně skupinám o čtyřech kanylovaných Hsd kryšách intravenosní injekcí v dávkách 10 a 50 mg/kg nebo inkjekcí v dávkách 10, 24,1 a 50 mg/kg za rozpuštění v PEG400. 4tyři další zvířata dostala jednotlivé kapsle obsahující sloučeninu podle vzorce (I) v roztoku s PEG400 a vitaminem E-TPGS v průměrné dávce 11 mg/kg. Vzorky krve byly odebírány v různou dobu od 2 minut do 7 hodin po podání dávky. Základní farmakokinetické parametry sloučeniny podle vzorce (I) jsou shrnuty v tabulce 1.

Farmakokinetiky u psů plemene beagle

Základní farmakokinetické parametry sloučeniny podle vzorce (I) u psů plemene beagle jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 1 - Farmakokinetiky sloučeniny podle vzorce (I) v různých přípravcích u krys

Přípravek % (hmot./hmot.)	Dávka/způsob (mg/kg)	C _{max} (μM)	T _{max} (hod)	AUC (μM.h)	F
10 mg/ml (I) v roztoku PEG400	10 mg/kg i.v.	42,6±12,2	2 min ^a	9,0±1,0	29%
	p.o.	2,6±1,3	0,4±0,2	2,6±0,3	
10 mg/ml (I) v roztoku PEG400	50 mg/kg i.v.	107±11	2 min ^a	71,5±43	25%
	p.o.	7,9±3,4	0,9±0,2	18,2±8,6	
250 mg/gm (I) v roztoku PEG400	24,1 mg/kg p.o.	0,8±0,3	2,5±2,2	2,5±0,8	11,6% ^b
21,8% (I) 63,3% Vit. E-TPGS 14,9% jiných pufr.přísad	11 mg/kg p.o.	1,4±0,7	2,3±2,3	2,6±1,2	26,3% ^b
25 (I) 60,75% Vit.E-TPGS 14,25% jiných pufr.přísad	21 mg/kg p.o.	2,7±1,4	2,7±2,0	5,2±2,5	27,5% ^b
23,2% (I) 27,2% PEG400 44,8% Vit.E-TPGS 4,8% Propylenglykol	21 mg/kg p.o.	2,8±1,1	1,1±0,6	4,2±1,6	42,4% ^b

Každá sada hodnot je průměr ± směrodatná odchylka
^a prvá doba odběru, koncentrace není extrapolována na zdroj
^b F hodota normalizována s daty pro i.v. 10 mg/kg
C_{max}: Maximální pozorovaná koncentrace, počítána z jednotlivých pozorovaných hladin.
T_{max}: čas maximální pozorované koncentrace, počítán z jednotlivých pozorovaných hladin.
AUC: Plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase, určená pro jednotlivá zvířata.
F, biodostupnost určená jako AUC p.o./AUC i.v.
Všechna procenta jsou počítána na základě poměru hmotnost/hmotnost.

Tabulka 2 - Farmakokinetiky sloučeniny podle vzorce (I) u psů plemene beagle. Různé přípravky se 150 mg sloučeniny podle vzorce (I) na kapsli

Přípravek % (hmot./hmot.)	C _{max} (μM)	T _{max} (hod)	AUC (μM.h)	dávka (mg/kg)
21,8% (I)	11,1±1	1,6±0,9	29,3±5,3	15,3
63,3% Vit. E-TPGS	8			
14,9% jiných pufr.přísad				
23,2% (I)	13,6±2	1,1±0,6	32,9±7,4	15,3
27,2% PEG400	3			
44,8% Vit. E-TPGS				
4,8% Propylenglykol				
20,0% (I)	13,1±4	0,6±0,4	30,5±11,2	15,3
39,0% PEG400	4			
39,0% Vit. E-TPGS				
2,0% Propylenglykol				

Každá sada hodnot je průměr ± směrodatná odchylka

C_{max}: Maximální pozorovaná koncentrace, počítána z jednotlivých pozorovaných hladin.

T_{max}: čas maximální pozorované koncentrace, počítán z jednotlivých pozorovaných hladin.

AUC: Plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase, určená pro jednotlivá zvířata.

Všechna procenta jsou počítána na základě poměru hmotnost/hmotnost.

Tabulka 3 - Farmakokinetické parametry hodnocené (průměr ± SD; n = 3) po orálním podání sloučeniny podle vzorce (I) (300 mg) psům.

Přípravek	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (0 až 24 h) (h x μg/ml)
Suchá náplň				
PVP suspenze ^a	0,03±0,01 ^b	3,0±0	1,2±0,1	0,12±0,04 ^b
PEG400	3,85±1,25	1,1±0,9	4,2±1,7	12,2±1,46
20% Vit. E-TPGS	5,41±0,69	1,1±0,9	3,6±0,8	22,1±4,52
25% Vit. E-TPGS	5,03±0,44	1,7±0,6	2,0±0,8	20,6±4,85
30% Vit. E-TPGS	8,24±0,12	1,3±0,6	2,0±0,7	23,5±4,97
40% Vit. E-TPGS	6,92±0,94	1,7±0,6	1,9±0,6	24,4±4,55
50% Vit. E-TPGS (CTM)	7,63±1,46	1,7±0,6	2,5±1,3	26,8±8,27

a (n = 1)

b normalizováno na dávku 300 mg

P a t e n t o v é n á r o k y

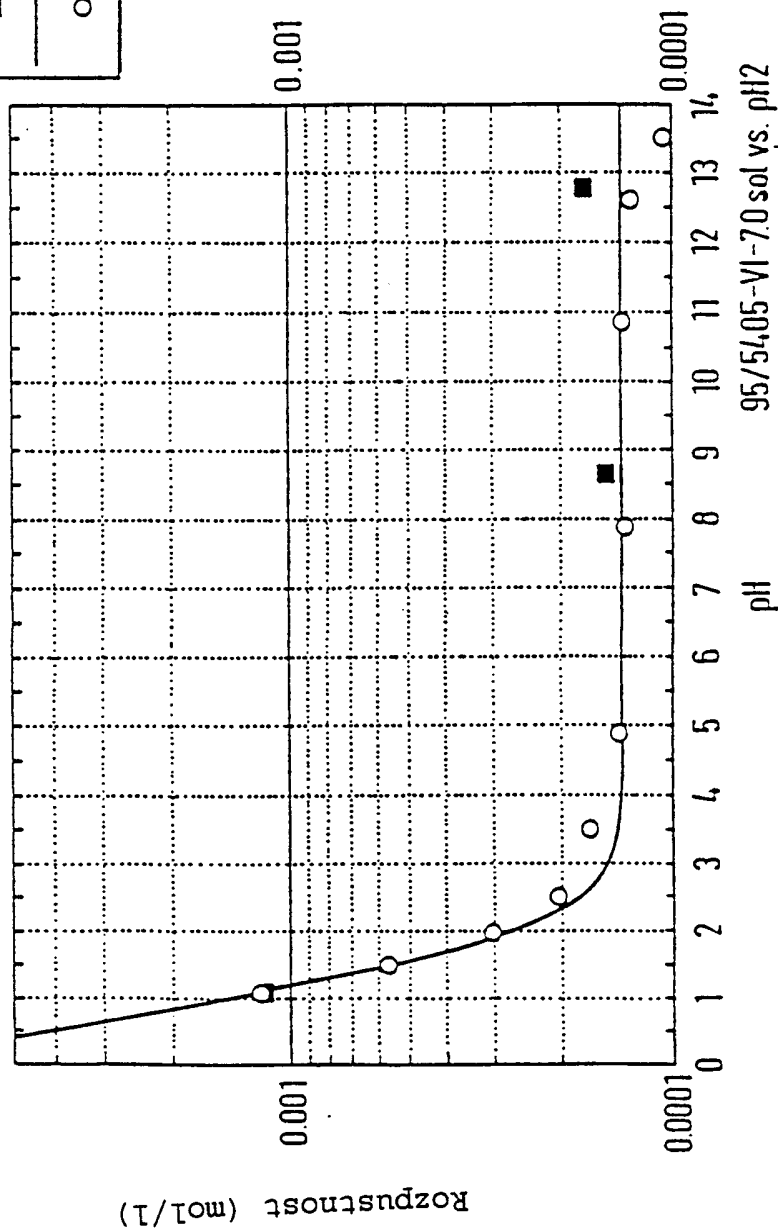
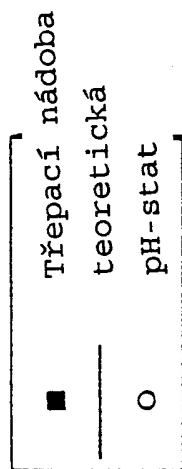
1. Farmaceutický přípravek pro orální podání obsahující (a) inhibitor HIV proteasy, (b) ve vodě rozpustný derivát tokoferolu a (c) hydrofilní non-vodné rozpouštědlo mísitelné s uvedeným derivátem tokoferolu rozpustným ve vodě, kde poměr (a) ku (b) je přibližně 1:0,5 až přibližně 1:10 (hmotnost/hmotnost).
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 obsahující alespoň 20% derivátu tokoferolu rozpustného ve vodě.
3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2, kde poměr (a) ku (b) je od asi 1:0,5 do asi 1:1,3 (hmotnost/hmotnost).
4. Farmaceutický přípravek podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, ve kterém je derivát tokoferolu rozpustný ve vodě vitamin E-TPGS.
5. Farmaceutický přípravek podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, ve kterém je hydrofilním non-vodným rozpouštědlem polyethylenglykol, propylenglykol nebo polyvinylpyrrolidon.
6. Farmaceutický přípravek pro orální podání skládající se v podstatě z (a) inhibitoru HIV proteasy, (b) vitamínu E-TPGS, (c) polyethylenglykolu a (d) propylenglykolu.
7. Farmaceutický přípravek podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde inhibitorem HIV proteasy je 3S-(3R*(1R*,2S*))-(3-(((4-aminofenyl)sulfonyl)-(2-methylpropyl)-amino)-2-hydroxy-1-fenylmethyl)propyl) kyselina karbamová, tetrahydro-3-furanyl ester.

8. Přípravek podle jakéhokoliv z předcházejících nároků ve formě kapslí.

9. Přípravek podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 ve formě roztoku.

10. Způsob pro přípravu přípravku podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje rozpuštění inhibitoru HIV proteasy ve směsi derivátů tokoferolu rozpustného ve vodě a hydrofilního non-vodného rozpouštědla.

Data rozpustnosti sloučeniny podle vzorce (I) (krystalické) v závislosti na pH



Obr. 1