



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **98-01407**

(22) Data de depozit: **21.03.1997**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.06.2005** BOPI nr. 6/2005

(30) Prioritate:

22.03.1996 US 60.013,893;
26.03.1996 GB 9606372.2.;
20.03.1997 US 08.820848

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **EP 97/01438** **21.03.1997**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 97/35587** **02.10.1997**

(73) Titular:

• **GLAXO GROUP LIMITED, GLAXO**
WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE
MIDDLESEX UB60 ONN, GREENFORD, GB

(72) Inventatori:

• **ROY ARUP K., GLAXO WELLCOME INC.,**
FIVE MOORE DRIVE, RESEARCH
TRIANGLE PARK, 27709, NORTH
CAROLINA, US;

• **TILLMAN LLOYD GARY, 4350**
STANFORD STREET, CA 92008,
CARLSBAD, US

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A., STR. ERMIL
PANGRATTI NR. 35, SECTOR 1,
BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 9405639, 9531217

(54) COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică, pentru administrare orală, utilizată pentru terapia medicală. Compoziția farmaceutică, pentru administrare orală, conține (a) esterul tetrahidro-3-furanil al acidului 3S-[3Rasterix, (1Rasterix, 2Sasterix)]-3-[[[4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, (b) un derivat solubil în apă, ai tocoferolului și (c) un solvent hidrofil neapos, miscibil cu derivatul tocoferolului solubil în apă, în care raportul dintre (a) și (b) este de la 1:0,5 la 1:10 greutate/greutate, (a), (b) și (c) fiind menținute în stare formulată, sub formă de fluid lichid. Compoziția farmaceutică, pentru administrare orală, poate conține (a) esterul tetrahidro-3-furanil al acidului 3S-[3Rasterix, (1Rasterix, 2Sasterix)]-3-[[[4-aminofenil)sulfonil](2-me-

tilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, într-o cantitate de la 1% la 50% greutate/greutate, pe baza greutății totale a compoziției, (b) un derivat al tocoferolului solubil în apă, într-o cantitate de la 10% la 60% greutate/greutate, raportat la greutatea totală a compoziției și (c) un solvent hidrofil neapos, miscibil cu respectivul derivat al tocoferolului solubil în apă, într-o cantitate de la 25% la 60% greutate/greutate, raportat la greutatea totală a compoziției, (a), (b) și (c) fiind menținute în stare formulată, sub formă de fluid lichid.

Revendicări: 9

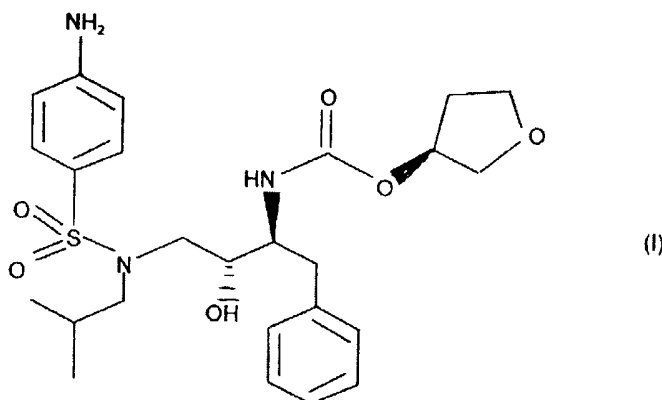
Figuri: 1



Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică, pentru administrare orală, utilizată pentru terapia medicală.

Inhibitorii proteazei HIV au activitate puternică împotriva Virusului Imunodeficienței Umane (HIV), agentul cauzal al Sindromului Imuno Deficitar Autodobândit (SIDA) și condițiile legate de acesta, cum ar fi Complexul în legătură cu SIDA (ARC). Exemple de compuși inhibitori ai proteazei îi includ pe cei din WO 94/05639, WO 95/24385, WO 94/13629, WO 92/16501, WO 95/16688, WO/US94/13085, WO/US94/12562, 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 și US 5256783, în special, monometansulfonatul (S)-N-((alfa S)-((1R)-2-((3S, 4aS, 8aS)-3-(*terț*-butilcarbomoli)octahidro-2-(1H)-izochinolil)-1-hidroxietil)fenetil)-2-chinaldaminosuccinamidic (saquinavir), N-(2-(R)-hidroxi-1(S)indanil)-2(R)-(fenilmetil)-4(S)-hidroxi-5-[1-[4-(3-piridilmetil)-2(S)-(N- *terț*-butilcarbamoil)piperazinil]] pentanamidă (indinavir), acidul 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic, esterul 5-tiazolilmetilic (ritonavir), monometansulfonatul (N-(1,1-dimetil)decahidro-2-[2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-(feniltio)butil]-3-izochinolincarboxamidic (nelfinavir), și compuși în legătură cu aceștia.

În mod special, acidul 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, esterul tetrahidro-3-furanilic; [3-(S)-N-(3-tetrahidrofuraniloxicarbonil)amino-1-(N,N-izobutil-4-aminobenzensulfonil)amino-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutanol; 4-amino-N-(2(R)-hidroxi-4-fenil-3-(S)-(tetrahidrofuran-3-(S)-iloxicarbonilamino)butil)-N-izobutilbenzensulfonamida (cunoscută și ca VX 478 sau 141W94) după cum este arătat în structura compusului cu formula (I) de mai jos:



Compusul cu formula (I), adus la cunoștință în WO 94/05639 s-a descoperit că este, în special, eficient ca un inhibitor al HIV-1 și HIV-2. În mod deosebit este preferat compusul cu formula (I).

Se poate întâmpla ca un inhibitor al proteazei HIV să aibă un grad ridicat de putere împotriva HIV, dar desigur, este esențial ca atunci când este administrat unui pacient, inhibitorul proteazei HIV să atingă locul de acțiune într-o cantitate și pentru o durată suficientă pentru ca efectul terapeutic să apară, dar încă să nu atingă astfel de nivele, încât să fie prezente efecte toxice excesive și inevitabile. De aceea, în mod asemănător cu alte medicamente, se determină biodisponibilitatea inhibitorului proteazei HIV, astfel încât să se deducă cantitatea de medicament necesară a fi administrată pacientului pentru a satisface criteriile de mai sus.

O definiție a "biodisponibilității" se poate găsi în lucrarea *Pharmaceutical Sciences*, Remington, Ediția 17-a, pag. 1424, din care se citează mai jos.

"Biodisponibilitatea este un termen absolut care indică o măsură atât a timpului, cât și a cantității de medicament care atinge circulația generală pentru o formă administrată de dozaj".

Există mulți factori care afectează biodisponibilitatea unui medicament. Un medicament trebuie, mai întâi, să intre în soluție înaintea absorbției și de aceea un factor cheie este timpul de dizolvare a unui medicament. Tipic pentru clasa de medicamente a inhibitorilor proteazei HIV este faptul că au caracteristici fizice slabe, ca solubilitatea și higroscopicitatea scăzute și, în mod corespunzător, timpul lor de dizolvare este scăzut. De aceea, compoziții simple de tablete sau capsule ale unor astfel de medicamente vor avea o biodisponibilitate scăzută și vor trebui administrate în cantități mult mai mari pentru a realiza un efect terapeutic.

Compozițiile curente ale inhibitorilor proteazei HIV, pentru administrare orală, sunt sub formă de pulbere sau tablete. Cu toate acestea, inhibitorii proteazei HIV în aceste compoziții orale sunt, în general, puțin solubile și de aceea, puțin biodisponibile din motivele de mai sus. De exemplu, solubilitatea apoasă a compusului cu formula (I) este de numai 0,095 mg/ml la temperatura camerei și nu variază semnificativ cu pH-ul (figura). În plus, compusul cu formula (I) este puțin higroscopic. De aceea, compoziția compusului utilizând tehnici de formulare standard este dificilă și conduce, în orice caz, la o compoziție cu biodisponibilitate scăzută.

De aceea, un important scop în acest domeniu este îmbunătățirea biodisponibilității inhibitorilor proteazei HIV, aceasta oferind multiple avantaje, cum ar fi cantități mai mici de medicament, administrate pentru a obține același efect terapeutic și mai puține doze cerute la intervale mai puțin frecvente îmbunătățind astfel maleabilitatea pacientului.

Pentru a evita o compoziție cu un timp de dizolvare limitat și a îmbunătăți biodisponibilitatea, noi am formulat compusul cu formula (I) ca o soluție potrivită pentru administrarea orală. Noi am găsit că 10 mg/ml din compusul cu formula (I) în soluție de polietilenglicol 400 (PEG400) a avut o biodisponibilitate de 25-30% (tabelul 1). Cu toate acestea, la concentrații mai mari ale compusului cu formula (I) în PEG 400 (250 mg compus cu formula (I)/gram soluție), biodisponibilitatea a scăzut la jumătate din valoarea obținută cu soluția de 10 mg/ml și concentrația maximă realizată (C_{max}) a fost de asemenea redusă drastic (tabelul 1).

În mod surprinzător, noi am găsit că atunci când compusul cu formula (I) este administrat ca o soluție conținând succinat de *d-alfa* tocoferol polietilenglicol 1000 (Vitamina E-TPGS), biodisponibilitatea compusului cu formula (I) este mult îmbunătățită.

Vitamina E-TPGS este o formă solubilă în apă a vitaminei E și a fost recunoscută ca un excipient pentru a promova emulsifierea substanțelor lipofile, acționând ca un surfactant neionic, și pentru îmbunătățirea biodisponibilității unor medicamente.

În *The Lancet*, 1991, 338, 212-214 Sokol R.J. și alții arată că coadministrarea vitaminei E-TPGS împreună cu ciclosporină îmbunătățește biodisponibilitatea ciclosporinei.

În **WO 95/31217** (Dumex Ltd) este arătat că tocoferolii pot fi utilizați ca solvenți și/sau emulgatori ai medicamentelor insolubili în apă, în special pentru prepararea compozițiilor locale. Utilizarea vitaminei E-TPGS este menționată în mod specific la paginile 7-6 și 12 ca un emulgator pentru utilizarea în compoziții conținând nivele ridicate de α -tocoferol ca strat lipidic. Exemple de compoziții pentru administrare locală aduse la cunoștință, conținând Vitamina E-TPGS, ca în exemplele de la 1 la 5, în mod tipic cuprind un strat lipidic (un α -tocoferol), medicamentul și vitamina E-TPGS, în cantități mai mici de 25% gr/gr din compoziție, ca un emulgator. Nu există referințe la compoziții ale inhibitorilor proteazei HIV.

În **WO 96/36316** (Abbott Laboratories), care a fost publicat după data de prioritate, dar înainte de data de îndosariere a acestei cereri, este arătat că vitamina E-TPGS poate fi utilizată pentru producerea îmbunătățită a compușilor lipofili ca o compoziție preconcentrată auto-emulsifiantă conținând a) un medicament lipofil (o ciclosporină este, în mod specific, exemplificată), b) vitamina E-TPGS și c) o fază lipofilă. Exemple tipice de compoziții aduse la cunoștință, ca în exemplele 2 și 4, conțin mai puțin de 14% gr/gr vitamina E-TPGS ca emulgator, un strat lipidic și medicamentul. Nu există referințe la compoziții ale inhibitorilor proteazei HIV.

Noi am descoperit că biodisponibilitatea unui inhibitor al proteazei HIV poate fi îmbunătățită, în mod semnificativ, prin compoziția ca o compoziție lichidă, cuprinzând un derivat al tocoferolului solubil în apă, în particular vitamina E-TPGS.

Noi am descoperit, în mod surprinzător, faptul că, compoziții conținând (a) un inhibitor al proteazei HIV și (b) un derivat solubil în apă al tocoferolului, într-un raport de la aproximativ 1:0,5 la aproximativ 1:10 gr/gr au proprietăți avantajoase în privința biodisponibilității.

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică pentru administrare orală care conține (a) esterul tetrahidro-3-furanil al acidului 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[[4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, (b) un derivat solubil în apă al tocoferolului și (c) un solvent hidrofili neapos miscibil cu derivatul tocoferolului solubil în apă, în care raportul dintre (a) și (b) este de la 1:0,5 la 1:10 greutate/greutate, (a), (b) și (c) fiind menținute în stare formulată sub formă de fluid lichid.

Avantajul invenției este biodisponibilitatea crescută a compoziției, conducând la compoziții mai ieftine și ușor de fabricat.

Astfel prezenta invenție furnizează, într-un prim aspect, o compoziție farmaceutică pentru administrare orală conținând a) un inhibitor al proteazei HIV și b) un derivat solubil în apă al tocoferolului, într-un raport de la aproximativ 1:0,5 la aproximativ 1:10 gr/gr.

Noi am descoperit, în continuare, faptul că formulări conținând a) un inhibitor al proteazei HIV b) cel puțin 20% gr/gr dintr-un derivat solubil în apă al tocoferolului, cum ar fi vitamina E-TPGS, prezintă o biodisponibilitate bună chiar și atunci când inhibitorul proteazei HIV este prezent în concentrații mari.

Noi am descoperit faptul că, pentru formulări ale inhibitorilor proteazei HIV și derivați solubili în apă ai tocoferolului nu este necesară o fază lipofilă, astfel reducându-se costurile și făcând compoziția mai convenabilă. Absența unei faze lipofile și posibilitatea de a dizolva inhibitorul proteazei HIV la concentrații mult mai mari fără a afecta în mod negativ biodisponibilitatea înseamnă că rezultă compoziții mai mici, mai convenabile, mai ieftine și mai ușor de fabricat.

Prezenta invenție furnizează de aceea, într-un aspect suplimentar alternativ, o compoziție farmaceutică, pentru administrare orală, conținând (a) un inhibitor al proteazei HIV și (b), cel puțin 20% dintr-un derivat solubil în apă al tocoferolului în absența fazei lipofile.

Într-un alt aspect alternativ, prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică pentru administrare orală, conținând (a) un inhibitor al proteazei HIV și (b) cel puțin 20% dintr-un derivat solubil în apă al tocoferolului în care raportul dintre (a) și (b) este de la aproximativ 1:0,5 la aproximativ 1:10 gr/gr.

De preferință, derivatul solubil în apă al tocoferolului este vitamina E-TPGS.

De preferință, formulările invenției conțin de la aproximativ 10% la aproximativ 60% gr/gr un derivat solubil în apă al tocoferolului, de preferință vitamina E-TPGS, mai preferabil aproximativ 20% la aproximativ 50% cum ar fi aproximativ 30% la aproximativ 50% gr/gr, de exemplu, aproximativ 30%.

RO 119923 B1

De preferință, inhibitorul proteazei HIV este compusul cu formula (I).	1
Raportul inhibitorului proteazei HIV la derivatul solubil în apă al tocoferolului în formulările invenției este, de preferință, de la aproximativ 1:0,5 la aproximativ 1:3, cum ar fi, de exemplu, de la aproximativ 1:0,67 la aproximativ 1:2,6 gr/gr, mai preferabil de la aproximativ 1:13 la aproximativ 1:3.	3 5
Derivații solubili în apă ai tocoferolului, în particular vitamina E-TPGS, există la temperatura camerei ca solide ceroase. Deși compusul inhibitor al proteazei HIV poate fi administrat unui pacient numai într-un derivat solubil în apă al tocoferolului, este de preferat să fie adăugați excipienți farmaceutici suplimentari pentru a îmbunătăți proprietățile fizice ale compoziției, de exemplu, prin adăugarea unui solvent hidrofil neapos miscibil cu derivatul solubil în apă al tocoferolului pentru a obține un lichid fluid mai potrivit pentru o compoziție de masă ca, de exemplu, într-o capsulă moale de gelatină. Mai departe, noi am descoperit că adăugarea unui solvent hidrofil neapos miscibil cu derivatul solubil în apă al tocoferolului îmbunătățește solubilitatea inhibitorului proteazei HIV permițând reducerea în continuare a volumului compoziției necesar pentru a furniza o doză eficientă. Solvenții preferabili acceptabili farmaceutic sunt polietilenglicolul și propilenglicolul. Polivinil pirilidonele pot fi, de asemenea, utilizate. Adăugarea polietilenglicolului și propilenglicolului la o compoziție a unui inhibitor al proteazei HIV în vitamina E-TPGS conduce la un lichid fluid care poate fi introdus în mod convenabil într-o capsulă moale de gelatină și reprezintă o trăsătură preferabilă a invenției.	7 9 11 13 15 17 19
Atunci când compusul cu formula (I) a fost formulat într-un amestec de vitamina E-TPGS, PEG 400 și propilenglicol, biodisponibilitatea compusului cu formula (I) nu a fost afectată în mod advers comparativ cu compoziția care conținea numai Vitamina E-TPGS.	21 23
Într-o formulare preferată, invenția prezintă furnizează o compoziție farmaceutică, pentru administrare orală conținând (a) un inhibitor al proteazei HIV (b) un derivat solubil în apă al tocoferolului și (c) un solvent hidrofil neapos miscibil cu derivatul solubil în apă al tocoferolului în care raportul dintre (a) și (b) este de la aproximativ 1:0,5 la aproximativ 1:10 gr/gr.	25 27
De preferință, solventul hidrofil neapos este selectat dintre polietilenglicol, propilenglicol și polivinil pirolidinonă. Mai preferabil, solventul hidrofil neapos este un amestec de polietilen glicol, cum ar fi polietilen glicol 400 și propilenglicol. Cantitatea de solvent hidrofil, neapos, din formulările invenției, poate fi în domeniul de la aproximativ 15% la aproximativ 95%, cum ar fi de la aproximativ 25% la aproximativ 60% gr/gr.	29 31
Într-un aspect preferabil, prezenta invenție furnizează o compoziție farmaceutică, pentru administrare orală, care constă în esență din (a) un inhibitor al proteazei HIV (b) vitamina E-TPGS (c) polietilenglicol și (d) propilenglicol.	33 35
Într-un aspect preferabil, suplimentar, invenția furnizează o compoziție farmaceutică ce constă, în esență, din (a) acid 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, ester tetrahidro-3-furanilic, [3-(S)-N-(3-tetrahidrofuraniloxycarbonil)amino-1-(N,N-izobutil-4-aminobenzensulfonil)amino-2-(S)-hidroxi-4-fenilbutan, (b) Vitamina E-TPGS, (c) polietilenglicol și (d) propilenglicol.	37 39
Formulările invenției sunt, de preferință, prezentate sub formă de capsule, mai preferabil, capsule moi de gelatină.	41
Sunt incluse în invenție săruri acceptabile farmaceutic, esteri sau săruri ai unor astfel de esteri ai compușilor inhibitori ai proteazei HIV, în particular compusul cu formula (I) sau oricare alt compus care, la administrarea unei cantități sigure și eficiente terapeutic a compusului unui subiect uman, este capabil să furnizeze (în mod direct sau indirect) metabolitul activ antiviral sau un reziduu al acestuia.	43 45 47

Compuși inhibitori ai proteazei HIV pot fi preparați așa cum este adus la cunoștință în WO 95/24385, WO 94/13629, WO 92/16501, WO 95/16688, WO 94/13085, WO/US 94/12562, US 93/59038, EP 541158, 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 5,256,783; 5.475.136; 5.461.067; 5.484.926; 5.476.874; 5.475.027; 5.482.947; și 5.475.013 care sunt încorporate aici prin referință.

Compuși cu formula (I) pot fi preparați ca în WO 94/05639, care este încorporat aici prin referință.

Derivații solubili în apă ai tocoferolului pot fi preparați prin proceduri adecvate de esterificare. Procedeele acestea sunt cunoscute acelor calificări în domeniu. De exemplu, vitamina E-TPGS poate fi preparată prin esterificarea polietilenglicolului 1000 la gruparea acidă a succinatului acid de *d-alfa* tocoferol cristalin, așa cum este adus la cunoștință în US 2.680.649 și 5.234.695.

Așa cum este utilizat aici, termenul "solvent" înseamnă un solvent sau cosolvent care este acceptabil farmaceutic sau medicinal și care va dizolva un compus inhibitor al proteazei HIV, pentru a forma o soluție și nu este un distructiv substanțial al învelișului capsulei.

Polietilenglicoli conținând de la 300 la 1000 unități monomere de polietilenglicol ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) pot fi utilizați, în mod avantajos, ca solvenți și polietilenglicolii având masele moleculare medii între 300 și 1000 și conținând aproximativ de la 300 la 400 unități monomer de etilenglicol ca mai sus pot fi utilizați, în mod avantajos, ca solvenți.

Alți solvenți sau cosolvenți care pot fi, de asemenea, potriviți, includ, dar nu se limitează numai la propilenglicol alcool, glicerină, și sorbitol. Concentrațiile solvenților sau cosolvenților pot fi, în mod adecvat, în domeniul de la 0,1% la 10%. În plus apă 0-10% poate fi utilizată drept cosolvent.

Așa cum este utilizat aici, termenul fază lipofilă desemnează unul sau mai mulți componenți hidrofobi cum ar fi, de exemplu, esteri ai acizilor grași ai glicerolului, esteri cu acizi grași ai propilenglicolului și ulei vegetal.

Acolo unde compozițiile invenției sunt prezentate în capsule, învelișul capsulei poate fi fabricat în mod adecvat din gelatină și poate include plasticizatori cum ar fi anidrisorbul, glicerina sau sorbitolul, apă, conservanți, agent(ți) de colorare, și agent(ți) de opacifiere. Se poate face referire la lucrarea *Practice of Pharmacy* a lui Remington, Martin și Cook, Ediția a XII-a, pag. 467 sub titlul *Elastic Capsules* până la pag. 469 pentru o descriere a unor capsule de gelatină rapid dizolvabile în tractul gastrointestinal și producerea unor astfel de capsule, toate acestea fiind încorporate aici prin referință. De asemenea, se poate face referire la US 2.899.361 și 2.928.128 pentru o descriere a capsulelor moi din gelatină și fabricarea acestora, ambele brevete menționate fiind încorporate aici prin referință. În plus, se poate face referință la cartea *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Teoria și Practica Farmaciei Industriale)* a lui Lackman, Lieberman și Kanig (1970) pag. 359-389 publicată de Lea and Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, pentru o discuție a tehnologiei capsulei moi de gelatină, pag. 359-389, fiind încorporate aici prin referință.

Capsulele care rezultă din această invenție pot fi de orice formă, în mod corespunzător, capsulele pot fi alungite cum ar fi elipsoidale, ovale sau cilindrice cu capete rotunjite. Un interval cuprins între aproximativ 10 și 1500 mg din compusul cu formula (I) poate fi utilizat corespunzător. De preferință capsulele pot conține 25 mg, 50 mg, 150 mg sau 200 mg din compusul cu formula (I). În particular, fiecare capsulă conține compusul cu formula (I) în soluție la o concentrație de la 10 la 1000 mg/ml cu o concentrație de la 25 la 500 mg/ml fiind cea mai de preferat. Așa cum este utilizat aici, termenul concentrație

RO 119923 B1

înseamnă mg de compus cu formula (I)/ml de soluție. Capsula moale de gelatină poate fi aleasă dintre cele disponibile de la diverși producători pentru a ține volumul exemplurilor care urmează pentru a asigura concentrația specificată acolo. De preferință capsulele sunt de dimensiunea nr.12 longitudinale sau de dimensiunea nr.3 ovale, capsule albe opace din gelatină moale.	1 3 5
O compoziție preferată, în conformitate cu invenția, conține un compus inhibitor al proteazei HIV (de preferat un compus cu formula (I)), într-o cantitate de la aproximativ 1% la aproximativ 50% din greutatea soluției totale, și vitamina E-TPGS într-o cantitate de la aproximativ 5% la aproximativ 100% din greutatea soluției totale, polietilenglicol în cantitatea de la aproximativ 15% la aproximativ 95% din greutatea soluției totale și propilenglicol în cantitate de la aproximativ 0,1% la 10% din greutatea soluției totale. Compoziția poate opțional să conțină apă în cantitate până la aproximativ 10%.	7 9 11
Așa cum este utilizat aici termenul "cantitate terapeutică eficientă" a compusului cu formula (I) înseamnă că fiecare capsulă conține, de preferință, 25 mg, 50 mg, 150 mg sau 300 mg din compusul cu formula (I). Pentru tratamentul inițial al pacienților poate fi utilizată o doză de aproximativ 100 la 3000 mg din compusul cu formula (I) urmată de aproximativ 100 mg la 5000 mg din compusul cu formula (I). După aceea, pot fi administrate doze de întreținere de 100 la 5000 mg din compusul cu formula (I) depinzând de pacient. Un regim de dozaj potrivit poate fi, de exemplu, 1200 mg din compusul cu formula (I) de două ori pe zi.	13 15 17 19
Compozițiile conform invenției pot fi prezentate sub diferite forme adaptate pentru administrarea orală directă, inclusiv forme lichide, de exemplu, siropuri, suspensii sau soluții. Formulările, în conformitate cu invenția, pot include alți purtători acceptabili farmaceutici cum sunt excipienții utilizați, în mod convențional, în astfel de compoziții. Astfel, de exemplu, siropurile pot include sirop de zahăr, sorbitol sau sirop de glucoză hidrogenat sau îndulcitori artificiali cum ar fi aspartamul, zaharina de sodiu, acesulfama K etc. Suspensiile pot include metilceluloză, celuloză microcristalină, carmeloză de sodiu sau celuloză dispersibilă. Soluțiile pot include glucoză lichidă, levuloză sau xilitol.	21 23 25 27
Compozițiile prezentei invenții pot fi fabricate, utilizând metode și tehnici care sunt aplicate, în mod obișnuit, în producerea preparatelor în industria farmaceutică.	29
Compozițiile conform invenției pot fi preparate, în mod convențional, de exemplu, amestecând în mod adecvat ingredientii într-unul sau mai multe vase, ingredientii fiind dizolvați sau suspendați, utilizând tehnici farmaceutice stabilite. Un compus inhibitor al proteazei HIV poate fi dizolvat în amestecul lichid emulgator-solvent, care a fost încălzit la aproximativ 65°C pentru a facilita dizolvarea. După ce compusul este complet solubilizat, poate fi adăugat propilenglicol la soluția rezultantă. Soluția finală, un lichid fluid limpede între 28-35°C, poate fi introdusă, în mod corespunzător, în capsule moi de gelatină. O astfel de compoziție, atunci când este dizolvată în apă, formează o soluție limpede cu o biodisponibilitate îmbunătățită.	31 33 35 37
În compozițiile conform invenției cantitatea necesară de compus cu formula (I) va depinde de un număr de factori, incluzând gradul de severitate al condiției, care trebuie tratată și de vârsta și condiția celui care primește tratamentul și va fi în ultimă instanță la discreția medicului curant. Cu toate acestea, în general, o doză eficientă potrivită poate fi în domeniul de 5 la 100 mg/kg greutate corp primitor pe zi, în mod avantajos de 8 la 70 mg/kg greutate corp și, de preferință, de 8 la 50 mg/kg greutate corp. Doza dorită poate fi prezentată, de preferință, în una, două, trei, patru sau mai multe sub-doze administrate, sub formă de unități de dozare, de exemplu, conținând 25 la 500 mg de ingredient activ pe forma de unitate de dozare.	39 41 43 45

Compozițiile conform invenției pot fi utilizate pentru tratamentul sau profilaxia infecțiilor umane retrovirale inclusiv infecțiile cu HIV, și al condițiilor clinice care urmează, ca rezultat al unor astfel de infecții, de exemplu, condițiile SIDA, ARC, limfadenopatia progresiv generalizată (PGL) și condițiile de seropozitivitate HIV și SIDA-anticorp-pozitive.

Compozițiile conform invenției pot fi aplicate în terapia medicală, în combinație cu alți agenți terapeutici potriviți în tratamentul infecțiilor cu HIV, cum ar fi inhibitorii nucleozid revers transcriptazei, de exemplu, zidovudina, zalcitabina, lamivudina, didanozina, stavudina, 5-cloro-2',3'-dideoxi-3'-floruridina și (2R,5S)-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)1,3-oxatiolan-5-il]citolizina; inhibitorii non-nucleozid revers transcriptazei, de exemplu, nevirapina, TIBO, și α -apa; inhibitorii proteazei HIV, de exemplu, sachinavir, indinavir și ritonavir; alți agenți anti-HIV de exemplu CD4 solubil; modulatori imuni, de exemplu, interleukina II, eritropoetina, tucaresolul; și interferoni de exemplu α -interferon.

Componentele unei astfel de terapii combinate pot fi administrate simultan, în formulări fie separate, fie combinate sau la momente de timp diferite, de exemplu, secvențial, astfel încât să fie obținut un efect combinat.

Figura prezintă solubilitatea compusului cu formula (I) în funcție de pH.

Se dă, mai jos, un exemplu de realizare a invenției:

Exemplul 1. S-a preparat o compoziție lichidă după cum urmează:

1) Compoziția

Ingredientul	Cantitatea (mg/capsulă)
Compus cu formula (I)	150,0
Vitamina E-TPGS	400,0
Polietilenglicol 400 NF	200,5
PropilenGlicol USP	39,5

2) Metoda de preparare

S-au încălzit 4 kg de vitamina E-TPGS la 50°C până la lichefiere. S-au adăugat la vitamina E-TPGS lichefiată 2,005 kg de polietilenglicol 400 (PEG400) (aldehidă în cantitate mică, <10 ppm, încălzit la 50°C și s-au amestecat până când s-a format o soluție omogenă. Soluția rezultantă a fost încălzită la 65°C. S-a dizolvat 1,5 kg din compusul cu formula (I) în soluția lichefiată de vitamină E-TPGS și PEG 400. S-a adăugat 0,395 kg de propilenglicol la temperatura camerei și s-a amestecat până când s-a format o soluție omogenă. Soluția a fost răcită la 28 - 35°C. Soluția a fost apoi degazeificată. Amestecul a fost încapsulat în mod preferabil la 28-35°C la un echivalent de greutate de umplere de 150 mg de compus lipsit de substanțe volatile, în capsule de gelatină moale longitudinale de dimensiune 12, albe opace, utilizând o mașină de umplere a capsulelor. Învelișurile capsulelor au fost uscate la o umiditate de umplere constantă de 3 - 6% apă și o duritate a învelișului de 7 - 10 newtoni, și plasate într-un container potrivit.

Farmacocinetica compusului cu formula (I) la șobolani și la câinii lup

După administrarea intravenoasă și orală, farmacocinetica compusului cu formula (I) a fost evaluată în Hsd: șobolani Sprague Dawley SD după doze de 10, 24,1, și 50 mg/kg, dizolvate în PEG 400. S-a realizat, de asemenea, farmacocinetica cu Succinat de D-alfa tocoferol PEG 1000 (TPGS) și amestecuri de vitamina E-TPGS, PEG 400 și propilen glicol la șobolani Hsd și câini lup.

Farmacocinetica șobolanilor

Compusul cu formula (I) a fost administrat, în mod individual, la grupe de patru șobolani Hsd canulați prin injecție intravenoasă la doze de 10 și 50 mg/kg sau gavaj la doze de 10, 24,1 și 50 mg/kg dizolvate în PEG 400. Patru alte animale au primit capsule

RO 119923 B1

individuale conținând compusul cu formula (I) în soluție cu PEG400 și vitamina E-TPGS la o doză medie de 11 kg/kg. Au fost prelevate probe de sânge la timpi diferiți de la 2 min la 7 h post doză. Parametri farmacocinetici principali ai compusului cu formula (I) sunt sumari-
zați în Tabelul 1.

Farmacocinetica câinilor lup

Parametri farmacocinetici principali ai compusului cu formula (I) la câinii lup sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 1

Farmacocinetica compusului cu formula (I) la șobolani, cu formulări diferite

Formulare % gr/gr	doză/rută (mg/kg)	Cmax (μM)	Tmax (h)	AUC (μM.h)	F
10 mg/mL (I) în soluție PEG400	10 mg/kg iv po	42,6±12,2 2,6±1,3	2 min ^a 0,4±0,2	9,0±1,0 2,6±0,3	29%
10 mg/mL (I) în soluție PEG400	50 mg/kg iv po	107±11 7,9±3,4	2 min ^a 0,9±0,2	71,5±43 18,2±8,6	25%
250 mg/mg (I) în soluție PEG400	24,1 mg/kg po	0,8±0,3	2,5±2,2	2,5±0,8	11,2% ^b
21,8% (I) 63,3% Vit E-TPGS 14,9% alte ingrediente de tamponare	11 mg/kg po	1,4±0,7	2,3±2,3	2,6±1,2	26,3% ^b
25% (I) 63,3% Vit E-TPGS 14,9% alte ingrediente de tamponare	21 mg/kg po	2,7±1,4	2,7±2,0	5,2±2,5	27,5% ^b
23,2% (I) 27,2% PEG 400 44,8% Vit E-TPGS 4,8% Propilenglicol	11 mg/kg po	2,8±1,1	1,1±0,6	4,2±1,6	42,4% ^b

Fiecare set de valori sunt medii ± deviație standard

^a timpul cel mai devreme considerat, concentrație neextrapolată la origine;

^b valoarea F normalizată cu date iv 10 mg/kg;

C_{max}: concentrația maximă observată, a fost calculată din nivelele observate individual.

t_{max}: timpul la care s-a observat concentrația maximă, a fost calculat din nivelele observate individual.

AUC: suprafața de sub curba concentrație timp, a fost calculată animale individuale.

F: Biodisponibilitatea determinată prin AUC po/AUC iv

Toate procentajele sunt luate pe o bază gr/gr

Tabelul 2

Farmacocinetica compusului cu formula (I) la câinii lup
Diferite formulări cu 150 mg de compus cu formula (I) per capsulă

Formulare % gr/gr	C _{max} (μM)	T _{max} (ore)	AUC (μM.ore)	doză (mg/kg)
21,8% (I) 63,3% Vit E-TPGS 14,9% alte ingrediente de tamponare	11,1±1,8	1,6±0,9	29,3±5,3	15,3
23,2% (I) 27,2% PEG400 44,8% Vit E-TPGS 4,8% Propilenglicol	13,6±2 3	1,1±0,6	32,9±7,4	15,3
20,0% (I) 39,0% PEG400 39,0% Vit E-TPGS 2% Propilenglicol	13,1±4 4	0,6±0,4	30,5±11,2	15,3

Fiecare set de valori sunt medii ± deviație standard

C_{max}: concentrația maximă observată a fost calculată din nivelele observate individual.

t_{max}: timpul la care s-a observat concentrația maximă a fost calculat din nivelele observate individual.

AUC: Suprafața de sub curba concentrație timp a fost calculată animale individuale.

F: biodisponibilitatea determinată prin AUC po/AUC iv

Toate procentajele sunt luate pe o bază gr/gr

Tabelul 3

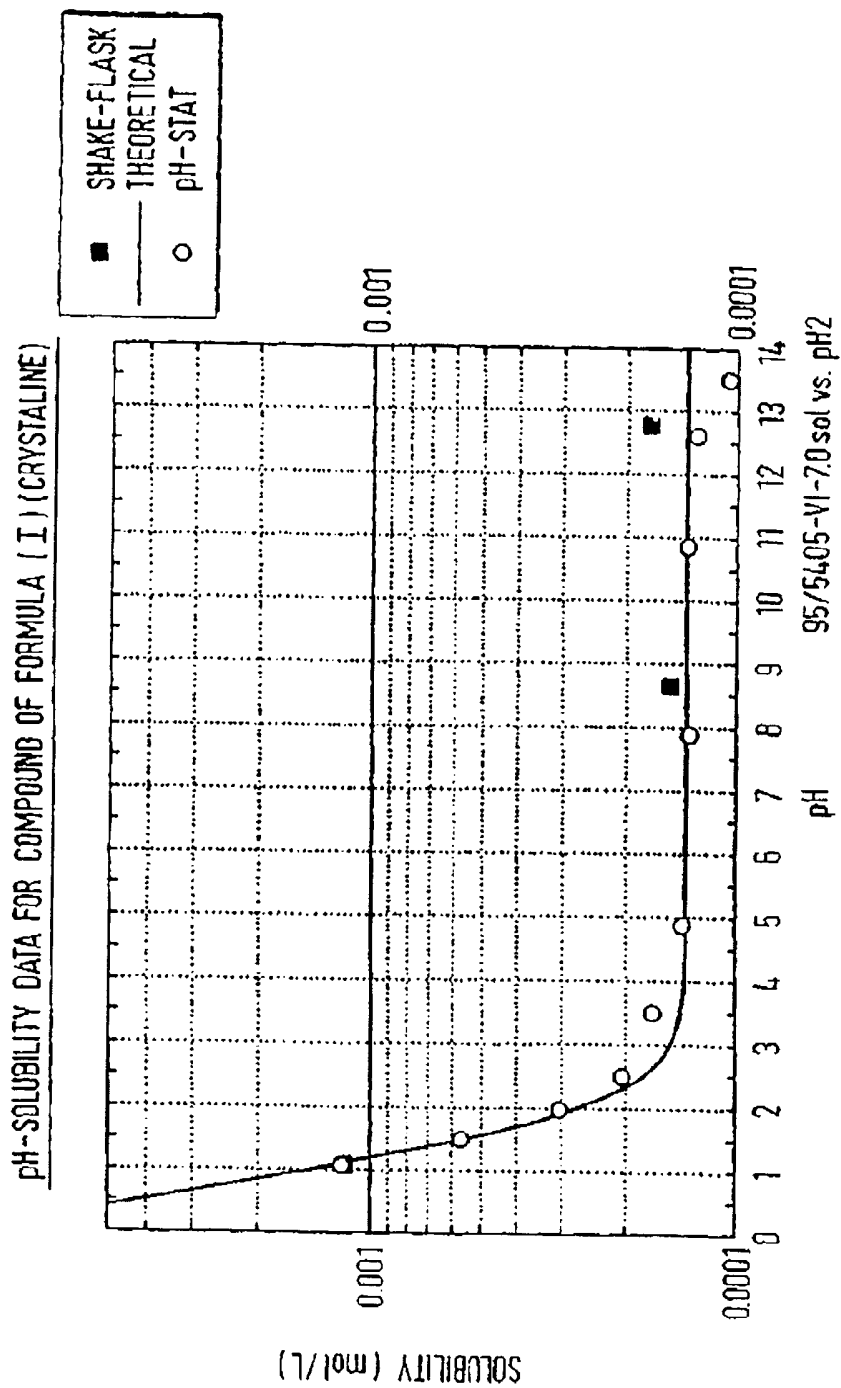
Estimări ale parametrului farmacocinetic (medie ± SD; n = 3) după administrarea orală a compusului cu Formula (I) (300 mg) la câini

Formulare	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (ore)	t _{1/2} (ore)	AUC(0 la 24 ore) (ore x μg/ml)
Umplutură uscată	0	0	0	0
Suspensie PVP ^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	1,7±0,6	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 Normalizată la doza de 300 mg

1. Compoziție farmaceutică, pentru administrare orală, **caracterizată prin aceea că** aceasta conține (a) esterul tetrahidro-3-furanil al acidului 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[4-amino-fenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, (b) un derivat solubil în apă al tocoferolului și (c) un solvent hidrofili neapos miscibil cu derivatul tocoferolului solubil în apă, în care raportul dintre (a) și (b) este de la 1:0,5 la 1:10 greutate/greutate, (a), (b) și (c) fiind menținuți în stare formulată sub formă de fluid lichid. 3 5 7
2. Compoziție farmaceutică, pentru administrare orală, **caracterizată prin aceea că** aceasta conține (a) esterul tetrahidro-3-furanil al acidului 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[4-amino-fenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, într-o cantitate de la 1% la 50% greutate/greutate, pe baza greutății totale a compoziției, (b) un derivat al tocoferolului solubil în apă într-o cantitate de la 10% la 60% greutate/greutate raportat la greutatea totală a compoziției și (c) un solvent hidrofili neapos miscibil cu respectivul derivat al tocoferolului solubil în apă, într-o cantitate de la 25% la 60% greutate/greutate raportat la greutatea totală a compoziției, (a), (b) și (c) fiind menținuți în stare formulată sub formă de fluid lichid. 9 11 13 15 17
3. Compoziție conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** aceasta conține cel puțin 20% derivat al tocoferolului solubil în apă. 19
4. Compoziție conform revendicărilor 1...3, **caracterizată prin aceea că** raportul dintre (a) și (b) este de la 1:0,5 la 1:1,3 greutate/greutate. 21
5. Compoziție conform revendicărilor 1...4, **caracterizată prin aceea că** derivatul tocoferolului solubil în apă este succinatul de *d-alfa* tocoferol polietilenglicol 1000. 23
6. Compoziție conform revendicărilor 1...5, **caracterizată prin aceea că** solventul hidrofili neapos este polietilenglicol, propilenglicol sau polivinilpirolidona. 25
7. Compoziție conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** aceasta conține, în principal, (a) ester tetrahidro-3-furanil al acidului 3S-[3R*(1R*, 2S*)]-[3-[[4-amino-fenil)sulfonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidroxi-1-fenilmetil)propil]carbamic, (b) succinat de *d-alfa* tocoferol polietilenglicol 1000, (c) polietilenglicol și (d) propilenglicol, (a), (b), (c) fiind menținuți în stare formulată sub formă de fluid lichid. 27 29
8. Compoziție conform revendicărilor 1...7, **caracterizată prin aceea că** se prezintă sub formă de capsulă gelatinoasă moale. 31
9. Compoziție conform revendicărilor 1...7, **caracterizată prin aceea că** se prezintă sub formă de soluție. 33



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci