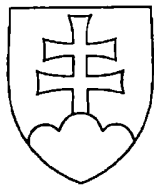


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **30. 10. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/244 434**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **31. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/48683**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/36110**

(11), (21) Číslo dokumentu:

657-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC., Ridgefield, CT, US;**

(72) Pôvodca: **Chen Shirlynn, Somers, NY, US;**
Gunn Jocelyn A., Hamden, CT, US;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prípravok**

(57) Anotácia:
Farmaceutický prípravok vo forme mikroemulzie zlúčenín s pyranónovým inhibítorom proteáz v podstate bez obsahu alkoholu a propylénglykolu, pozostávajúci z pyranónového inhibítora proteáz, jednej alebo viacerých farmaceuticky prijateľných povrchovo-aktívnych látok, polyetylénglykoluového rozpúšťadla s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600, lipofilného komponentu tvoreného monoglyceridmi a diglyceridmi so stredne dlhým reťazcom a voliteľne aj z bázického amínu.

Farmaceutický prípravok

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka unikátnych prípravkov s 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónovými zlúčeninami na orálne dávkovanie. Presnejšie, predložený vynález sa týka mikroemulzného prípravku s 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónovými inhibítormi proteáz v podstate bez obsahu alkoholu a propylénglykolu, pričom tento prípravok podstatne zlepšuje biodostupnosť a stabilitu pri izbovej teplote.

Táto prihláška je čiastočne pokračovaním skoršej predbežnej prihlášky U.S.S.N. 60/244,434 podanej 31. októbra 2000.

Doterajší stav techniky

Od identifikácie syndrómu získanej imunitnej nedostatočnosti začiatkom osemdesiatych rokov sa AIDS a jeho ničivé následky stali predmetom intenzívneho záujmu tlače a štúdií vo vedeckej literatúre. Tento syndróm sa všeobecne pokladá za následok infekcie retrovírusom známym ako vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Od jeho identifikácie pred takmer 20 rokmi až dodnes sa z AIDS ako medicínskej vzácnosti týkajúcej sa len malej časti populácie stal obrovský problém. Milióny ľudí v Spojených štátoch sa pokladajú za séropozitívnych na HIV.

Prvým liekom pre ľudí nakazených HIV bol zidovudín (AZT), schválený 20. marca 1987. Zidovudín alebo AZT bol schválený ako liek pre pacientov s AIDS s recentnými prvotnými príznakmi pneumocystis carinii pneumonia, carinii pneumonia alebo pre pacientov nakazených vírusom a s absolútnym počtom CD4 lymfocytov v periférnej krvi menším než 200/mm³. AZT má účinkovať ako inhibítor vírusovej reverznej transkriptázy, enzýmu potrebného na replikáciu vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti.

Vo veľmi krátkom čase sa počet schválených antiretrovírusových liekov zvýšil z jedného so slabým účinkom na 12 podstatne silnejších liekov. Schválené anti-retrovírusové lieky možno rozdeliť do troch kategórií: inhibítory nukleozidových analógových reverzných transkriptáz, inhibítory nenukleozidových analógových

reverzných transkriptáz a inhibítory proteáz. Pri vysoko účinnej antiretrovirusovej terapii (známej ako "HAART") sa takmer vždy používa inhibítor proteáz v kombinácii s jedným alebo viacerými liekmi zo zvyšných dvoch kategórií. Inhibítory proteáz ako kategória vykazujú silný antiretrovirusový účinok.

Prvé inhibítory proteáz boli schválené Správou pre potraviny a lieky v USA v roku 1995 a možno povedať, že táto kategória liekov znamenala revolučný pokrok v liečbe infekcie HIV. Inhibítory proteáz premenili chorobu kedysi považovanú za neliečiteľnú na liečiteľnejšiu, chronicky infekčnú chorobu. V súčasnosti existuje päť inhibítorov proteáz schválených Správou pre potraviny a lieky v USA: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir a saquinavir.

Retrovirusové proteázy sú enzýmy nevyhnutné na dozrievanie častíc vírusu do ich infekčných štádií. Výsledkom inhibície proteáz, alebo ich absencie či nefunkčnosti, je vírus neschopný efektívne sa replikovať, čím sa zabráni produkcii infekčných vírusových častíc. Napríklad retrovirusová proteáza "gag-proteáza", jeden z doteraz najmenších opísaných enzýmov (pozostáva len z 99 aminokyselín a vykazuje homológiu s aspartyl proteázami, napríklad pepsínom a renínom), je zodpovedná za správne proteolytické štiepenie prekursorových proteínov, ktoré sú produkované z oblastí genómu kódujúcich "skupinové špecifické antigény" ("gag"). Kódy pre proteázu by sa mali nachádzať v oblasti "pol" vírusového genómu, v ktorom sú tiež obsiahnuté oblasti pre reverznú transkriptázu a integrázu. Gag-proteáza štiepi najväčší jadrový proteín p24 HIV-1 a HIV-2, prednostne z N-koncov prolínových zvyškov; napríklad v dvojmocných zvyškoch Phe-Pro, Leu-Pro alebo Tyr-Pro. Počas štiepenia sa uvoľňujú štrukturálne proteíny vírusového jadra. Stručne povedané, gag-proteáza je potrebná na úpravu HIV-fúzných polypeptidových prekursorov umožňujúcich dozrievanie gag a gag-pol fúzných polypeptidov, vrátane kapsidových a replikačných enzýmov (napríklad reverznej transkriptázy, integrázy).

V literatúre je opísaných množstvo vysokoúčinných inhibítorov HIV proteáz. Pod pojmom inhibítory proteáz sa rozumie skupina zlúčenín, ktoré inhibujú aspartát proteázy vírusového pôvodu a ktoré sa používajú pri prevencii alebo liečbe vírusových infekcií u cicavcov spôsobených retrovirusmi, ako napríklad vírusom HIV. Možno povedať, že inhibítory proteáz znamenali revolučný pokrok v liečbe HIV

infekcie tým, že výsledkom kombinovanej liečby s použitím týchto zlúčenín s inhibítormi vírusovej reverznej transkriptázy DNA polymerázy je zjavné kompletne potlačenie replikácie vírusu. Rezistencia na inhibítory proteáz je pravdepodobne dôsledkom mutácií v oblasti kódujúcej retrovírusové proteázy. Nanešťastie, vzhľadom na v súčasnosti len päť schválených inhibítorov proteáz v USA, väčšina týchto mutácií je schopná prispieť ku krížovej rezistencii (Swanstrom a ďalší, Pharmacol. Ther., 86(2): 145 - 170 (2000)).

Inhibítory HIV proteáz môžu mať peptidemimetický alebo nepeptidemimetický charakter.

Zlúčeniny redukovaného peptidického charakteru alebo nepeptidického charakteru vykazujú zlepšené farmakokinetické profily v porovnaní s peptidickými zlúčeninami. Peptidické inhibítory HIV proteáz sa často vyznačujú nízkou biodostupnosťou a rýchlym vylučovaním spôsobeným rýchlym rozpadom v gastrointestinálnom trakte. Pre nepeptidické zlúčeniny je vo všeobecnosti typická lepšia biodostupnosť a pomalšie vylučovanie.

V súčasnosti dostupné nepeptidické inhibítory proteinázy možno charakterizovať ako hydrofóbne a/alebo lipofilné. Kvôli týmto vlastnostiam, t.j. ťažkej rozpustnosti vo vode, sa bežné tuhé a tekuté farmaceutické prípravky obsahujúce tieto inhibítory nemôžu dostatočne vstrebávať. Spomedzi rôznych faktorov ovplyvňujúcich biodostupnosť lieku pri orálnom podávaní (zahrňujúcich rozpustnosť vo vode, vstrebávanie lieku v gastrointestinálnom trakte, účinnosť dávky a účinok prvej dávky) je rozpustnosť vo vode často jedným z najvýznamnejších faktorov. Zlúčeniny ťažko rozpustné vo vode sa často vyznačujú nepravidelným alebo neúplným vstrebávaním, takže sa nedosahuje požadovaný účinok.

O 5,6-dihydro-4-pyrónových zlúčeninách je známe, že sú silnými inhibítormi retrovírusových proteáz. Sú teda užitočné pri inhibovaní replikácie vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (reťazce HIV-1 alebo HIV-2) a/alebo vírusov ľudskej T-bunkovej leukémie (HTLV-I alebo HTLV-II) a pri prevencii AIDS. Takéto inhibítory proteáz sa však vo všeobecnosti veľmi slabo rozpúšťajú vo vode. Napríklad voľná kyslá forma 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónsulfónamidu, tipranavir, má veľmi nízku rozpustnosť vo vode, a to približne 10 µg/ml pri pH približne 6 až 7. Za účelom dosiahnutia terapeuticky účinnej hladiny lieku je potrebná dávka dvakrát denne po

15 kapsúl disodnej soli (4,5 gramu). Pokusy identifikovania iných solí takýchto zlúčenín v tuhej forme, ktoré by podstatne zlepšili rozpustnosť vo vode, neboli úspešné. Forma solí týchto zlúčenín je všeobecne náchylná na zrážanie základnej voľnej kyseliny v gastrointestinálnom trakte.

Bolo uskutočnených mnoho pokusov za účelom zlepšenia biodostupnosti nepeptidických inhibítorov proteáz ako vo všeobecnosti, tak aj konkrétne inhibítorov 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónovej peptidázy. V súčasnom stave techniky existuje potreba dosiahnuť zlepšenie vlastností inhibítorov HIV proteáz na orálne dávkovanie, a to s ohľadom na vhodnú orálnu biodostupnosť, stabilitu a profily vedľajších účinkov. Vzhľadom na nízku rozpustnosť mnohých nepeptidických inhibítorov proteáz vo voľnej forme aj vo forme solí sa podniklo mnoho úsilia, aby sa vyvinuli lieky v takzvanej "emulgovanej" forme, čiže vo forme obsahujúcej liek, hydrofilnú bázu a lipofilnú bázu. Podobná stratégia bola zvolená pri zlepšení rozpustnosti cyklických poly-*N*-metylovaných undekapeptidov z triedy cyklosporínov, ktorých biodostupnosť sa výrazne zlepšila ich zmiešaním v emulzii obsahujúcej lipofilnú bázu triglyceridov mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom, hydrofilné povrchovo-aktívne činidlo, ako napríklad Cremophor RH 40 (BASF Corp.) a propylénglykol (pozri EP č. 0 539 319 B1). Pri takzvaných SEDDS formách (systém dodania samoemulgovateľného lieku) sa používa vysoký obsah lipidov a povrchovo-aktívnych látok za účelom požadovaného rozptýlenia lieku pri jeho zmiešaní s vodným médiom.

Medzinárodná prihláška č. PCT/US97/20794 (WO 98/22106) od Abbott Laboratories opisuje SEDDS formu farmaceutického prípravku ako tekutiny na orálne podanie, ktorá má zlepšiť orálnu biodostupnosť inhibítorov HIV proteáz, vrátane niektorých inhibítorov proteáz 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónovej triedy. Takýto prípravok má farmaceuticky prijateľné emulgované zloženie s obsahom mastnej kyseliny s dlhým reťazcom, alebo zmesi farmaceuticky prijateľnej mastnej kyseliny s dlhým reťazcom a farmaceuticky prijateľného alkoholu a voliteľne aj povrchovo-aktívnej látky (ako napríklad Cremophor EL, BASF Corp.). Pri výhodnom uskutočnení prípravky obsahujú etanol alebo propylénglykol alebo oboje. Udáva sa, že výhodné je, ak v prípravku tvorí mastná kyselina s dlhým reťazcom približne 40 až 70 % hmotn. celého roztoku, povrchovo-aktívne činidlo približne 5 až 10 %

hmotn. celého roztoku a etanol alebo propylénglykol približne 1 až 15 % hmotn. celého roztoku. Výskum u jazvečiek a ľudí ukázal, že najmenej u piatich inhibítorov HIV proteáz sa dosiahla zlepšená priemerná biodostupnosť ako pri voľnej báze a soli bis-toxylátu inhibítora HIV proteáz, ritonaviru.

US Patent č. 5,484,801 od Abbott Laboratories opisuje farmaceutický prípravok so zlúčeninou inhibujúcou HIV proteázu vo farmaceuticky prijateľnom organickom rozpúšťadle, pričom prípravok obsahuje (a) rozpúšťadlo, ktorým je propylénglykol alebo polyetylénglykol (v množstve približne 10 až 50 % hmotn. celého roztoku alebo (b) rozpúšťadlo, ktorým je polyoxyetylénglycerol, triricinoleát, polyetylénglykol 40 hydrogenovaný ricínový olej, frakcionovaný kokosový olej, polyoxyetylén sorbitan monooleát a 2-(2-etoxyetoxy)etanol (v množstve približne 5 až 35 % hmotn. celého roztoku) alebo (c) ich zmes, a napokon etanol alebo propylénglykol (v množstve približne 5 až 45 % hmotn. celého roztoku).

Medzinárodná prihláška č. PCT/EP96/02431 (WO 96/39142) a US Patent č. 6,008,228 od Hoffmann-La Roche AG opisujú farmaceutický prípravok, ktorý má zlepšovať biodostupnosť inhibítorov proteáz. V prípravku je obsiahnutý farmaceuticky prijateľný nosič pozostávajúci z monoglyceridov mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom, výhodne monoglyceridov nasýtených C₆ až C₁₂ mastných kyselín s číslom kyslosti najviac 2,5. Je údajne výhodné, ak pomer monoglyceridov mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom a inhibítora proteáz je najmenej približne 1,5.

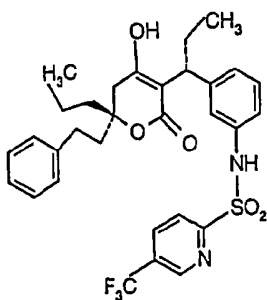
V medzinárodnej prihláške č. PCT/US95/0529 od Upjohn, ktorá opisuje použitie 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónových zlúčenín pri liečbe retrovírusových infekcií, sa však nespomínajú problémy s biodostupnosťou typické pre tieto zlúčeniny. Podľa patentu možno tieto zlúčeniny vyrobiť vo forme bežných stlačených tabliet (ich zmiešaním s bežnými prísadami, ako sú napríklad mastenec, stearan horečnatý, atď.), ako disodné soli alebo vo forme bežných sirupov alebo elixírov.

Medzinárodné prihlášky č. PCT/US98/14816 (WO 99/06043), PCT/US98/14817 (WO 99/06044), PCT/US98/14818 (WO 99/06024) a US patent č. 6,121,313 od Pharmacia & Upjohn Company opisujú samoemulgovateľné prípravky s obsahom alkalických aktívnych zlúčenín, ktoré majú zlepšiť orálnu

biodostupnosť takýchto zlúčenín. Prípravky podľa patentu obsahujú zmes diglyceridov a monoglyceridov alebo bázičských amínov, ako aj jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných povrchovo-aktívnych látok a rozpúšťadiel, ktoré majú zvýšiť celkovú orálnu biodostupnosť. Výhodnou povrchovo-aktívnou látkou je Cremophor EL alebo Cremophor RH40 a výhodným rozpúšťadlom je propylénglykol alebo zmes obsahujúca propylénglykol a 95% (objem.) etanol.

Čo sa týka 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónových inhibítorov proteáz, PCT/US98/14816 udáva, že použité rozpúšťadlo môže obsahovať polypropylénglykol, propylénglykol, polyetylénglykol, glycerol, etanol, triacetín, dimetylizosorbid, glykolfurol, propylénkarbonát, vodu, dimetylacetamid alebo ich zmes. Výhodným rozpúšťadlom pre takéto zlúčeniny môže byť propylénglykol alebo zmes obsahujúca propylénglykol a 95% (objem.) etanol. V zmesi propylénglykolu a etanolu sa má propylénglykol nachádzať v množstve približne 50 až 95 %. Ako vhodné povrchovo-aktívne látky na použitie s týmito zlúčeninami sa uvádzajú neiónové povrchovo-aktívne látky zahrňujúce Polyoxyl 40 hydrogenovaný ricínový olej (napríklad Cremophor RH40), Polyoxyl 35 ricínový olej (napríklad Cremophor EL alebo Cremophor EL-P), polysorbáty, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-oleát, polyoxyetylénstearáty, nasýtené polyglykolizované glyceridy alebo poloxaméry. Výhodnými povrchovo-aktívnymi látkami pre takéto emulgovateľné prípravky majú byť Cremophor RH40 alebo Cremophor EL. Ak sa v prípravku použijú amíny, mali by to byť nižšie alkylamíny, ako sú napríklad etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, dimetylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)aminometán alebo etyléndiamín; kvartérne amóniové zlúčeniny, ako je napríklad cholínhydroxid; a bázičné aminokyseliny, ako sú napríklad arginín, lyzín alebo guanidín. Výhodnými nižšími alkylamínmi sú dimetylaminoetanol alebo tris(hydroxymetyl)aminometán. Keď sa v prípravku použije zmes diglyceridu a monoglyceridu, táto má výhodne pomer diglyceridov a monoglyceridov približne 9:1 až 6:4, pričom diglyceridmi a monoglyceridmi sú mono- alebo di- nenasýtené estery mastných kyselín glycerolu s dĺžkou reťazca 16 až 22 atómov uhlíka. Typický pyranónový prípravok podľa vynálezu má obsahovať 1 až 40 % liečiva, približne 5 až 35 % zmesi diglyceridu a monoglyceridu a približne 10 až 50 % hmotn. farmaceuticky prijateľného rozpúšťadla. Voliteľne sa môže pridať bázičný amín v množstve približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

Popri 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónoch známych svojou inhibičnou aktivitou voči proteázam sa zistilo, že 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónsulfónamid má taktiež vysoký účinok pri inhibícii proteáz (Turner a ďalší, J. Med. Chem., 41(3): 3467 až 3476(1998)). Konkrétne sa ukázala výborná účinnosť tipranaviru (6R)-3-[[[(1R)-1-[3-[[[5-(trifluórmetyl)-(2-pyridyl)]sulfonyl]amino]fenyl]propyl]-4-hydroxy-6-(2-fenyletyl)-6-propyl-5,6-dihydro-2H-pyrán-2-ón (publikovaný tiež pod označeniami U-140690 a PNU-140690) proti vírusovým aspartát proteázam rôznych laboratórnych reťazcov HIV typu 1 a klinických izolátov, vrátane tých, ktoré sú rezistentné voči inhibítorom reverznej transkripázy, a to zidovudínu a delavirdínu - inhibítorom HIV proteáz nepeptidického charakteru.



(IV)

Tipranavir (Vzorec IV) (Molekulová hmotnosť = 602,98) je známy svojou vysokou účinnosťou proti HIV-1 variantom odolným voči peptidomimetickým inhibítorom proteáz (Poppe a ďalší, Antimicrob. Agents Chemother., 41(5): 1058 až 1063 (1997)). *In vitro* pokusy s týmto liekom ukázali, že hodnota K_i je približne 8 pM (t.j. vysoká enzymatická účinnosť) a hodnota IC_{90} je približne 100 nM v anti-vírusovej bunkovej kultúre (Turner a ďalší, J. Med. Chem., 41(18): 3467 - 3476 (1998)). Hodnota Log P je približne 6,1 a pKas pri 6,2 a 8,2. Predpokladá sa, že tipranavir sa flexibilne viaže na aktívne miesto proteáz, a preto je lepším inhibítorom proteáz než ostatné doteraz dostupné inhibítory (Larder a ďalší, IAPAC 3. Medzinárodný workshop o rezistencii HIV na lieky a o stratégiách liečenia, 23.-26. jún (1999)).

Pri pokusoch *in vitro* na kultúrach 134 klinických izolátov so širokým rozsahom rezistencie na súčasne dostupné peptidomimetické inhibítory proteáz sa zistilo, že 90 % zo 105 vírusov s viac než 10-násobnou rezistenciou na tri alebo štyri inhibítory proteinázy a s priemerne 6,1 mutáciami v géne na enzým proteázu bolo

vnímavých na tipranavir (Larder a ďalší, IADS, 14(13): 1943 - 1948 (2000)). Pri iných pokusoch sa zistilo, že tipranavir si zachoval trvalý antivírusový účinok proti izolátom odolným na indinavir, ritonavir a nelfinavir, tri v súčasnosti dostupné inhibítory proteáz (Rusconi a ďalší, Antimicrob. Agents Chemother., 44(5): 1328 až 1332 (2000)). Podobný trvalý účinok sa zistil aj pri rezistencii na saquinavir (Larder a ďalší, IAPAC 3. Medzinárodný workshop o rezistencii HIV na lieky a o stratégiách liečenia, 23.-26. jún (1999)).

Zistilo sa, že 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónové inhibítory proteáz, a najmä 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónsulfónamidové inhibítory, ako je napríklad tipranavir, sa ťažko formulujú na orálne dávkovanie. Bolo uskutočnených mnoho pokusov pripraviť tieto lieky vo vhodnej forme umožňujúcej orálne podanie. Napríklad tipranavir tvorí vysoko hygroskopické soli, čo spôsobuje nízku stabilitu lieku. Po mnohých rokoch pokusov vytvorenia optimálnej formy tipranaviru umožňujúcej orálne podanie jeho zlepšovateľ v súčasnosti vyrába emulgovateľnú formu pozostávajúcu z lieku, lipofilnej fázy s obsahom zmesi diglyceridov a monoglyceridov, povrchovo-aktívnej látky, bázického amínu a vodnej fázy s obsahom propylénglykolu a alkoholu, pričom všetko je obsiahnuté v mäkkej želatínovej kapsule. Takáto forma, hoci je veľmi vhodná na orálne podanie, má aj niekoľko nevýhod: kapsuly majú tendenciu časom zmäknúť a prilepiť sa jedna na druhú; biodostupnosť značne poklesne po uzatvorení do mäkkej želatínovej kapsuly; prípravok musí byť zamrazený až do času použitia, aby sa zabránilo zmenám v jeho zložení; aby sa dosiahla tuhosť plnky kapsuly, je potrebný zložitý spôsob prípravy, najmä kvôli vysokej prchavosti etanolu.

Preto jestvuje potreba zdokonaľiť orálnu formu inhibítorov proteáz vo všeobecnosti, ale najmä 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónových inhibítorov proteáz, a ešte konkrétnejšie 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrónsulfónamidových inhibítorov proteáz, ako je napríklad tipranavir.

Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje zdokonalené prípravky s pyranónovými inhibítormi proteáz na orálne podanie a spôsob ich výroby. Takéto prípravky

umožňujú lepšiu rozpustnosť, stabilitu a/alebo biodostupnosť lieku na báze pyranónu, ako aj jednoduchšie plnenie kapsúl pri jeho výrobe. Zároveň je umožnené skladovanie kapsúl pri izbovej teplote. Konkrétne sa jedná o výhodné formy tipranaviru na orálne podanie.

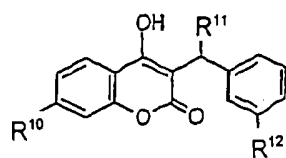
Pod pojmom "pyranónové" zlúčeniny rozumieme zlúčeniny nasledovného všeobecného vzorca I



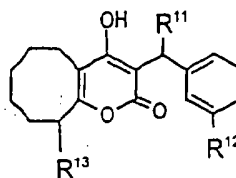
kde

R¹ je H-; R² je C₃-C₅ alkyl, feny-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-feny-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-feny- alebo F₃C-(CH₂)₂-; alebo R¹ a R² spolu tvoria dvojitú väzbu; R³ je R⁴-(CH₂)_n-CH(R⁵)-, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-CH₂-, C₃-C₅ alkyl, feny-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, (HOCH₂)₃C-NH-C(O)-NH-(CH₂)₃-, (HO₂C)(H₂N)CH-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₃-, piperazín-1-yl-C(O)-NH-(CH₂)₃-, HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-(CH₂)₃-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-feny-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-feny- alebo F₃C-(CH₂)₂-; n je 0,1 alebo 2; R⁴ je feny, het, cyklopropyl, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-, het-SO₂NH-, Br, N₃- alebo HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-; R⁵ je -CH₂-CH₃ alebo -CH₂-cyklopropyl; R⁶ je cyklopropyl, CH₃-CH₂- alebo *tert*-butyl; R⁷ je -NR⁸SO₂-het, -NR⁸SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný s R⁹, -CH₂SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný s R⁹, alebo -CH₂SO₂-het; R⁸ je -H alebo -CH₃; R⁹ je -CN, -F, -OH alebo -NO₂; pričom het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry; a zahrnujúci akúkoľvek bicyckickú skupinu, v ktorej ktorýkoľvek z uvedených heterocyklických kruhov je kondenzovaný na benzénový kruh alebo iný heterocyklus; voliteľne substituovaný s -CH₃, -CN, -OH, -C(O)OC₂H₅, -CF₃, -NH₂ alebo -C(O)-NH₂;

alebo ich príslušné farmaceuticky prijateľné soli; ako aj zlúčeniny všeobecného vzorca II a všeobecného vzorca III



(II)



(III)

kde R¹⁰ je H-, CH₃O- alebo CH₃O-[(CH₂)₂O]₃-; R¹¹ je cyklopropyl alebo -CH₂-CH(CH₃)₂; R¹² je -NR₁₄SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný s R¹⁵, -NR₁₄SO₂-het, -CH₂SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný s R¹⁵, alebo -CH₂SO₂-het; R¹³ je -H, -(CH₂)₂-CH₃, -CH₂-cyklopropyl alebo -CH₂-fenyl; R¹⁴ je -H alebo -CH₃; R¹⁵ je -CN, -F, -CH₃, -COOH alebo -OH; het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry; a zahrnujúci akúkoľvek bicyklickú skupinu, v ktorej ktorýkoľvek z uvedených heterocyklických kruhov je kondenzovaný na benzénový kruh alebo ďalší heterocyklus; voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej -CH₃, -CN, -C(O)OC₂H₅ alebo -OH; alebo ich príslušné farmaceuticky prijateľné soli.

Zistilo sa, že ťažkosti so v súčasnosti dostupnými pyranónovými inhibítormi proteáz na orálne podanie sú väčšinou spôsobené použitím etanolu a propylénglykolu v týchto prípravkoch. Ako bolo uvedené vyššie v súvislosti s doterajším stavom techniky, zatiaľ čo sa na tvorbu mikroemulzie zo zlúčenín pyranonónových inhibítorov proteáz odporúčalo použitie iných rozpúšťadiel, dlho sa za účelom dosiahnutia optimálneho zloženia do takýchto mikroemulzných prípravkov uprednostňovalo použitie etanolu a propylénglykolu. Zistilo sa, že hoci tieto rozpúšťadlá napomáhali pri dobrej tvorbe emulzií z pyranónových inhibítorov proteáz, prenikali do želatínových obalov obklopujúcich takéto mikroemulzné prípravky, čím spôsobovali zmeny v zložení prípravku a v rozpustnosti lieku a nepriaznivo ovplyvňovali štruktúrnú celistvosť kapsuly. Výsledkom toho bolo, že kapsuly sa pri izbovej teplote lepili, a preto bolo potrebné ich skladovať v chlade.

Teraz boli nájdené samoemulgovateľné formy prípravkov, v ktorých sa nevyžaduje použitie etanolu alebo propylénglykolu. Vďaka výbornej stabilite týchto foriem pri izbovej teplote sa dosiahlo výnimočné zdokonalenie farmaceutického prípravku s obsahom pyranónových inhibítorov proteáz na orálne podanie. Tým sa umožňuje pacientom berúcim pyranónové inhibítory proteáz rozšíriť svoje aktivity aj na miesta, ktoré sú mimo dosahu možností na potrebné chladenie lieku. Okrem toho tieto formy sa vyznačujú výrazne jednoznačnejším profilom biodostupnosti než v súčasnosti dostupné formy prípravkov, v ktorých sa používa značné množstvo etanolu alebo propylénglykolu.

Predmetom predloženého vynálezu je prípravok, ktorý v podstate neobsahuje väčšie množstvá etanolu alebo propylénglykolu (výhodne sú to množstvá menšie ako 0,5 %, výhodnejšie menšie ako 0,1 %, buď samostatne alebo v kombinácii), čo umožňuje výraznejšiu stabilitu prípravku s pyranónovými inhibítormi proteáz, a najmä sulfónamidových pyranónových inhibítorov proteáz, ako je napríklad tipranavir. V takýchto prípravkoch pyranónový inhibítor proteáz tvorí približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku, lipofilná fáza, výhodne zmes diglyceridov a monoglyceridov, tvorí približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku, povrchovo-aktívna látka tvorí približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku, polyetylénglykol s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600, tvorí približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku a jeden alebo viacero bázických amínov tvorí približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

Prekvapujúco sa zistilo, že v samoemulgovateľných mikroemulzných formách možno na rozpustenie pyranónových inhibítorov proteáz, a najmä sulfónamidových pyranónových inhibítorov proteáz, použiť polyetylénglykoly s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600 (výhodne približne 400), a to bez potreby použitia alkoholu alebo propylénglykolu, a že takéto polyméry neprenikajú do želatínových kapsúl a nemajú tak na ne nepriaznivý vplyv.

Na základe množstva dostupných alternatívnych možností prípravy pyranónových inhibítorov proteáz bez použitia alkoholu alebo propylénglykolu boli uskutočnené početné pokusy s mikroemulznou fázou s použitím rozličných kombinácií materiálov za účelom dosiahnutia funkčnej formy prípravku s klinicky výraznou biodostupnosťou. Po mnohých neúspešných pokusoch sa zistilo, že

niektoré polyetylénglykoly s vhodnou molekulovou hmotnosťou by mohli účinne nahradiť propylénglykol a/alebo etanol používaný v bežných formách pyranónových inhibítorov proteáz. Takáto náhrada je relatívne lacná a účinná, a navyše sa zistilo, že prekvapivo výrazne zlepšuje biodostupnosť a stabilitu.

V jednom z uskutočnení vynálezu sa opisuje farmaceutický prípravok v podstate bez alkoholu a propylénglykolu s obsahom pyranónovej zlúčeniny všeobecného vzorca I, II alebo III ako farmaceuticky aktívnej zložky, jednej alebo viacerých povrchovo-aktívnych látok a s polyetylénglykolom s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600. Farmaceutický prípravok výhodne obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, II alebo III v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku, a ďalej obsahuje bázičský amín v množstve približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku. Bázičským amínom je výhodne nižší alkylamín, výhodne vybraný zo skupiny pozostávajúcej z etanolamínu, dietanolamínu, trietanolamínu, etyléndiamínu, dimetylaminometanolu alebo tris(hydroxymetyl)aminometánu. Farmaceutický prípravok môže ďalej obsahovať zmes monoglyceridov a diglyceridov v množstve približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku, ktorá výhodne obsahuje Capmul MCM. Prípravok je účinný najmä s tipranavirom, zlúčeninou všeobecného vzorca IV. Ďalej je výhodné, ak je polyetylénglykol obsiahnutý v množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku. Najvýhodnejšie je, ak je to polyetylénglykol s priemernou molekulovou hmotnosťou približne 400. Výhodné je, ak je farmaceuticky prijateľná povrchovo-aktívna látka prítomná v množstve približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku, a ak je toto činidlo vybrané z nasledovnej skupiny: Polyoxyl 40 hydrogenovaný ricínový olej, Polyoxyl 35 ricínový olej, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-oleát, stearany polyoxyetylénu, poloxaméry alebo nasýtené polyglykolizované glyceridy. Výhodný Polyoxyl 35 hydrogenovaný ricínový olej je Cremophor EL alebo Cremophor EL-P.

V inom uskutočnení predloženého vynálezu sa opisuje farmaceutický prípravok v podstate bez alkoholu a propylénglykolu s obsahom tipranaviru (vzorec IV) v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku; lipofilná fáza tvorí približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku; polyetylénglykol s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600, sa nachádza v

množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku; farmaceuticky prijateľná povrchovo-aktívna látka, výhodne vybraná zo skupiny tvorenej polyoxylricínovým olejom, polyoxyetylénglyceroltriricínoleátom a nasýteným polyglykolyzovaným kaprylovým-kaprinovým glyceridom, tvorí približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku; a bázický amín, výhodne vybraný zo skupiny pozostávajúcej z nižšieho alkylamínu, bázickej aminokyseliny alebo cholíhydroxidu, tvorí približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku. Výhodná lipofilná fáza je tvorená zmesou monoglyceridov a diglyceridov so stredne dlhým reťazcom, ako je napríklad Capmul MCM.

V ďalšom uskutočnení predloženého vynálezu sa opisuje farmaceutický prípravok v podstate bez alkoholu a propylénglykolu s obsahom: tipranaviru (vzorec IV) v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku; lipofilnej fázy, výhodne vybranej zo skupiny Capmul MCM, Labrafil M-1944 CS, Miglyol-812 alebo ich kombinácií, v množstve približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku; polyetylén-glykol s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600, v množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku; a farmaceuticky prijateľná povrchovo-aktívna látka, výhodne vybraná zo skupiny tvorenej polyoxylricínovým olejom, polyoxyetylénglyceroltriricínoleátom a nasýteným polyglykolyzovaným kaprylovým-kaprinovým glyceridom, v množstve približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku. Uvedený prípravok ďalej výhodne obsahuje bázický amín, výhodne vybraný zo skupiny pozostávajúcej z nižšieho alkylamínu, bázickej aminokyseliny alebo cholíhydroxidu, v množstve približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

Predložený vynález prekonáva mnoho problémov súvisiacich s horšou stabilitou a vlastnosťami prípravkov na báze pyranónových inhibítorov proteáz. Predložený vynález poskytuje zdokonalené formy prípravkov na báze pyranónových inhibítorov proteáz, ktoré umožňujú výrazne lepšiu rozpustnosť a biodostupnosť takýchto inhibítorov proteáz na orálne dávkovanie.

Spôsob rozpustnosti je dôležitou charakteristikou akéhokoľvek prípravku na orálne podanie. Do úvahy však treba brať aj potrebu ekonomicky výhodných spôsobov výroby prípravku za účelom vytvorenia širokého rozsahu orálnej účinnosti s fyziologickou stabilitou. Okrem toho musia zložky akéhokoľvek prípravku spĺňať

podmienky nenáročnosti pri výrobe. Predložený vynález poskytuje ekonomickú výrobu a spracovanie fyziokemicky stabilných foriem pyranónových inhibítorov proteáz na orálne dávkovanie so zlepšenou biodostupnosťou.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I, II, III a IV uvedené v tejto prihláške sú opísané a nárokované v Medzinárodnej patentovej prihláške PCT/US95/05219 a možno ich pripraviť v súlade s postupmi opísanými v Medzinárodnej patentovej prihláške č. WO 95/30670, ktorej zistenia a výsledky sú v plnom znení citované v predloženej prihláške. Termínom "pyranónový inhibítor proteáz" sa rozumie akákoľvek zlúčenina určená všeobecným vzorcom I, II, III alebo IV, ktorá inhibuje retrovírusovú proteázu.

Samoemulgovateľným prípravkom podľa predloženého vynálezu je prípravok pozostávajúci z pyranónového inhibítora proteáz, lipofilnej fázy, hydrofilnej fázy výhodne s polyetylén glykolom, jednej alebo viacerých farmaceuticky prijateľných povrchovo-aktívnych látok a bázičného amínu v množstve približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku. "Samoemulgovateľným prípravkom" sa rozumie koncentrovaný prípravok schopný vytvoriť emulziu alebo mikroemulziu pri zmiešaní s dostatočným množstvom vody. Emulzia alebo mikroemulzia vytvorená podľa predloženého vynálezu je roztok s obsahom hydrofilnej fázy a lipofilnej fázy. Pre mikroemulzie je tiež charakteristická ich termodynamická stabilita a malá veľkosť kvapôčok, všeobecne nižšia ako 0,15 μm .

"Bázičným amínom" sa rozumie nižší alkylamín, napríklad etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, dimetylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)aminoetán alebo etyléndiamín; kvartérne amóniové zlúčeniny, ako sú napríklad cholíhydroxid; a bázičné aminokyseliny, ako sú napríklad arginín, lyzín alebo guanidín. Výhodnými nižšími alkylamínmi sú dimetylaminoetanol alebo tris(hydroxymetyl)aminometán.

Pod termínom "farmaceuticky prijateľná povrchovo-aktívna látka" sa rozumie neiónová povrchovo-aktívna látka zahrňujúca Polyoxyl 40 hydrogenovaný ricínový olej, predávaný napríklad pod označením Cremophor RH40; Polyoxyl 35 ricínový olej predávaný napríklad pod označením Cremophor EL alebo Cremophor EL-P (BASF Corp.); polysorbáty; Solutol HS-15; Tagat TO; Peglicol 6-oleát; polyoxy-etylénstearáty; nasýtené polyglykolizované kaprylové-kaprínové glyceridy predávané napríklad pod označením Labrasol (Gattefosse, Westwood NJ);

nasýtené polyglykolizované glyceridy; alebo poloxaméry, pričom všetky uvedené látky sú komerčne dostupné. Výhodnou povrchovo-aktívnou látkou je Cremophor EL.

"Lipofilné komponenty" alebo "lipofilné fázy" zahrňujú akékoľvek komponenty s vlastnosťami podobnými lipidom a vysokou rozpustnosťou v lipidoch, ako sú napríklad triglyceridy kyseliny kaprylovej-kaprínovej, predávané napríklad pod označením Captex 300 (Abitec, Columbus OH), produkty trans-esterifikácie palmojadrového oleja a PEG (alebo nenasýtené polyglykolizované glyceridy získané čiastočnou alkoholizáciou oleja z marhuľového semena zahrňujúce glyceridy a PEG estery) známe napríklad pod označením Labrafil M 1944 CS (Gattefosse, Westwood, NJ); mono- alebo diglyceridy kyseliny kaprylovej a kaprínovej s glycerolom, známe napríklad pod označením Capmul MCM (Abitec, Columbus OH); a frakcionovaný olej (ako je napríklad kokosový olej) obsahujúci kaprylové-kaprínové kyseliny s triglyceridmi, známe napríklad pod označením Miglyol 812.

Pod pojmom "monoglycerid" sa rozumie ester nasýtenej mastnej kyseliny s glycerolom štruktúrneho vzorca $\text{HOCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ alebo $\text{HOCH}_2\text{-CH(O}_2\text{CR)-CH}_2\text{OH}$, kde R je mono-nasýtená alebo di-nasýtená alkylová skupina s 8 až 10 atómami uhlíka. Termínom "diglycerid" sa rozumie ester nasýtenej mastnej kyseliny s glycerolom štruktúrneho vzorca $\text{HOCH}_2\text{-CH(O}_2\text{CR)-CH}_2\text{-(O}_2\text{CR)}$ alebo $(\text{RCO}_2)\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$, kde R je mono-nasýtená alebo di-nasýtená alkylová skupina s 8 až 10 atómami uhlíka. Zmes diglyceridu a monoglyceridu možno pripraviť zmiešaním konkrétneho monoglyceridu a diglyceridu vo vhodnom relatívnom pomere a/alebo čiastočnou hydrolýzou triglyceridu alebo trans-esterifikáciou triglyceridov, diglyceridov s glycerolom.

Polyetylénglykolom alebo PEG sa rozumie polymér všeobecného vzorca $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, kde m je priemerný počet oxyetylénových skupín. Číslo za PEG označuje priemernú molekulovú hmotnosť polyméru. PEG je okrem iných zdrojov komerčne dostupný od Union Carbide Corp.

Pri výhodnom uskutočnení predloženého vynálezu podľa prípravku všeobecného vzorca IV (tipranavir) sa získa samoemulgovateľný nosič na báze PEG s obsahom približne 10 až 40 % PEG 400 (výhodnejšie približne 15 až 30 % PEG 400), približne 20 až 60 % Cremophor EL (výhodnejšie približne 35 až 50 %

Cremophor EL), približne 5 až 35 % Capmul MCM (výhodnejšie približne 7 až 15 % Capmul MCM) a približne 0,1 až 10 % bázického amínu.

Zistilo sa, že bežné samoemulgovateľné prípravky s pyranónovými inhibítormi proteáz s obsahom propylénglykolu a/alebo alkoholu uskladnené určitý čas v mäkkých želatínových kapsulách sa vyznačujú pomalším a neúplnejším rozptýlením vo vodnom médiu a približne 40%-ným poklesom rozpustnosti v porovnaní s čerstvo pripravenými prípravkami. Zistilo sa tiež, že biodostupnosť takýchto liekov pre človeka je nižšia ako biodostupnosť roztoku rovnakého objemu podobného zloženia naplneného do želatínových kapsúl tesne pred podaním. Predpokladalo sa, že príčinou tohto javu je rozpúšťadlo v prípravku, ktoré preniká do kapsuly.

Prvé pokusy uskutočnené s cieľom zmeniť želatínové zloženie kapsuly za účelom zabránenia prenikania rozpúšťadiel z emulgovateľného prípravku do kapsuly neboli úspešné. Zisťovalo sa, či by propylénglykolové a alkoholové rozpúšťadlá používané v bežných prípravkoch mohli byť úplne alebo čiastočne nahradené inými rozpúšťadlami.

Boli zostrojené mikroemulzné fázové diagramy pre systémy pozostávajúce z rozličných lipofilných fáz, hydrofilných fáz a povrchovo-aktívnych látok. Po mnohých pokusoch sa zistilo, že mnohé pyranónové inhibítory proteáz, vrátane tipranaviru, sú rozpustné v polyetylénglykoloch v rámci určitej priemernej molekulovej hmotnosti, a že by nimi bolo možné nahradiť propylénglykol a etanol používaný v bežných mikroemulzných prípravkoch takýchto liekov.

V uvedenom opise podstaty predloženého vynálezu, ako aj jeho cieľov, charakteristík a výhod, sa pre lepšie pochopenie na základe nasledujúcich príkladov jeho uskutočnenia odvolávame aj na priložené obrázky.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 je fázový diagram mikroemulzie obsahujúcej Cremophor EL ako povrchovo-aktívnu látku, propylénglykol ako hydrofilnú fázu a Capmul MCM ako lipofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie.

Obrázok 2 je fázový diagram mikroemulzie obsahujúcej Cremophor EL ako povrchovo-aktívnu látku, PEG 400 ako hydrofilnú fázu a Capmul MCM ako lipofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie.

Obrázok 3 je fázový diagram mikroemulzie obsahujúcej Cremophor EL ako povrchovo-aktívnu látku, PEG 400 ako hydrofilnú fázu a Labrafil M-1944 CS ako lipofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie.

Obrázok 4 je fázový diagram mikroemulzie obsahujúcej Labrasol ako povrchovo-aktívnu látku, PEG 400 ako hydrofilnú fázu a Capmul MCM ako lipofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie.

Obrázok 5 je graf *in vitro* rozpustnosti tipranaviru z dvoch mikroemulzných prípravkov uvedených v Tabuľke 1 a Tabuľke 2.

Obrázok 6 je graf *in vitro* rozpustnosti tipranaviru zo samoemulgovateľného prípravku uvedeného v Tabuľke 2 v tlmivom roztoku s pH 6,8 uzatvoreného v kapsule z hydrofilného mäkkého gélu (SGC), po 3-mesačnom uskladnení, pri rôznej teplote a/alebo relatívnej vlhkosti.

Obrázok 7 je graf *in vitro* rozpustnosti tipranaviru zo samoemulgovateľnej formy uvedenej v Tabuľke 2 v tlmivom roztoku s pH 6,8 uzatvorenej v kapsule z lipofilného mäkkého gélu, po 3-mesačnom uskladnení, pri rozličných teplotách a/alebo relatívnej vlhkosti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Obrázok 1 je fázovým diagramom mikroemulzie obsahujúcej Cremophor EL ako povrchovo-aktívnu látku, Capmul MCM ako lipofilnú fázu a, ako je to v bežných prípravkoch z pyranónových inhibítorov proteáz, propylénglykol ako hydrofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie. Ako vidno, výsledkom takéhoto zloženia je mikroemulzia stabilná pri širokej škále koncentrácií každého komponentu. Keďže je však propylénglykol rozpustný v kapsule obklopujúcej prípravok, pozícia bodu označujúceho prípravok v diagrame sa môže časom výrazne zmeniť, keďže z emulzie uniká stále viac propylénglykolu. Následkom toho je, že rozpustnosť lieku v prípravku sa môže časom výrazne zmeniť.

Obrázok 2 je fázovým diagramom mikroemulzie obsahujúcej Cremophor EL ako povrchov aktívnu látku, Capmul MCM ako lipofilnú fázu a PEG-400 ako hydrofilnú fázu, opäť pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie. Fázový diagram s použitím PEG-400 (v porovnaní s propylénglykolom z Obrázku 1) možno označiť ako podobný diagramu na Obrázku 1.

Pokusy uskutočnené s cieľom odhalenia účinku lipofilnej fázy na fázovú stabilitu mikroemulzie z Obrázku 2 naznačujú, že je výhodnejšie, ak lipofilná fáza obsahuje zmes mono- a diglyceridov so stredne dlhým reťazcom, ako je to v prípade Capmul MCM. Obrázok 3 je fázovým diagramom mikroemulzie obsahujúcej Cremophor EL ako povrchov aktívnu látku, PEG-400 ako hydrofilnú fázu a Labrafil-M-1944 CS ako lipofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie. Labrafil-M-1944 je produktom trans-esterifikácie palmojadrového oleja a PEG, t.j. nenasýtených polyglykolizovaných glyceridov získaných čiastočnou alkoholizáciou oleja z marhuľového semena, zahrňujúcich glyceridy a PEG estery. Zistilo sa, že stabilita mikroemulzie pri širokom rozsahu koncentrácií komponentov je viac limitovaná ako v prípade mikroemulzného systému z Obrázku 2 s použitím Capmul MCM ako lipofilnej fázy. Capmul MCM je mono- a diglyceridovou zmesou kyseliny kaprylovej/kaprinovej s glycerolom.

Použitím Labrasolu ako povrchovo-aktívnej látky namiesto Cremophor EL sa zistilo mierne zlepšenie stability mikroemulzie z Obrázku 2. Obrázok 4 je fázovým diagramom mikroemulzie obsahujúcej Labrasol ako povrchovo-aktívnu látku, PEG-400 ako hydrofilnú fázu a Capmul MCM ako lipofilnú fázu, pri rozličných vzájomných pomeroch koncentrácie. Hoci s použitím Labrasol sa dosiahla zlepšená stabilita, jeho nevýhodou je, že zatiaľ ešte neboli z bezpečnostného hľadiska preskúmané účinky jeho dlhodobého pôsobenia pri orálnom dávkovaní na ľudský organizmus.

Obrázok 5 je grafom *in vitro* rozpustnosti tipranaviru z dvoch samo-emulgovateľných prípravkov uvedených v Tabuľke 1 a Tabuľke 2. Prípravok uvedený v Tabuľke 2 sa odlišuje od prípravku uvedeného v Tabuľke 1 tým, že namiesto alkoholu a propylénglykolu sa použil PEG 400.

Tabuľka 1

Komponent	Množstvo	% hmotn.
Tipranavir	250	25
Alkohol	100	10
Propylénglykol	73	7,3
Cremophor EL	455	45,5
Capmul MCM	75	7,5
Trometamín USP	15	1,5
Čistená voda USP	30	3,0
Propylgalát	2	0,2
Mäkká želatínová kapsula	-	-
Spolu	1000	100

Tabuľka 2

Komponent	Množstvo	% hmotn.
Tipranavir	250	25
PEG 400	173	17,3
Cremophor EL	455	45,5
Capmul MCM	75	7,5
Trometamín USP	15	1,5
Čistená voda USP	30	3,0
Propylgalát	2	0,2
Mäkká želatínová kapsula	-	-
Spolu	1000	100

Zistilo sa, že *in vitro* rozpustnosť prípravku podľa Tabuľky 2 (s použitím PEG 400 namiesto alkoholu a propylénglykolu ako hydrofilného rozpúšťadla podľa Tabuľky 1) je takmer rovnaká ako rozpustnosť prípravku podľa Tabuľky 1, ak sa takýto prípravok čerstvo naplní do mäkkých želatínových kapsúl. Na druhej strane *in vitro* rozpustnosť prípravku podľa Tabuľky 2 je oveľa lepšia čo sa týka času rozpustnosti v porovnaní s rozpustnosťou prípravku podľa Tabuľky 1, keď sa

prípravok podľa Tabuľky 1 mrazil v mäkkých želatínových kapsulách pri 4 °C po dobu 14 mesiacov.

Ukázalo sa, že samoemulgovateľný prípravok podľa Tabuľky 2 sa vyznačoval výnimočne dobrou stabilitou pri izbovej teplote, ako aj pri zmrazení, či už bol uskladnený v hydrofilných alebo lipofilných mäkkých gélových kapsulách uzatvorených v HDPE fľašiach utesnených indukciou.

Obrázok 6 je grafom *in vitro* rozpustnosti tipranaviru z prípravku uvedeného v Tabuľke 2 uzatvoreného v kapsule z hydrofilného mäkkého gélu a uskladneného v HDPE fľašiach utesnených indukciou, po rôznych dobách skladovania pri rôznej teplote a/alebo relatívnej vlhkosti. Všetky tri uvedené prípravky, t.j. prípravok skladovaný po dobu 3 mesiacov pri 5 °C, prípravok skladovaný pri izbovej teplote (25 °C) po dobu 3 mesiacov a prípravok skladovaný pri 30 °C po dobu 3 mesiacov pri 70 %-nej relatívnej vlhkosti, mali takmer rovnaké profily rozpustnosti.

Obrázok 7 je grafom *in vitro* rozpustnosti tipranaviru z prípravku uvedeného v Tabuľke 2 uzatvoreného v kapsule z lipofilného mäkkého gélu a uskladneného po rôznych dobách skladovania pri rôznej teplote a/alebo relatívnej vlhkosti. Výsledné profily rozpustnosti boli opäť takmer rovnaké ako to bolo v prípade prípravkov uzatvorených v kapsulách z hydrofilného mäkkého gélu. Prípravok podľa Tabuľky 2 uzatvorený v kapsulách z lipofilného mäkkého gélu sa vyznačoval pozoruhodnou stabilitou v profile rozpustnosti pri uskladnení v HDPE fľašiach utesnených indukciou po dobu 3 mesiacov pri 5 °C alebo 30 °C pri 70 %-nej relatívnej vlhkosti.

Príklad 1

Príprava SEDDS tipranavirového prípravku na báze PEG

Do miešacej nádoby sa dalo 455 mg Cremophor EL, 75 mg Capmul MCM a 173 mg PEG 400. Zmes sa miešala rýchlosťou 700 otáčok/min., pričom sa zároveň pridali 2 mg propylgalátu ako antioxidantu. Miešanie pokračovalo až do dosiahnutia číreho roztoku, potom sa pridalo 15 mh Tris (predtým rozpusteného vo vode v pomere 1 : 2). Rýchlosť miešania sa zvýšila na 1600 otáčok/min. a do roztoku sa pridala tipranavir. Keď sa tipranavir celkom rozpustil, miešanie sa zastavilo a z roztoku sa nechal uvoľniť plyn.

Príklad 2

Biodostupnosť samoemulgovateľného tipranavirového prípravku na báze PEG

Pri *in vivo* pokusoch na orálnu biodostupnosť sa použili samci jazvečikov. U psov sa porovnával tipranavirový prípravok na báze PEG podľa Tabuľky 2 s prípravkom s obsahom propylénglykolu/etanolu podľa Tabuľky 1 po uzatvorení do mäkkých želatínových kapsúl. Biodostupnosť oboch prípravkov bola štatisticky rovnaká.

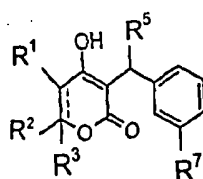
Ďalšie pokusy na stabilitu sa uskutočnili s použitím prípravku uvedeného v Tabuľke 2 v bežných mäkkých želatínových kapsulách. Oba pokusy ukázali, že prípravok podľa predloženého vynálezu obsahuje menej nežiadúcich nečistôt, a tak sa ukazuje byť stabilnejším ako prípravok podľa Tabuľky 1 v bežných mäkkých želatínových kapsulách. Mäkké želatínové kapsuly so samoemulgovateľným prípravkom podľa predloženého vynálezu sa navyše nelepili ani po 6 mesiacoch uskladnenia pri 30 °C a 70 %-nej relatívnej vlhkosti.

Hoci vynález bol opísaný na základe výhodných uskutočnení, odborníci v danej oblasti techniky istotne zistia, že v rámci uvedeného rozsahu vynálezu a v súlade s priloženými nárokmi je možné uskutočniť rôzne zmeny a/alebo modifikácie na dosiahnutie rovnakého cieľa. Všetky dokumenty sú v predloženej prihláške citované v plnom znení.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že neobsahuje v podstate žiaden alkohol ani propylénglykol, a pozostáva z:

(a) pyranónovej zlúčeniny všeobecného vzorca I ako farmaceuticky aktívnej zložky



(I)

kde

R^1 je H-; R^2 je C_3 - C_5 alkyl, fenyl- $(CH_2)_2$ -, het-SO₂NH- $(CH_2)_2$ -, cyklopropyl- $(CH_2)_2$ -, F-fenyl- $(CH_2)_2$ -, het-SO₂NH-fenyl- alebo F_3C - $(CH_2)_2$ -; alebo R^1 a R^2 spolu tvoria dvojité väzbu; R^3 je R^4 -(CH_2)_n-CH(R^5)-, H_3C -[O(CH_2)₂]₂-CH₂-, C_3 - C_5 alkyl, fenyl- $(CH_2)_2$ -, het-SO₂NH- $(CH_2)_2$ -, (HOCH₂)₃C-NH-C(O)-NH- $(CH_2)_3$ -, (HO₂C)(H₂N)CH- $(CH_2)_2$ -C(O)-NH- $(CH_2)_3$ -, piperazín-1-yl-C(O)-NH- $(CH_2)_3$ -, HO₃S(CH_2)₂-N(CH₃)-C(O)- $(CH_2)_6$ -C(O)-NH- $(CH_2)_3$ -, cyklopropyl- $(CH_2)_2$ -, F-fenyl- $(CH_2)_2$ -, het-SO₂NH-fenyl- alebo F_3C - $(CH_2)_2$ -; n je 0,1 alebo 2; R^4 je fenyl, het, cyklopropyl, H_3C -[O(CH_2)₂]₂-, het-SO₂NH-, Br, N₃- alebo HO₃S(CH_2)₂-N(CH₃)-C(O)- $(CH_2)_6$ -C(O)-NH-; R^5 je -CH₂-CH₃ alebo -CH₂-cyklopropyl; R^6 je cyklopropyl, CH₃-CH₂- alebo *tert*-butyl; R^7 je -NR⁸SO₂-het, -NR⁸SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný s R^9 , -CH₂SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný s R^9 , alebo -CH₂SO₂-het; R^8 je -H alebo -CH₃; R^9 je -CN, -F, -OH alebo -NO₂; pričom het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry; a zahrnujúci akúkoľvek bicyckickú skupinu, v ktorej ktorýkoľvek z uvedených heterocyklických kruhov je kondenzovaný na benzénový kruh alebo ďalší heterocyklus; voliteľne substituovaný s -CH₃, -CN, -OH, -C(O)OC₂H₅, -CF₃, -NH₂ alebo -C(O)-NH₂;

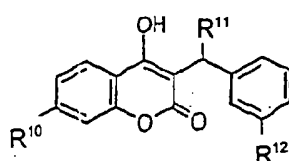
alebo ich príslušné farmaceuticky prijateľné soli;

(b) jednej alebo viacerých farmaceuticky prijateľných povrchovo-aktívnych látok;

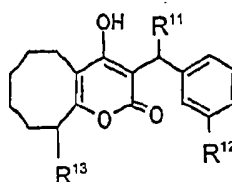
(c) polyetylénglykolového rozpúšťadla s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600.

2. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že neobsahuje v podstate žiaden alkohol ani propylénglykol, a pozostáva z:

(a) pyranónovej zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo III ako farmaceuticky aktívnej zložky



(II)



(III)

kde R^{10} je H-, CH_3O - alebo $CH_3O-[(CH_2)_2O]_3-$; R^{11} je cyklopropyl alebo $-CH_2-CH(CH_3)_2$; R^{12} je $-NR_{14}SO_2$ -fenyl, voliteľne substituovaný s R^{15} , $-NR_{14}SO_2$ -het, $-CH_2SO_2$ -fenyl, voliteľne substituovaný s R^{15} , alebo $-CH_2SO_2$ -het; R^{13} je H-, $-(CH_2)_2-CH_3$, $-CH_2$ -cyklopropyl alebo $-CH_2$ -fenyl; R^{14} je H alebo $-CH_3$; R^{15} je $-CN$, $-F$, $-CH_3$, $-COOH$ alebo $-OH$; het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny pozostávajúcej z dusíka, kyslíka a síry; a zahrnujúci akúkoľvek bicyklickú skupinu, v ktorej ktorýkoľvek z uvedených heterocyklických kruhov je kondenzovaný na benzénový kruh alebo ďalší heterocyklus; voliteľne substituovaný jedným alebo dvoma substituentami vybranými zo skupiny zahrnujúcej $-CH_3$, $-CN$, $-C(O)OC_2H_5$ alebo $-OH$; alebo ich príslušné farmaceuticky prijateľné soli.

3. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca I je prítomná v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku.

4. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca II je prítomná v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku.

5. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca III je prítomná v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku.

6. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje bázičný amín v množstve približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

7. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje bázičný amín v množstve približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

8. Farmaceutický prípravok podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že bázičným amínom je nižší alkylamín, bázičná aminokyselina alebo cholínhydroxid.

9. Farmaceutický prípravok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že bázičným amínom je nižší alkylamín, bázičná aminokyselina alebo cholínhydroxid.

10. Farmaceutický prípravok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nižší alkylamín je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z etanolamínu, dietanolamínu, trietanolamínu, etyléndiamínu, dimetylaminoetanolu alebo tris-(hydroxymetyl)aminometánu.

11. Farmaceutický prípravok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nižší alkylamín je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z etanolamínu, dietanolamínu, trietanolamínu, etyléndiamínu, dimetylaminoetanolu alebo tris-(hydroxymetyl)aminometánu.

12. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zmes diglyceridov a monoglyceridov v množstve približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku.

13. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zmes diglyceridov a monoglyceridov v množstve približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku.

14. Farmaceutický prípravok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že diglyceridy a monoglyceridy majú stredne dlhý reťazec.

15. Farmaceutický prípravok podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že diglyceridy a monoglyceridy majú stredne dlhý reťazec.

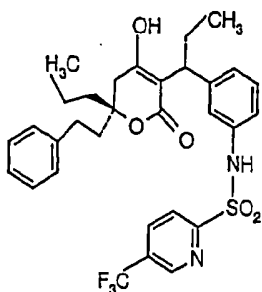
16. Farmaceutický prípravok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zmesou diglyceridov a monoglyceridov je Capmul MCM.

17. Farmaceutický prípravok podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zmesou diglyceridov a monoglyceridov je Capmul MCM.

18. Farmaceutický prípravok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že diglyceridmi a monoglyceridmi sú estery mono- alebo di- nasýtených mastných kyselín s glycerolom s dĺžkou reťazca 8 až 10 atómov uhlíka.

19. Farmaceutický prípravok podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že diglyceridmi a monoglyceridmi sú estery mono- alebo di- nasýtených mastných kyselín s glycerolom s dĺžkou reťazca 8 až 10 atómov uhlíka.

20. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pyranónovou zlúčeninou všeobecného vzorca I je zlúčenina všeobecného vzorca IV



(IV)

21. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že polyetylén glykol je prítomný v množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku.

22. Farmaceutický prípravok podľa nároku 21, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že polyetylén glykol má priemernú molekulovú hmotnosť približne 400.

23. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že polyetylén glykol je prítomný v množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku.

24. Farmaceutický prípravok podľa nároku 23, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že polyetylén glykol má priemernú molekulovú hmotnosť približne 400.

25. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo-aktívna látka tvorí približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku.

26. Farmaceutický prípravok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo-aktívna látka tvorí približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku.

27. Farmaceutický prípravok podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo-aktívnou látkou je Polyoxyl 40 hydrogenovaný ricínový olej,

Polyoxyl 35 ricínový olej, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-oleát, polyoxyetyléntearát, poloxaméry, polysorbáty alebo nasýtené polyglykolizované glyceridy.

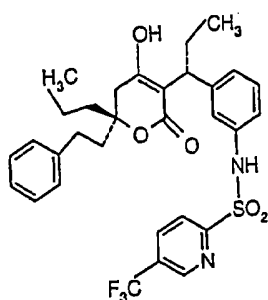
28. Farmaceutický prípravok podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povrchovo-aktívnou látkou je Polyoxyl 40 hydrogenovaný ricínový olej, Polyoxyl 35 ricínový olej, Solutol HS-15, Tagat TO, Peglicol 6-oleát, polyoxyetyléntearát, poloxaméry, polysorbáty alebo nasýtené polyglykolizované glyceridy.

29. Farmaceutický prípravok podľa nároku 27, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Polyoxyl 35 hydrogenovaným ricínovým olejom je Cremophor EL alebo Cremophor EL-P.

30. Farmaceutický prípravok podľa nároku 28, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Polyoxyl 35 hydrogenovaným ricínovým olejom je Cremophor EL alebo Cremophor EL-P.

31. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že neobsahuje v podstate žiaden alkohol ani propylénglykol, a pozostáva z:

(a) pyranónovej zlúčeniny všeobecného vzorca IV



(IV)

v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku;

(b) lipofilnej fázy tvoriacej približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku;

(c) polyetylénglykolu s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600, v množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku;

(d) povrchovo-aktívnu látku, vybranú zo skupiny tvorenej polyoxylovým ricínovým olejom, polyoxyetylénglyceroltriricínoleátom a nasýteným polyglykolizovaným

kaprylovým-kaprínovým glyceridom, v množstve približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku;

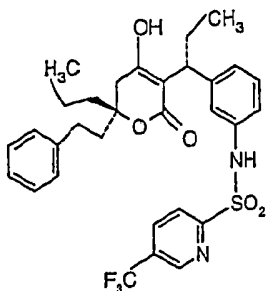
(e) bázičného amínu, vybraného zo skupiny tvorenej nižším alkylamínom, bázičnou aminokyselinou a cholinhydroxidom, pričom uvedený bázičký amín tvorí približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

32. Farmaceutický prípravok podľa nároku 31, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lipofilnú fázu tvorí zmes diglyceridov a monoglyceridov.

33. Farmaceutický prípravok podľa nároku 31, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lipofilnú fázu tvorí zmes diglyceridov a monoglyceridov so stredne dlhým reťazcom.

34. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že neobsahuje v podstate žiaden alkohol ani propylénglykol, a pozostáva z:

(a) pyranónovej zlúčeniny všeobecného vzorca IV



(IV)

v množstve približne 1 až 40 % hmotn. celého prípravku;

(b) lipofilnej fázy, vybranej zo skupiny tvorenej Capmul MCM, Labrafil M-1944 CS, Myglol-812 alebo ich kombináciou, pričom uvedená lipofilná fáza tvorí približne 5 až 35 % hmotn. celého prípravku;

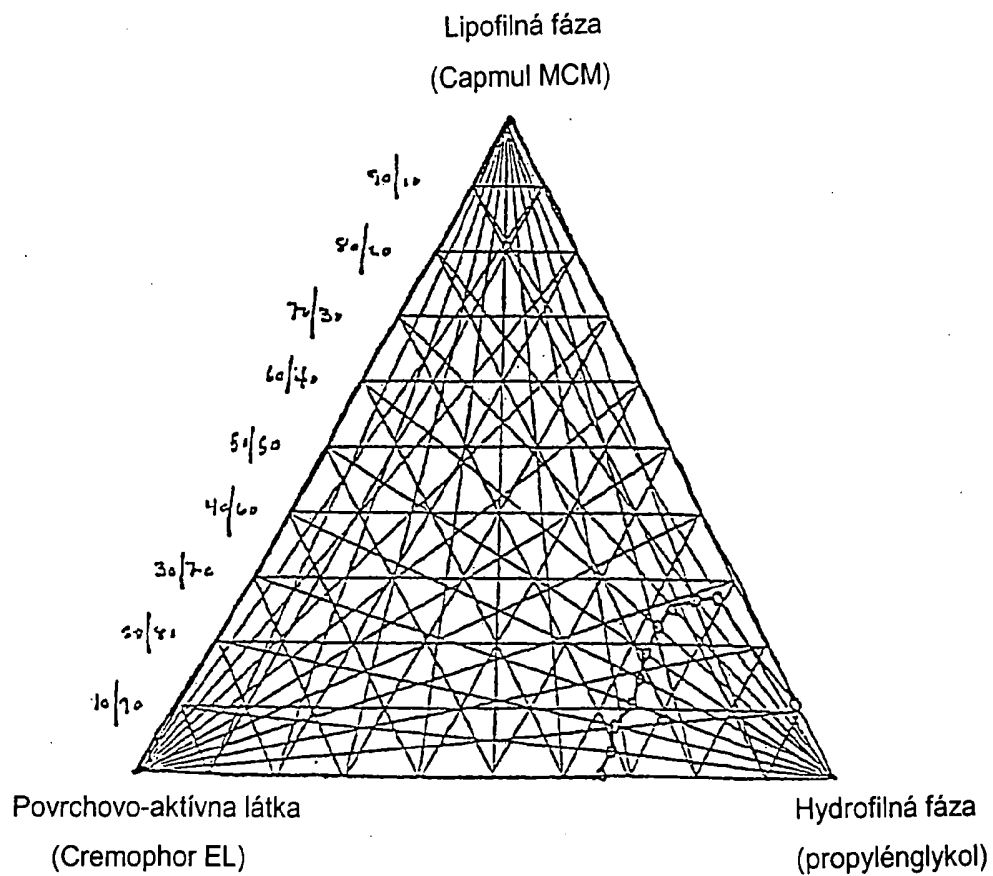
(c) polyetylén glykolu s priemernou molekulovou hmotnosťou vyššou ako 300, ale nižšou ako 600, v množstve približne 10 až 40 % hmotn. celého prípravku;

(d) povrchovo-aktívnu látku, vybranú zo skupiny tvorenej polyoxylovým ricínovým olejom, polyoxyetylén glyceroltrícínoleátom alebo nasýteným polyglykolyzovaným kaprylovým-kaprínovým glyceridom, v množstve približne 20 až 60 % hmotn. celého prípravku;

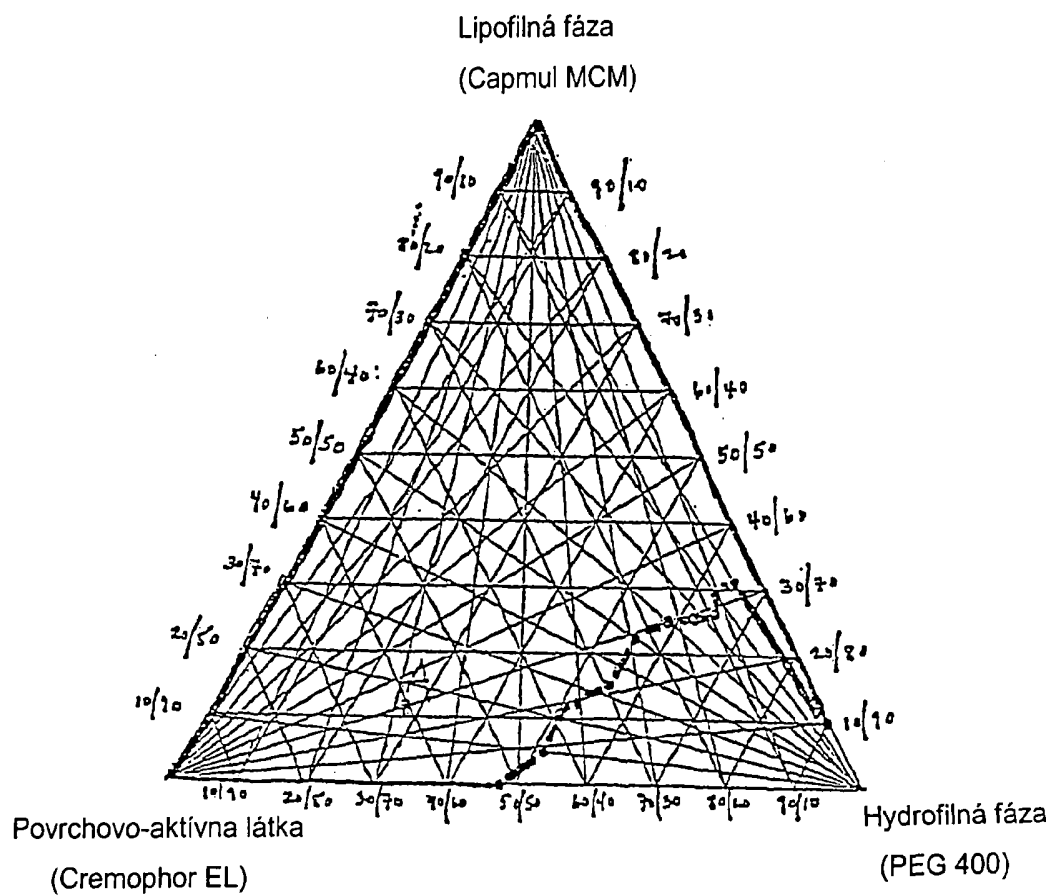
35. Farmaceutický prípravok podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje bázičný amín, vybraný zo skupiny tvorenej nižším alkyl-aminom, bázičnou aminokyselinou a cholinhydroxidom, pričom uvedený bázičný amín tvorí približne 0,1 až 10 % hmotn. celého prípravku.

36. Farmaceutický prípravok podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme tekutiny, ktorú možno uzatvoriť do mäkkých elastických kapsúl.

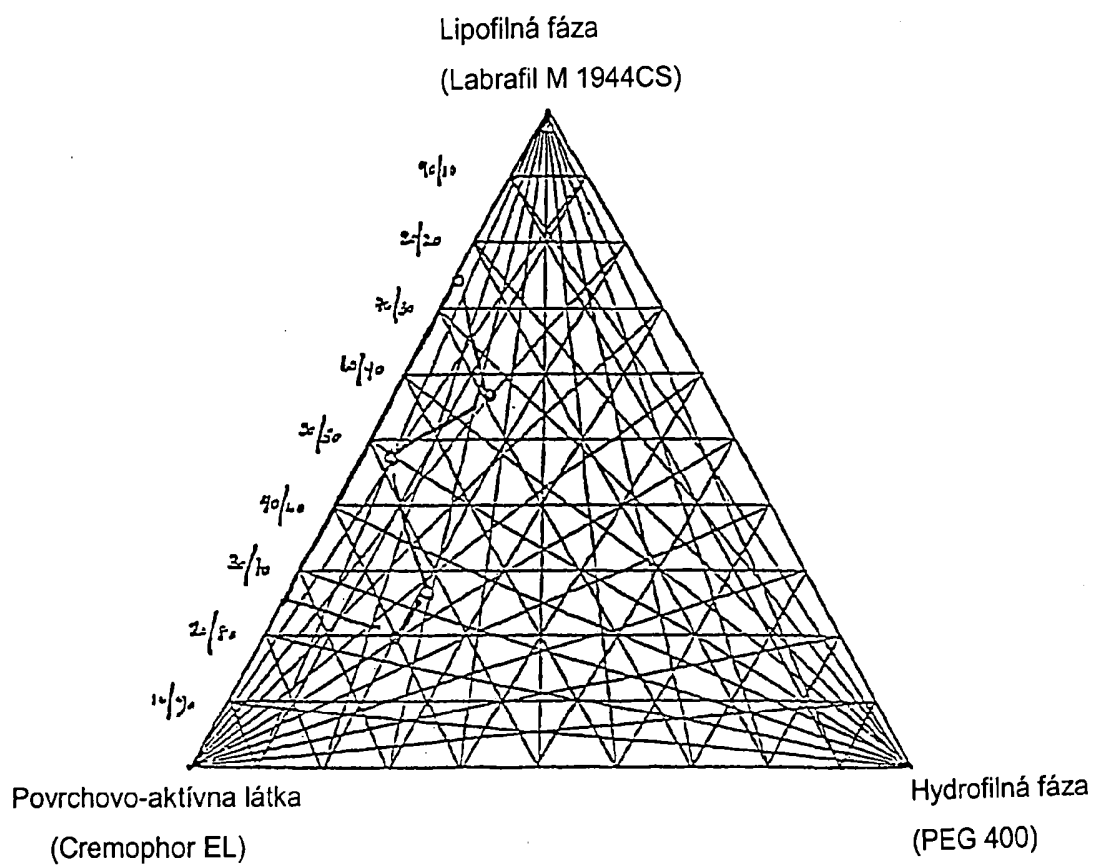
37. Farmaceutický prípravok podľa nároku 34, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme tekutiny, ktorú možno uzatvoriť do kapsúl z tvrdej želatíny alebo do neželatinových kapsúl.



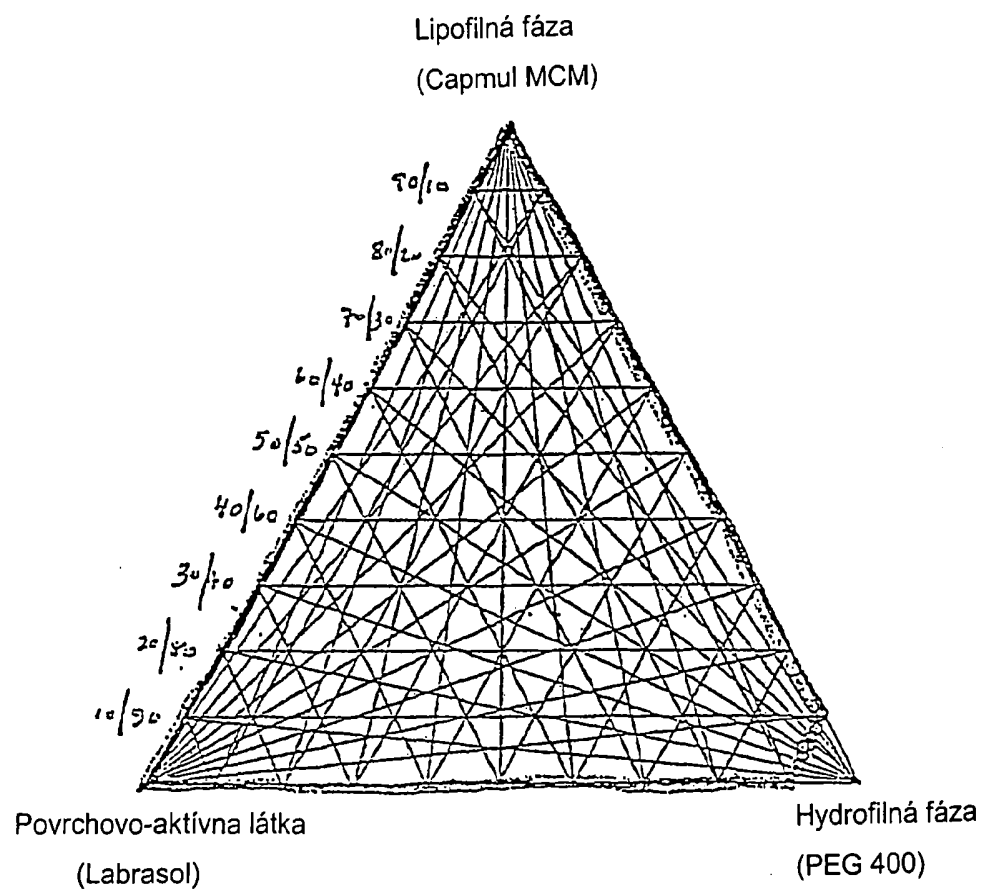
Obr. 1



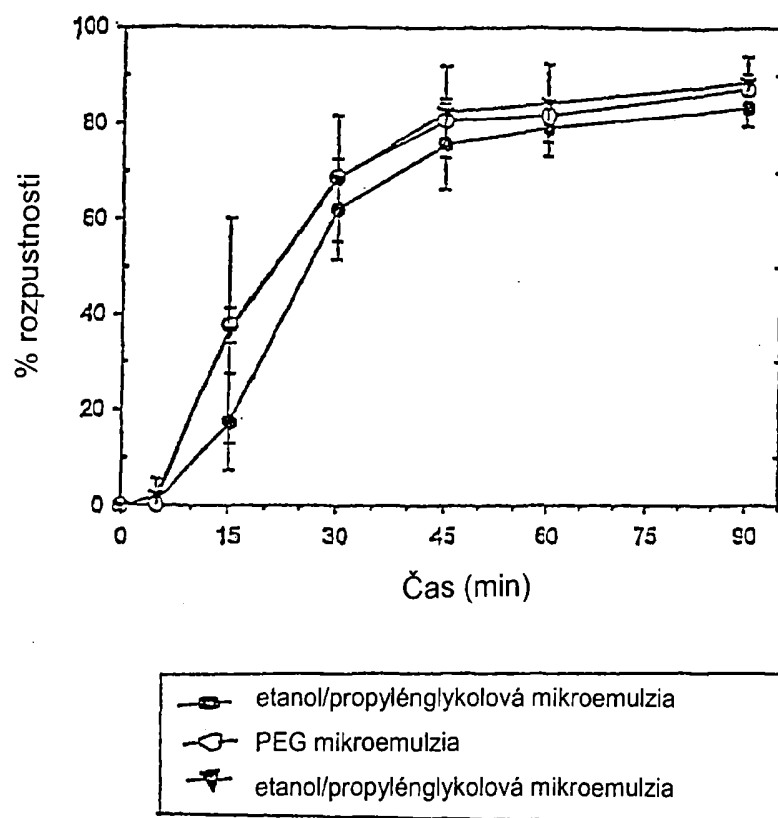
Obr. 2



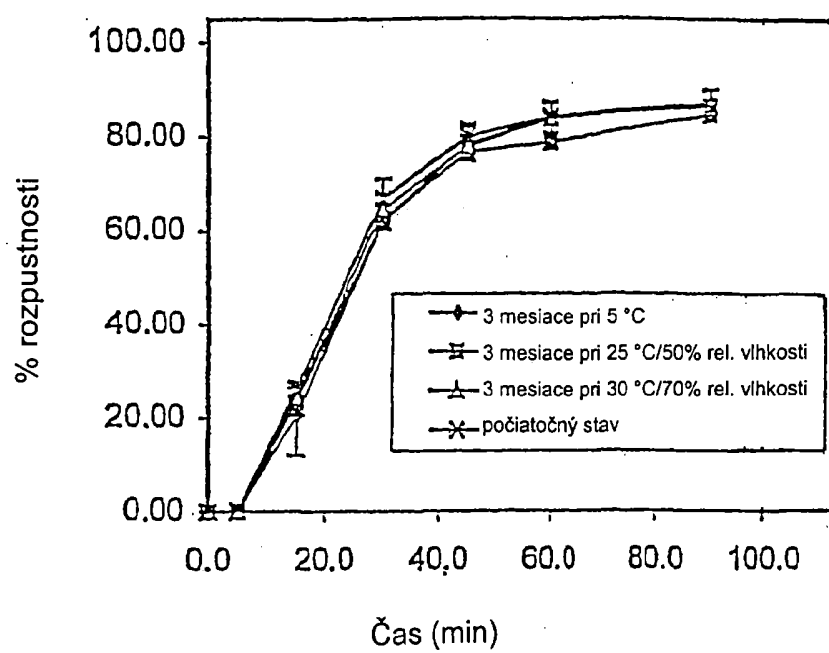
Obr. 3



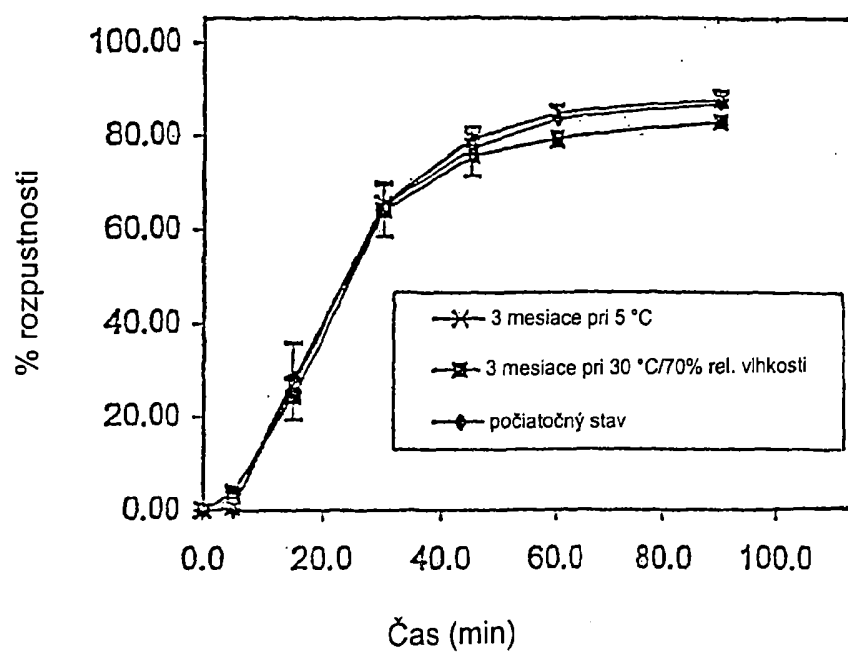
Obr. 4.



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 7