



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337917

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053817	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.01.13 PCT/US2004/000832
(22)	Inng.dag	2005.08.12	(85)	Videreføringsdag	2005.08.12
(24)	Løpedag	2004.01.13	(30)	Prioritet	2003.01.14, US, 440246 2003.01.14, US, 440308
(41)	Alm.tilgj	2005.10.13			
(45)	Meddelt	2016.07.11			
(73)	Innehaver	Gilead Sciences Inc, 333 Lakeside Drive, US-CA94404 FOSTER CITY, USA Terrence C Dahl, 1646 Kennewick Drive, US-CA94087 SUNNYVALE, USA Mark M Menning, 2520 Lake Street, US-CA94121 SAN FRANCISCO, USA Reza Oliyai, 1262 Crestview Drive, US-CA94070 SAN CARLOS, USA Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Kjemisk stabil fast dose kombinasjon omfattende tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin, og anvendelse derav til fremstillingen av et medikament for behandling av en HIV-infeksjon.			
(56)	Anførte publikasjoner	RISTIG MARIA B ET AL: "Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed." JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, vol. 186, no. 12, 15 December 2002 (2002-12-15), pages 1844-1847 BIOWORLD Today, (5 desember 2002) Volum 13, nummer 233 FUNG HORATIO B ET AL: "Tenofovir disoproxil fumarate: A nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection." CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 24, no. 10, October 2002 (2002-10), pages 1515-1548 RICHMAN D D: "Antiretroviral activity of emtricitabine, a potent nucleoside reverse transcriptase inhibitor." ANTIVIRAL THERAPY. JUN 2001, vol. 6, no. 2, June 2001 (2001-06), pages 83-88 BARTLETT J A ET AL.: Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. J AIDS 2001, vol. 15 (11), side 1369-1377			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører terapeutiske kombinasjoner av [2(6-aminopurin-9-yl)-1-metyletoksymetyllfosfonsyrediisopropoksykarbonyloksymetylester (tenofovir-disoproxil-fumarat, Viread) og (2R,5S,cis)-4-amino-5-fluor-i-(2-hydroksymety1-1,3oksatiolan-S-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on (emtricitabin, Emtriva), (-)-cis-FTC og deres fysiologisk funksjonelle derivater. Kombinasjonene kan være anvendbare ved behandlingen av HIV-infeksjoner, inkludert infeksjoner med HIVmutanter som bærer resistens overfor nukleosid- og/eller ikke-nukleosid-inhibitorer. Den foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske preparater og formuleringer av kombinasjonene av tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin og deres fysiologisk funksjonelle derivater, samt terapeutiske fremgangsmåter for anvendelse av disse preparatene og formuleringene.

Oppfinnelsens område

Oppfinnelsen vedrører generelt kombinasjoner av forbindelser med antiviral aktivitet, og nærmere bestemt med anti-HIV-egenskaper. Den vedrører særlig kjemisk stabile kombinasjoner av strukturelt forskjellige antivirale midler.

5

Oppfinnelsens bakgrunn

Infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) og beslektede sykdommer er et stort folkehelseproblem over hele verden. Humant immunsviktvirus av type 1 (HIV-1) koder for minst tre enzymer som er nødvendige for virusreplikasjon: reverstranskriptase (RT),
 10 protease (Prt) og integrase (Int). Selv om legemidler rettet mot reverstranskriptase og protease har utstrakt bruk og har vist effektivitet, særlig når de anvendes i kombinasjon, har toksisitet og utvikling av resistente stammer begrenset deres nytte (Palella et al., N. Engl. J. Med. (1998), 338:853-860; Richman, D.D., Nature (2001), 410:995-1001). Protease (Prt) fra humant immunsviktvirus av type 1 (HIV-1) er av avgjørende betydning
 15 for virusreplikasjon og er et effektivt mål for godkjente antivirale legemidler. HIV-Prt spalter de virale Gag- og Gag-Pol-polyproteiner slik at det fremstilles virale strukturproteiner (p17, p24, p7 og p6) og de tre virale enzymene. Kombinasjonsterapi med RT-inhibitorer har vist seg å være svært effektiv når det gjelder å undertrykke virusreplikasjon til ukvantifiserbare nivåer i et langvarig tidsrom. Kombinasjonsterapi med RT- og Prt-inhibitorer (PI) har
 20 dessuten vist synergistiske effekter når det gjelder å undertrykke HIV-replikasjon. For tiden mislykkes dessverre en høy prosentandel, vanligvis 30-50 % av pasienter, ved kombinasjonsterapi på grunn av utviklingen av legemiddelresistens, ikke-forlikelighet med kompliserte doseringsregimer, farmakokinetiske interaksjoner, toksisitet og mangel på styrke. Det er derfor et behov for nye HIV-1-inhibitorer som er aktive mot mutant-HIV-stammer, som
 25 har distinkte resistensprofiler, færre bivirkninger, mindre kompliserte doseringsplaner og som er oralt aktive. Det er særlig et behov for et mindre byrdefullt doseringsregime, slik som én gang daglig oral dosering, optimalt med så få piller som mulig.

Anvendelsen av kombinasjoner av forbindelser kan gi en ekvivalent antiviral effekt med redusert toksisitet, eller en økning i legemiddeleffektivitet. Lavere totale
 30 legemiddeldoser kan redusere hyppigheten av fremkomsten av legemiddelresistente varianter av HIV. Mange forskjellige metoder er blitt brukt for å undersøke effektene av kombinasjoner av forbindelser som virker sammen i forskjellige prøvesystemer (Furman, WO 02/068058). Lavere doser forutsier bedre pasientetterlevelse når pillebyrden avtar, doseringsplaner forenkles og eventuelt dersom synergier mellom forbindelser oppstår
 35 (Loveday, C., "Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance" (2001, JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 26:S10-S24). AZT (zidovudin, 3'-azido, 3'-deoksy-tymidin) oppviser synergistisk antiviral aktivitet *in vitro* i kombinasjon med midler som virker i andre HIV-1-replikasjonstrinn enn reverstranskripsjon, inkludert rekombinant oppløselig CD4-castanospermin og rekombinant interferon- α . Det må imidlertid legges

merke til at kombinasjoner av forbindelser kan gi opphav til forøkt cytotoksisitet. For eksempel har AZT og rekombinant interferon- α en forøkt cytotoksisk effekt på normale humane benmargsførløperceller.

Kjemisk stabilitet av kombinasjoner av antivirale midler er et viktig aspekt ved samformuleringssuksess, og den foreliggende oppfinnelse gir eksempler på slike kombinasjoner.

Ristic et al., J. Infect. Dis., vol. 186, no. 12, 2002, side 1844-1847, beskriver kombinasjoner av *tenofovir-disoproxil-fumarat (TDF)* og *emtricitabin (FTC)* for behandling av HBV i pasienter med samtidig HIV-infeksjon

BioWorld Today, Volum 13, nr. 233, 2002, omtaler en planlagt utvikling av et nytt farmasøytisk preparat bestående av TDF ("Viread") og FTC ("Coviracil").

Fung et al., Clinical Therapeutics, vol. 24, nr. 10, 2002, side 1515-1548 beskriver TDF og dens egenskaper ved behandling av HIV-infeksjon. I tillegg beskrives kombinasjonsterapi med TDF og et antall ytterligere anti-HIV-medikamenter, som eksempelvis lamivudin (3TC).

Richmann, Antiviral Therapy, vol. 6, nr. 2, 2001, side 83-88 beskriver kombinasjoner av FTC med andre NRTIer, som eksempelvis zidovudin og stavudin, som gir synergistiske effekter.

Bartlett et al., AIDS, vol. 15, nr. 11, 2001, side 1369-1377 beskriver trippelkombinasjonsterapi der to NRTI kombineres med en PI, NNRTI eller en tredje NRTI er velkjente løsninger ved HIV-terapi.

Det er et behov for nye kombinasjoner av oralt aktive legemidler til behandlingen av pasienter som er infisert med bestemte virus, f.eks. HIV, som gir forøkt terapeutisk sikkerhet og effektivitet, gir lavere resistens og forutsier høyere pasientetterlevelse.

Oppsummering av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer kombinasjoner av antivirale forbindelser, særlig preparater og fremgangsmåter for inhibering av HIV. I et eksempelvis aspekt omfatter oppfinnelsen et preparat som omfatter tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin som har anti-HIV-aktivitet. Preparatet av tenofovir DF og emtricitabin er både kjemisk stabilt og enten synergistisk og/eller reduserer bivirkningene av ett av eller både tenofovir DF og emtricitabin. Forøkt pasientetterlevelse er sannsynlig på bakgrunn av den lavere pillebyrde og forenklete doseringsplan.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører terapeutiske kombinasjoner av [2-(6-aminopurin-9-yl)-1-metyletoksymetyl]fosfonsyre-diisopropoksykarbonyloksymetylester-fumarat (tenofovir-disoproxil-fumarat, tenofovir DF, TDF, Viread) og (2*R*,5*S*,*cis*)-4-amino-5-fluor-1-(2-hydroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-on (emtricitabin, Emtriva), (-)-*cis*-FTC og deres anvendelse ved behandlingen av HIV-infeksjoner, inkludert infeksjoner

med HIV-mutanter som bærer resistens overfor nukleosid- og/eller ikke-nukleosid-inhibitorer.

Et annet aspekt ved oppfinnelsen er en enhetsdoseringsform av den kjemisk stabile fast dose kombinasjonen som omfatter tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin.

5 Enhetsdoseringsformen er uventet kjemisk stabil på bakgrunn av egenskapene til de strukturelt forskjellige komponentene.

Foreliggende oppfinnelse gjelder en kjemisk stabil fast dose kombinasjon som omfatter 300 mg tenofovir-disoproxil-fumarat og 200 mg emtricitabin i form av en filmbelagt tablett, kjennetegnet ved at kombinasjonen viser mindre enn eller lik 5 %
10 nedbrytning av tenofovir-disoproxil-fumarat eller emtricitabin etter 6 måneder ved 40 °C/75 % relativ fuktighet, når pakket og lagret med silikageltørkemiddel ved 40 °C/75 % relativ fuktighet.

Et annet aspekt ved oppfinnelsen er rettet mot kjemisk stabile antivirale kombinasjonspreparater som omfatter tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin. Ved et
15 ytterligere aspekt ved oppfinnelsen omfatter de kjemisk stabile kombinasjoner av tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin videre et tredje antiviralt middel. I denne trekomponentblandingen dras det fordel av den unike kjemiske stabilitet til tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin for å muliggjøre kombinasjonen med det tredje antivirale middel. Særlig anvendbare tredje midler omfatter, som eksempel og ikke begrensning, dem ifølge tabell A.
20 Den tredje komponenten er fortrinnsvis et middel godkjent for antiviral bruk hos mennesker, nærmere bestemt er den en NNRTI eller en proteaseinhibitor (PI), enda mer foretrukket er den en NNRTI. Ved en særlig foretrukket utførelsesform er oppfinnelsen rettet mot en kombinasjon av den kjemisk stabile blanding av tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin sammen med efavirenz.

25 Ved et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt anvendelse av en kombinasjon ifølge den foreliggende oppfinnelse til fremstilling av et medikament for behandling av symptomer eller effekter av en HIV-infeksjon.

Nærmere beskrivelse av oppfinnelsen

30

Definisjoner

Med mindre annet er angitt, er de følgende ord og uttrykk, slik de her er brukt, ment å ha de følgende betydninger.

Når det anvendes handelsnavn her, mener søkerne uavhengig å inkludere
35 handelsnavnproduktet og den eller de aktive farmasøytiske bestanddel(ene) i handelsnavnproduktet.

Uttrykket "kjemisk stabilitet" betyr at de to primære antivirale midlene i kombinasjon er i det vesentlige stabile overfor kjemisk nedbrytning. Fortrinnsvis er de tilstrekkelig stabile i fysisk kombinasjon til å muliggjør kommersielt anvendbar lagringstid

for kombinasjonsproduktet. Vanligvis betyr "kjemisk stabil" at en første bestanddel i blandingen ikke virker til å bryte ned den andre bestanddelen når de to bringes i fysisk kombinasjon for å danne en farmasøytisk doseringsform. Mer vanlig betyr "kjemisk stabil" at surheten til en første bestanddel ikke katalyserer eller på annen måte akselererer syredekompeneringen av en andre bestanddel. Som eksempel og ikke begrensning betyr i ett aspekt av oppfinnelsen "kjemisk stabil" at tenofovir-disoproxil-fumarat ikke nedbrytes i vesentlig grad ved hjelp av surheten til emtricitabin. "I vesentlig grad" i denne sammenheng betyr minst ca. mindre enn 10 %, fortrinnsvis mindre enn 1 %, mer foretrukket mindre enn 0,1 %, enda mer foretrukket mindre enn 0,01 %, syrenedbrytning av tenofovir-disoproxil-fumarat i løpet av en 24 timers periode når produktene er i en farmasøytisk doseringsform.

Uttrykkene "synergi" og "synergistisk" betyr at effekten oppnådd med forbindelsene som anvendes sammen, er større enn summen av effektene som fås ved å anvende forbindelsene hver for seg, det vil si mer enn det som ville forutsis basert på de to aktive bestanddelene administrert hver for seg. En synergistisk effekt kan oppnås når forbindelsene er: (1) samformulert og administrert eller avlevert samtidig i en kombinert formulering; (2) avlevert ved alternering eller parallelt som separate formuleringer; eller (3) ved hjelp av et annet regime. Når de avleveres i alternerende terapi, kan en synergistisk effekt oppnås når forbindelsene administreres eller avleveres sekvensvis, f.eks. i separate tabletter, piller eller kapsler, eller ved hjelp av forskjellige injeksjoner i separate sprøyter. Under alternerende terapi administreres generelt en effektiv dosering av hver bestanddel sekvensvis, det vil si serievis, mens i kombinasjonsterapi administreres effektive doseringer av to eller flere aktive bestanddeler sammen. En synergistisk antiviral effekt betegner en antiviral effekt som er større enn de forutsagte, rent additive effekter av de enkelte forbindelser i kombinasjonen.

"Biotilgjengelighet" er den graden som det farmasøytisk aktive middel blir tilgjengelig i for målvevet eller midlets innføring i kroppen. Økning av biotilgjengeligheten av et farmasøytisk aktivt middel kan gi en mer virkningsfull og effektiv behandling for pasienter ettersom, for en bestemt dose, mer av det farmasøytisk aktive middel vil bli tilgjengelig i målvevssetene.

Forbindelsene i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan henvises til som "aktive bestanddeler" eller "farmasøytisk aktive midler".

Stereokjemiske definisjoner og konvensjoner som er brukt generelt her, følger S.P. Parker, red., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York; og Eliel, E. og Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New York. Mange organiske forbindelser foreligger i optisk aktive former, det vil si de har evnen til å rotere planet i planpolarisert lys. Ved beskrivelse av en optisk aktiv forbindelse brukes forstavelene D og L eller R og S for å betegne den absolutte konfigurasjon til molekylet rundt dets kirale senter eller sentre. Forstavelene d

og l eller (+) og (-) anvendes for å angi rotasjonstegnet til planpolarisert lys ved hjelp av forbindelsen, idet (-) eller l betyr at forbindelsen er levorotatorisk. En forbindelse med forstavelsen (+) eller d er dekstrorotatorisk. For en bestemt kjemisk struktur er disse forbindelsene, kalt stereoisomerer, identiske, bortsett fra at de er speilbilder av hverandre.

En bestemt stereoisomer henvises også til som en enantiomer, og en blanding av slike isomerer kalles ofte en enantiomer blanding. En 50:50-blanding av enantiomerer henvises til som en racemisk blanding eller et racemat. Uttrykkene "racemisk blanding" og "racemat" henviser til en ekvimolar blanding av to enantiomere arter, som er uten optisk aktivitet.

Uttrykket "kiral" henviser til molekyler som har evnen til ikke å kunne legges over speilbildepartneren, mens uttrykket "akiral" henviser til molekyler som kan legges over sin speilbildepartner.

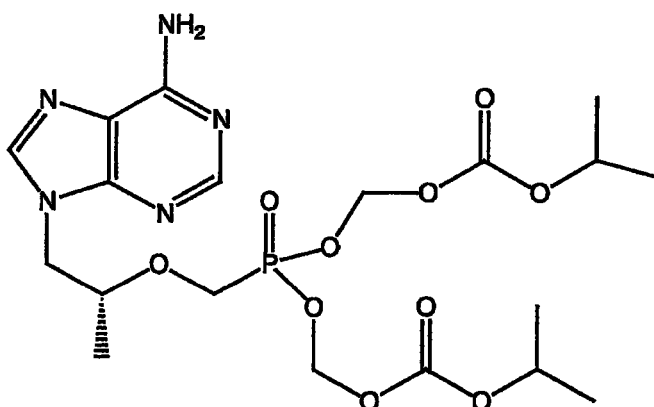
Uttrykket "stereoisomerer" henviser til forbindelser som har identisk kjemisk konstitusjon, men atskiller seg med hensyn til ordningen av atomene eller gruppene i rom.

"Diastereomer" henviser til en stereoisomer med to eller flere sentre for kiralitet, og hvis molekyler ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerer har forskjellige fysiske egenskaper, f.eks. smeltepunkter, kokepunkter, spektralegenskaper og reaktiviteter. Blandinger av diastereomerer kan skille seg under analytiske høyoppløsningsfremgangsmåter, slik som elektroforese og kromatografi.

"Enantiomerer" henviser til to stereoisomerer av en forbindelse som er speilbilder av hverandre som ikke kan legges over hverandre.

Aktive bestanddeler i kombinasjonene

Tenofovir-disoproxil-fumarat (også kjent som Viread, Tenofovir DF, Tenofovir disoproxil, TDF, bis-POC-PMA (US patentskrifter nr. 5 935 946, 5 922 695, 5 977 089, 6 043 230, 6 069 249) er et prolegemiddel for tenofovir, og har formelen:

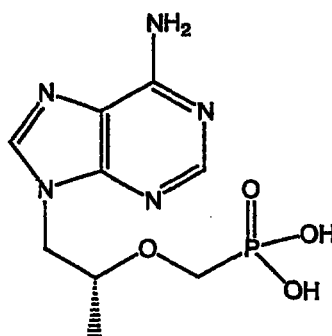


og inkluderer fumaratsalt ($\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$).

De kjemiske navnene til Tenofovir-disoproxil omfatter [2-(6-aminopurin-9-yl)-1-metyletoksymetyl]fosfonsyre-diisopropoksykarbonyloksymetylester, 9-[(R)-2-[[bis[[iso-

propoksykarbonyl)oksy]metoksy]fosfinyl]metoksy]propyl]adenin og 2,4,6,8-tetraoksa-5-fosfanonandisyre, 5-[[[(1*R*)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metyletoksy]metyl]-, bis-(1-metyletyl)ester, 5-oksid. CAS-registernumrene omfatter 201341-05-1, 202138-50-9, 206184-49-8. Det bør legges merke til at etoksymetylenheten i tenofovir har et kiralt senter. *R*-enantiomeren ("rectus", høyrehåndskonfigurasjon) er vist. Oppfinnelsen omfatter imidlertid også *S*-isomeren. Oppfinnelsen omfatter alle enantiomerer, diastereomerer, racemater og andre ikke-stereoisomerblandinger av tenofovir (PMPA).

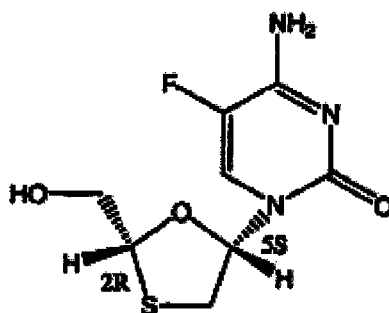
PMPA eller tenofovir (US patentskrifter nr. 4 808 716, 5 733 788, 6 057 305) har formelen:



De kjemiske navnene til PMPA, tenofovir, omfatter (*R*)-9-(2-fosfonylmetoksypropyl)adenin; og fosfonsyre, [[[(1*R*)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metyletoksy]metyl]. CAS-registernummeret er 147127-20-6.

Tenofovir-disoproxil-fumarat (DF) er en nukleotidreverstranskriptaseinhibitor godkjent i USA i 2001 til behandlingen av HIV-1-infeksjon i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Tenofovir-disoproxil-fumarat eller Viread (Gilead Science, Inc.) er fumaratsaltet av tenofovir-disoproxil. Viread kan navngis som 9-[(*R*)-2-[[bis[[[(isopropoksykarbonyl)oksy]metoksy]fosfinyl]metoksy]propyl]adeninfumarat (1:1) eller 2,4,6,8-tetraoksa-5-fosfanonandisyre, 5-[[[(1*R*)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-metyletoksy]metyl]-, bis-(1-metyletyl)ester, 5-oksid, (2*E*)-2-butendioat (1:1). CAS-registernummeret er 202138-50-9.

Emtricitabin ((-)-cis-FTC, Emtriva), en enkeltenantiomer av FTC, er en sterk nukleosidreverstranskriptaseinhibitor godkjent til behandlingen av HIV (US patentskrifter nr. 5 047 407, 5 179 104, 5 204 466, 5 210 085, 5 486 520, 5 538 975, 5 587 480, 5 618 820, 5 763 606, 5 814 639, 5 914 331, 6 114 343, 6 180 639, 6 215 004, WO 02/070518). Enkeltenantiomeren emtricitabin har formelen:



De kjemiske navnene for emtricitabin omfatter (-)-cis-FTC, β -L-hydroksymetyl-5-(5-fluorcytosin-1-yl)-1,3-oksatiolan, (2*R*,5*S*)-5-fluor-1-[2-(hydroksymetyl)-1,3-oksatiolan-5-yl]cytosin og 4-amino-5-fluor-1-(2-hydroksymetyl-[1,3]-(2*R*,5*S*)-oksatiolan-5-yl)-1*H*-pyrimidin-2-on. CAS-registernumrene omfatter 143491-57-0, 143491-54-7. Det bør legges merke til at FTC inneholder to kirale sentre, 2- og 5-stillingene i oksatiolanringen, og kan derfor foreligge i form av to par optiske isomerer (det vil si enantiomerer) og blandinger derav, inkludert racemiske blandinger. FTC kan således være enten en cis- eller trans-isomer eller blandinger derav. Blandinger av cis- og trans-isomerer er diastereomerer med forskjellige fysiske egenskaper. Hver cis- og trans-isomer kan foreligge som én av to enantiomerer eller blandinger derav, inkludert racemiske blandinger. Oppfinnelsen omfatter alle enantiomerer, diastereomerer, racemater og anrikede stereoisomerblandinger av emtricitabin, slik som den racemiske 1:1-blanding av enantiomerene (2*R*,5*S*,cis)-4-amino-5-fluor-1-(2-hydroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-on (emtricitabin) og dets speilbilde (2*S*,5*R*,cis)-4-amino-5-fluor-1-(2-hydroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-on eller blandinger av de to enantiomerene i hvilken som helst relativ mengde. Oppfinnelsen omfatter også blandinger av cis- og trans-former av FTC.

Det vil forstås at tenofovir DF og emtricitabin kan foreligge i tautomere keto- eller enolformer, og anvendelsen av hvilken som helst tautomer form derav er innenfor omfanget av denne oppfinnelsen. Tenofovir DF og emtricitabin vil normalt bli utnyttet i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen, i det vesentlige fri for den tilsvarende enantiomer, det vil si at ikke mer enn ca. 5 vekt% av den tilsvarende enantiomer vil være til stede.

Kjemisk stabilitet til en farmasøytisk formulering

Den kjemiske stabiliteten til de aktive bestanddelene i en farmasøytisk formulering er av betydning for å minimalisere genereringen av urenheter og sikre adekvat lagringstid. De aktive bestanddelene, tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin, i de farmasøytiske formuleringene ifølge oppfinnelsen har forholdsvis lave pKa-verdier, noe som gir indikasjon på potensialet til å forårsake sur hydrolyse av de aktive bestanddelene. Emtricitabin med en pKa på 2,65 (Emtriva, Product Insert, Gilead Sciences, Inc., 2003, tilgjengelig på gilead.com) er gjenstand for hydrolytisk deaminering av 5-fluorcytosinnukleobasen, slik at 5-fluoruridinnukleobasen dannes. Tenofovir-disoproxil-fumarat med en

pKa på 3,75 (Yuan, L. et al., "Degradation Kinetics of Oxycarbonyloxymethyl Prodrugs of Phosphonates in Solution", Pharmaceutical Research (2001), vol. 18, nr. 2, 234-237) er også gjenstand for hydrolytisk deaminering av det eksosykliske amin i adeninnukleobasen, og hydrolyse av én eller begge av POC-estergruppene (US patentskrift nr. 5 922 695). Det er ønskelig å formulere en terapeutisk kombinasjon av tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin, og de fysiologisk funksjonelle derivatene derav, med et minimum av urenheter og passende stabilitet.

Kombinasjonene ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer kombinasjon av farmasøytiske doseringsformer i form av filmbelagte tabletter som er kjemisk stabile overfor syrenedbrytning av: (1) som en første komponent tenofovir-disoproxil-fumarat; (2) som en andre komponent emtricitabin; og (3) eventuelt en tredje komponent som har antiviral aktivitet. Den tredje komponenten omfatter anti-HIV-midler og inkluderer proteaseinhibitorer (PI), nukleosidreverstranskriptaseinhibitorer (NRTI), ikke-nukleosidreverstranskriptaseinhibitorer (NNRTI) og integraseinhibitorer. Eksempelvis tredje aktive bestanddeler som skal administreres i kombinasjon med første og andre komponenter, er vist i tabell A. Første og andre komponenter er som definert i avsnittet ovenfor med tittelen: Aktive bestanddeler i kombinasjonene.

Administrering av formuleringene

De aktive bestanddelene i kombinasjonen blir administrert som en farmasøytisk samformulering.

Mer foretrukket administreres en todelskombinasjon som en eneste oral doseringsform, og en tredelskombinasjon administreres som to identiske orale doseringsformer. Eksempler omfatter en enkelt tablett av tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin, eller to tabletter med tenofovir-disoproxil-fumarat, emtricitabin og efavirenz.

Det vil forstås at forbindelsene i kombinasjonen administreres samtidig ved kombinasjon av forbindelsene i en samformulering. Ideelt sett administreres kombinasjonen for å oppnå topplasmakonsentrasjoner av hver av de aktive bestanddelene. Et regime med én pille én gang pr. dag ved administrering av en kombinasjon i samformulering kan være gunstig for noen HIV-positive pasienter. Effektive topplasmakonsentrasjoner av de aktive bestanddelene i kombinasjonen vil være i området fra ca. 0,001 til 100 µM. Optimale topplasmakonsentrasjoner kan oppnås ved hjelp av en formulering og et doseringsregime som er foreskrevet for en bestemt pasient. Ved samformuleringsterapi administreres effektive doseringer av to eller flere forbindelser sammen.

Formulering av kombinasjonene

Henvisningene nedenunder til formuleringer viser, med mindre annet er angitt, til formuleringer som inneholder enten kombinasjonen eller en komponentforbindelse derav. Det vil forstås at administreringen av kombinasjonen ifølge oppfinnelsen ved hjelp av en

eneste pasientpakning, eller pasientpakninger av hver formulering, i et pakningsinnlegg som leder pasienten til den korrekte bruk ifølge oppfinnelsen, er et ønskelig tilleggstrekk ifølge denne oppfinnelsen.

Kombinasjonen kan formuleres i en enhetsdoseringsformulering som omfatter en bestemt mengde av hver aktiv farmasøytisk bestanddel for en periodisk, f.eks. daglig, dose eller underdose av de aktive bestanddelene.

Farmasøytiske formuleringer i form av filmbelagte tabletter ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter en kombinasjon ifølge oppfinnelsen sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser, og eventuelt andre terapeutiske midler. Tablettene kan fremstilles i henhold til hvilken som helst metode som er kjent på området for fremstillingen av farmasøytiske preparater, og kan inneholde ett eller flere midler, inkludert antioksidanter, søtningsmidler, smaksmidler, fargemidler og konserveringsmidler, for å tilveiebringe et velsmakende preparat. Tabletter som inneholder den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksisk, farmasøytisk akseptabel eksipiens som er egnet for fremstilling av tabletter, er akseptable. Disse eksipiensene kan f.eks. være slike inerte fortynningsmidler som kalsium- eller natriumkarbonat, laktose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, povidon, kalsium- eller natriumfosfat; slike granulerings- og desintegrasjonsmidler som maisstivelse, eller alginsyre; slike bindemidler som cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, gelatin eller akasie; og slike smøremidler som magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tabletter kan være ubelagte eller kan være belagte ved hjelp av kjente teknikker, inkludert mikroinnkapsling, for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i mage- og tarmkanalen, og derved tilveiebringe en vedvarende virkning over et lengre tidsrom. For eksempel kan det anvendes et slikt tidsforsinkende materiale som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat alene, eller sammen med en voks.

Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærermaterialet for å fremstille en enkeltdoseringsform, vil variere, avhengig av verten som behandles og den bestemte administreringsmåten. For eksempel kan en formulering med tidsinnstilt avlevering ment for oral administrering til mennesker inneholde ca. 1-1000 mg aktivt materiale komponentert med egnet og passende mengde bærermateriale som kan variere fra ca. 5 til ca. 95 % av totalpreparatene (vekt:vekt).

Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan passende presenteres som en farmasøytisk formulering i en enhetlig doseringsform. En passende enhetlig doseringsformulering inneholder de aktive bestanddelene i hvilken som helst mengde fra 1 mg til 1 g hver, f.eks., men ikke begrenset til, 10 mg til 300 mg. De synergistiske effektene av tenofovir DF i kombinasjon med emtricitabin kan realiseres over et bredt forhold, f.eks. 1:50 til 50:1 (tenofovir DF:emtricitabin). Ved én utførelsesform kan forholdet variere fra ca. 1:10 til 10:1. Ved en annen utførelsesform vil vekt/vekt/-forholdet mellom tenofovir og emtricitabin i en samformulert kombinasjonsdoseringsform i form av en filmbelagt tablett,

være ca. 1, det vil si en omtrentlig lik mengde av tenofovir DF og emtricitabin. I andre eksempelvis samformuleringer kan det være mer eller mindre tenofovir enn FTC. For eksempel kan 300 mg tenofovir DF og 200 mg emtricitabin samformuleres i et forhold på 1,5:1 (tenofovir DF:emtricitabin). Ved én utførelsesform vil hver forbindelse bli anvendt i kombinasjonen i en mengde hvor den oppviser antiviral aktivitet når den brukes alene. Eksempelvis formuleringer A, B, C, D, E og F (eksempler) har forhold på 12:1 til 1:1 (tenofovir DF:emtricitabin). Eksempelvis formuleringer A, B, C, D, E og F gjør bruk av mengder av tenofovir DF og emtricitabin som varierer fra 25 mg til 300 mg. Andre forhold og mengder av forbindelsene i kombinasjonene omfattes innenfor omfanget av oppfinnelsen.

En enhetlig doseringsform kan videre omfatte tenofovir DF og emtricitabin, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Det vil forstås av fagfolk på området at mengden av aktive bestanddeler i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen som trengs for anvendelse ved behandling, vil variere i henhold til mange forskjellige faktorer, inkludert typen av tilstanden som behandles, og alderen og tilstanden til pasienten, og vil til sist være opp til den behandlende lege eller helsearbeiders vurdering. Faktorene som skal vurderes, omfatter administreringsveien og formuleringstypen, kroppsvekt, alder og generell tilstand, og typen og alvorligheten av sykdommen som skal behandles. For eksempel fikk, ved en fase I/II-monoterapistudie av emtricitabin, pasienter doser som varierte fra 25 mg til 200 mg to ganger daglig i 2 uker. I hvert doseregime som er større enn eller lik 200 mg, ble det observert en 98 % (1,75 log 10) eller høyere virusundertrykkelse. En dose én gang daglig av 200 mg emtricitabin reduserte virusbelastningen med et gjennomsnitt på 99 % (1,92 log 10). Viread (tenofovir DF) er blitt godkjent av FDA til behandlingen og profylaksen av HIV-infeksjon i en 300 mg oral tablett. Emtriva (emtricitabin) er blitt godkjent av FDA til behandlingen av HIV som en 200 mg oral tablett.

Det er også mulig å kombinere hvilke som helst to av de aktive bestanddelene i en enhetlig doseringsform for samtidig eller sekvensvis administrering med en tredje aktiv bestanddel. Tredelskombinasjonen kan administreres samtidig eller sekvensvis. Når den administreres sekvensvis, kan kombinasjonen administreres i to eller tre administreringer. Tredje aktive bestanddeler har anti-HIV-aktivitet og omfatter proteaseinhibitorer (PI), nukleosidreverstranskriptaseinhibitorer (NRTI), ikke-nukleosidreverstranskriptaseinhibitorer (NNRTI) og integraseinhibitorer. Eksempelvis tredje aktive bestanddeler som skal administreres i kombinasjon med tenofovir DF, emtricitabin og deres fysiologisk funksjonelle derivater, er vist i tabell A.

Tabell A

	5,6-dihydro-5-azacytidin
	5-aza-2'-deoksytydin
	5-azacytidin
5	5-ylkarbosyklisk 2'-deoksyguanosin (BMS200,475)
	9-(arabinofuranosyl)guanin; 9-(2'-deoksyribofuranosyl)guanin
	9-(2'-deoksy-2'-fluorribofuranosyl)-2,6-diaminopurin
	9-(2'-deoksy-2'-fluorribofuranosyl)guanin
	9-(2'-deoksyribofuranosyl)-2,6-diaminopurin
10	9-(arabinofuranosyl)-2,6-diaminopurin
	Abacavir, Ziagen
	Acyklovir, ACV; 9-(2-hydroksyetoksyImetyl)guanin
	Adefovir-dipivoxil, Hepsera
	amdoxivir, DAPD
15	Amprenavir, Agenerase
	araA; 9-β-D-arabinofuranosyladenin (Vidarabin)
	atazanivirsulfat (Reyataz)
	AZT; 3'-azido-2',3'-dideoksytymdin, Zidovudin (Retrovir)
	BHCG; (.+.-)-(1a,2b,3a)-9-[2,3-bis(hydroksymetyl)syklobutyl]guanin
20	BMS200, 475; 5-ylkarbosyklisk 2'-deoksyguanosin
	Buciklovir; (R)-9-(3,4-dihydroksybutyl)guanin
	BvaraU; 1-β-D-arabinofuranosyl-E-5-(2-bromvinyl)uracil (Sorivudin)
	Calanolid A
	Capravirin
25	CDG; karbosyklisk 2'-deoksyguanosin
	Cidofovir, HPMPC; (S)-9-(3-hydroksy-2-fosfonylmetoksypropyl)cytosin
	Clevudin, L-FMAU; 2'-fluor-5-metyl-β-L-arabinofuranosyluracil Combivir
	(lamivudin/zidovudin)
	Cytallen; [1-(4'-hydroksy-1',2'-butadienyl)cytosin]
30	d4C; 3'-deoksy-2',3'-didehydrocytidin
	DAPD; (-)-β-D-2,6-diaminopurindioksolan
	ddA; 2',3'-dideoksyadenosin
	ddAPR; 2,6-diaminopurin-2',3'-dideoksyribosid
	ddC; 2',3'-dideoksytydin (Zalcitabin)
35	ddI; 2',3'-dideoksyinosin, didanosin, (Videx, Videx EC) Delavirdin, Rescriptor
	Didanosin, ddI, Videx; 2',3'-dideoksyinosin
	DXG; dioksolanguanosin
	E-5-(2-bromvinyl)-2'-deoksyuridin
	Efavirenz, Sustiva

Enfuvirtid, Fuzeon
 F-ara-A; fluorarabinosyladenosin (Fludarabin)
 FDOC; (-)- β -D-5-fluor-1-[2-(hydroksymetyl)-1,3-dioksolan]cytosin FEAU; 2'-deoksy-2'-fluor-1- β -D-arabinofuranosyl-5-etyluracil
 5 FIAC; 1-(2-deoksy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-5-jodcytosin FIAU; 1-(2-deoksy-2-fluor- β -D-arabinofuranosyl)-5-joduridin
 FLG; 2',3'-dideoksy-3'-fluorguanosin
 FLT; 3'-deoksy-3'-fluortymidin
 Fludarabin; F-ara-A; fluorarabinosyladenosin
 10 FMAU; 2'-fluor-5-metyl- β -L-arabinofuranosyluracil
 FMdC
 Foscarnet; fosfonomaursyre, PFA
 FPMMA; 9-(3-fluor-2-fosfonylmetoksypropyl)adenin
 Gansyklovir, GCV; 9-(1,3-dihidroksy-2-propoksymetyl)guanin
 15 GS-7340; 9-[R-2-[[*(S)*]-[[*(S)*]-1-(isopropoksykarbonyl)etyl]amino]-fenoksyfosfinyl]metoksy]propyl]adenin
 HPMMA; (*S*)-9-(3-hidroksy-2-fosfonylmetoksypropyl)adenin
 HPMPC; (*S*)-9-(3-hidroksy-2-fosfonylmetoksypropyl)cytosin (Cidofovir)
 Hidroksyurea, Droksia
 20 Indinavir, Crixivan
 Kaletra (lopinavir/ritonavir)
 Lamivudin, 3TC, Epivir (2*R*,5*S*,*cis*)-4-amino-1-(2-hidroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-on
 L-d4C; L-3'-deoksy-2',3'-didehydrocytidin
 25 L-ddC; L-2',3'-dideoksytytidin
 L-Fd4C; L-3'-deoksy-2',3'-didehydro-5-fluorcytidin
 L-FddC; L-2',3'-dideoksy-5-fluorcytidin
 Lopinavir
 Nelfinavir, Viracept
 30 Nevirapin, Viramun
 Oksetanocin A; 9-(2-deoksy-2-hidroksymetyl- β -D-erytrooksetanosyl)adenin
 Oksetanocin G; 9-(2-deoksy-2-hidroksymetyl- β -D-erytrooksetanosyl)guanin
 Penciklovir
 PMEDAP; 9-(2-fosfonylmetoksyetyl)-2,6-diaminopurin PMPA, tenofovir; (*R*)-9-(2-fosfonylmetoksypropyl)adenin
 35 PPA; fosfoneddiksyre
 Ribavirin; 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-karboksamid Ritonadir, Norvir
 Saquinavir, Invirase, Fortovase

Sorivudin, BvaraU; 1-β-D-arabinofuranosyl-E-5-(2-bromvinyl)uracil Stavudin, d4T, Zerit,
2',3'-didehydro-3'-deoksytymidin Trifluortymidin, TFT; tfluortymidin

Trizivir (bacavirsulfat/lamivudin/zidovudin)

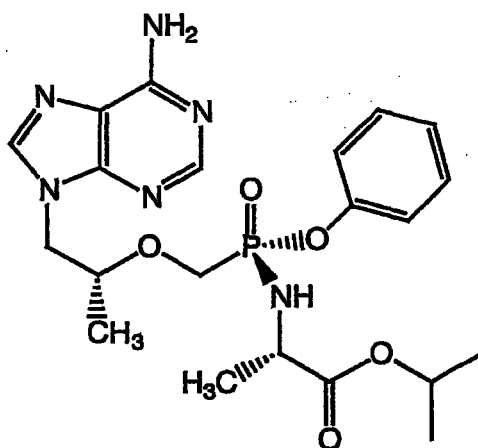
Vidarabin, araA; 9-β-D-arabinofuranosyladenin

5 Zalcitabin, Hivid, ddC; 2',3'-dideoksytydin

Zidovudin, AZT, Retrovir; 3'-azido-2',3'-dideoksytymidin

Zonavir; 5-propynyl-1-arabinosyluracil

Et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelse er en tredelskombinasjon som
10 omfatter tenofovir DF, FTC og 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoksykarbonyl)etyl]amino]-
fenoksyfosfinyl]metoksy]propyl]adenin, her også betegnet som GS-7340, som har
formelen:



15 GS-7340 er et prolegemiddel for tenofovir og gjenstand for US patent søknad
US2002119443, og Becker et al., WO 02/08241.

En ternær, enhetlig dosering kan f.eks. inneholde 1 mg til 1000 mg tenofovir-
disoproxil-fumarat, 1 mg til 1000 mg emtricitabin og 1 mg til 1000 mg av den tredje aktive
bestanddel. Som et ytterligere trekk ifølge den foreliggende oppfinnelse kan en enhetlig
20 doseringsform videre omfatte tenofovir DF, emtricitabin, den tredje aktive bestanddel eller
fysiologisk funksjonelle derivater derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Kombinasjoner ifølge den foreliggende oppfinnelse muliggjør større frihet fra
multipeldoseringsmedisineringsregimer for pasienter og letter den nødvendige aktsomhet
som er nødvendig for å huske og håndtere komplekse daglige doseringstider og -planer.
25 Ved å kombinere tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin i en eneste doseringsform,
kan det ønskede daglige regime presenteres i en enkelt dose eller som to eller flere
underdoser pr. dag. Kombinasjonen av samformulert tenofovir DF og emtricitabin kan
administreres som en enkeltpille én gang daglig.

Segregasjon av aktive bestanddeler i farmasøytiske pulvere og granulater er
30 et bredt anerkjent problem som kan resultere i inkonsistente dispersjoner av de aktive

bestanddeler i slutt-doseringsformer. Noen av hovedfaktorene som bidrar til segregasjon, er partikkelstørrelse, -form og -tetthet. Segregasjon er særlig problematisk når man forsøker å formulere en eneste homogen tablett som inneholder flere aktive bestanddeler med forskjellige tettheter og forskjellige partikkelstørrelser. Smøremidler er stoffer som tradisjonelt er blitt brukt til å forbedre strømningskarakteristikaene til granulater og pulvere ved å redusere interpartikulær friksjon. Se Lieberman, Lachman & Schwartz, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, volum 1, s. 177-178 (1989). Smøremidlet tilsettes vanligvis til farmasøytiske preparater umiddelbart før tablettpressing for å lette strømmingen av granulater inn i støpeformhulrommene i tablettpresser. Smøremidler omfatter: kolloidalt silisiumdioksid, asbestfritt talkum, natriumaluminosilikat, kalsiumsilikat, oppmalt cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, maisstivelse, natriumbenzoat, kalsiumkarbonat, magnesiumkarbonat, metallstearater, kalsiumstearat, magnesiumstearat, sinkstearat, stearowet C, stivelse, stivelse 1500, magnesiumlaurylsulfat og magnesiumoksid. Eksempelvis tablettformulering A har kolloidalt silisiumdioksid (eksempler). Smøremidler kan anvendes for å øke og hjelpe til å blande preparathomogenitet i formuleringer av anti-HIV-legemidler (US patentskrift nr. 6 113 920). De nye preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan inneholde smøremidler for å bevirke og opprettholde homogenitet av aktive bestanddeler under håndtering før tablettpressing.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer farmasøytiske formuleringer som kombinerer de aktive bestanddelene til tenofovir DF og emtricitabin i en tilstrekkelig homogenisert form, og anvendelsen av den farmasøytiske formulering. En gjenstand for den foreliggende oppfinnelse er å benytte smøremidler til å redusere segregasjonen av aktive bestanddeler i farmasøytiske preparater under materialhåndtering før pressing. Et annet formål ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en farmasøytisk formulering som kombinerer de aktive bestanddelene til tenofovir DF og emtricitabin, med et farmasøytisk akseptabelt smøremiddel, noe som resulterer i en blanding som er kjennetegnet ved et farmasøytisk akseptabelt mål for homogenitet.

Formuleringene kan passende presenteres i en enhetsdoseringsform og kan fremstilles ved hjelp av hvilke som helst metoder som er godt kjent innenfor farmasien. Slike metoder utgjør et ytterligere trekk ved den foreliggende oppfinnelse og omfatter trinnet med å bringe de aktive bestanddelene i forbindelse med bærer, som består av én eller flere tilleggsbestanddeler, og opprettholde kjemisk stabilitet. Generelt fremstilles formuleringene ved å bringe de aktive bestanddelene jevnt og intimt i forbindelse med fint oppdelte, faste bærere, og så om nødvendig forme produktet.

Formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse presenteres som atskilte enheter, slik som tabletter som inneholder en forutbestemt mengde av de aktive bestanddelene.

En tablett kan lages ved hjelp av pressing eller støping, eventuelt sammen med én eller flere tilleggsbestanddeler. Pressede tabletter kan fremstilles ved å presse de

aktive bestanddelene i en frittflytende form, slik som et pulver eller granulat, eventuelt blandet med et bindemiddel (f.eks. povidon, gelatin, hydroksypropylmetylcellulose), smøremiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, desintegreringsmiddel (f.eks. natriumstivelsesglykolat, kryssbundet povidon, kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose), overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel, i en egnet maskin. Støpte tabletter kan lages ved å støpe en blanding av den oppmalte forbindelse fuktet med et inert, flytende fortynningsmiddel i en egnet maskin. Tablettene kan eventuelt belegges eller forsynes med et hakk og kan formuleres for å tilveiebringe sakte eller kontrollert frigivelse av de aktive bestanddelene, f.eks. ved å anvende celluloseeterderivater (f.eks. hydroksypropylmetylcellulose) eller metakrylatderivater i varierende mengdeforhold for å tilveiebringe den ønskede frigivelsesprofil. Tabletter kan eventuelt forsynes med et enterisk belegg for å tilveiebringe frigivelse i deler av tarmkanalen utenfor magen.

Eksempelvis endoseringsformuleringer er de som inneholder en daglig dose eller daglig underdose av de aktive bestanddelene, som angitt ovenfor, eller en passende fraksjon derav. Det bør forstås at i tillegg til bestanddelene som er spesielt nevnt ovenfor, kan formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatte andre midler som er vanlige innen fagområdet, under hensyntagen til den aktuelle type formulering; f.eks. kan de som er egnet for oral administrering, omfatte slike ytterligere midler som søtningsmidler, fortykningsmidler og smaksmidler.

Forbindelsene i kombinasjonen ifølge den foreliggende oppfinnelse kan oppnås på en vanlig måte, kjent for fagfolk på området. Tenofovir-disoproxil-fumarat kan f.eks. fremstilles som beskrevet i US patentskrift nr. 5 977 089. Fremgangsmåter for fremstilling av FTC er beskrevet i WO 92714743.

Preparatbruk

Preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse administreres til et menneske eller annet pattedyr i en sikker og effektiv mengde, som beskrevet her. Disse sikre og effektive mengdene vil variere alt etter typen av og størrelsen til pattedyr som behandles, og de ønskede resultater av behandlingen. Hvilken som helst av de forskjellige metodene som er kjent for fagfolk på området for emballering av tabletter egnet for oral administrering, som ikke vil bryte ned komponentene i den foreliggende oppfinnelse, er egnet for bruk ved emballering. Kombinasjonene kan emballes i glass- og plastflasker. Tabletter egnet for oral administrering kan emballes og oppbevares i forskjellige emballeringsmaterialer som eventuelt omfatter et tørkemiddel, f.eks. silikagel. Emballering kan være i form av enhetsdosepakning. Pakningen kan inneholde ett blisterbrett med den samformulerte kombinasjon av tenofovir DF og emtricitabin i en enkelttablett.

Emballeringsmaterialet kan også ha påtrykt merking og informasjon relatert til det farmasøytiske preparat. I tillegg kan en fremstilt artikkel inneholde en brosjyre, rapport, notis, pamflett eller brosjyre som inneholder produktinformasjon. Denne formen for

farmasøytisk informasjon henvises til i den farmasøytiske industri som et "pakningsvedlegg". Et pakningsvedlegg kan være festet til eller inkludert i en fremstilt farmasøytisk artikkel. Pakningsvedlegget og en eventuell merking av fremstilt artikkel gir informasjon vedrørende det farmasøytiske preparat. Informasjonen og merkingen gir forskjellige former for informasjon benyttet av profesjonelle helsearbeidere og pasienter, som beskriver preparatet, dets dosering og forskjellige andre parametere som er påkrevd av godkjennelsesmyndigheter, slik som United States Food and Drug Agency.

Analyser av kombinasjonene

Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan testes med hensyn på *in vitro*-aktivitet mot HIV og sensitivitet, og med hensyn på cytotoksisitet i laboratorietilpassede cellelinjer, f.eks. MT2, og i perifere, enkjernede blodceller (PBMC) i henhold til standardanalyser utviklet for testing av anti-HIV-forbindelser, slik som WO 02/068058 og US patentskrift nr. 6 475 491. Kombinasjonsanalyser kan utføres ved varierende konsentrasjoner av forbindelsene i kombinasjonene for å bestemme EC₅₀ ved hjelp av seriefortynninger.

Eksempelvis formuleringer

De følgende eksempler beskriver og demonstrerer ytterligere bestemte utførelsesformer innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse. Teknikker og formuleringer finnes generelt i Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). "Aktiv bestanddel" betegner tenofovir-disoproxil-fumarat eller emtricitabin.

Tablettformulering

De følgende eksemplvis formuleringer A, B, C, D, E og F fremstilles ved hjelp av våtgranulering av bestanddelene med en vandig oppløsning, tilsetning av ekstragranulære komponenter og så etterfulgt av tilsetning av magnesiumstearat og pressing.

Formulering A

	<u>mg/tablett</u>
Tenofovir-disoproxil-fumarat	300
Emtricitabin	200
Mikrokrystallinsk cellulose	200
Laktosemonohydrat	175
Krysskarmellosenatrium	60
Forgelatinert stivelse	50
Kolloidalt silisiumdioksid	5
Magnesiumstearat	10

Totalt	1000
--------	------

Formulering Bmg/tablett

5	Tenofovir-disoproxil-fumarat	300
	Emtricitabin	100
	Mikrokrystallinsk cellulose	200
	Laktosemonohydrat	180
	Natriumstivelsesglykolat	60
10	Forgelatinert stivelse	50
	Magnesiumstearat	10
	Totalt	900

Formulering Cmg/tablett

15	Tenofovir-disoproxil-fumarat	200
	Emtricitabin	200
	Mikrokrystallinsk cellulose	200
	Laktosemonohydrat	180
20	Natriumstivelsesglykolat	60
	Forgelatinert stivelse	50
	Magnesiumstearat	10
	Totalt	900

25 Formulering Dmg/tablett

	Tenofovir-disoproxil-fumarat	300
	Emtricitabin	25
	Mikrokrystallinsk cellulose	200
30	Laktosemonohydrat	180
	Natriumstivelsesglykolat	60
	Forgelatinert stivelse	50
	Magnesiumstearat	10
	Totalt	825

35

Formulering Emg/tablett

	Tenofovir-disoproxil-fumarat	200
	Emtricitabin	25

	Mikrokrystallinsk cellulose	200
	Laktosemonohydrat	180
	Natriumstivelsesglykolat	60
	Forgelatinert stivelse	50
5	Magnesiumstearat	10
	Totalt	725

Formulering F

		<u>mg/tablett</u>
10	Tenofovir-disoproxil-fumarat	100
	Emtricitabin	100
	Mikrokrystallinsk cellulose	200
	Laktosemonohydrat	180
	Natriumstivelsesglykolat	60
15	Forgelatinert stivelse	50
	Magnesiumstearat	10
	Totalt	700

Formulering G (formulering med kontrollert frigivelse)

20 Denne formuleringen fremstilles ved hjelp av våtgranulering av bestanddelene med en vandig oppløsning, etterfulgt av tilsetningen av magnesiumstearat og pressing.

		<u>mg/tablett</u>
	Tenofovir-disoproxil-fumarat	300
25	Emtricitabin	200
	Hydroksypropylmetylcellulose	112
	Laktose B.P.	53
	Forgelatinert stivelse B.P.	28
	Magnesiumstearat	7
30	Totalt	700

Legemiddelfrigivelse finner sted over et tidsrom på ca. 6-8 timer og er fullført etter 12 timer.

Kombinasjonstablett med fast dose

35 En kombinasjonstablett med fast dose av tenofovir-disoproxil-fumarat (TDF) 300 mg/emtricitabin 200 mg ble formulert ved å anvende en våtgranulerings-/flytende lag-tørkefremgangsmåte under anvendelse av vanlige metoder. Se US 5 935 946; L. Young (red.), Tableting Specification Manual, 5. utg., American Pharmaceutical Association, Washington DC (2001); L. Lachman, H. Lieberman (red.), Pharmaceutical Dosage Forms:

Tablets (vol. 2), Marcel Dekker Inc., New York, 185-202 (1981); J.T. Fell og J.M. Newton, J. Pharm. Pharmacol., 20, 657-659 (1968); US Pharmacopeia 24-National Formulary 19, "Tablet Friability", kapittel 1216, s. 2148 (2000).

Effektene av granuleringsvannivå (varierende fra 40 til 50 vekt%) og våtsammenblandingstid ble studert med hensyn til de fysikalsk-kjemiske egenskapene til den endelige pulverblanding, og dens utførelse med hensyn til blandingsjevnhet og komprimerbarhet (tablettformbarhet). I tillegg ble innholdsjevnhet, analyse, stabilitet og oppløsningsytelse evaluert for de faste TDF/emtricitabindosekombinasjonstabletter.

Formuleringsutstyr

Utstyret inkluderte en blander med høy skjærekraft utstyrt med en trykktank og spraydysespiss for å tilsette granuleringsvannet, en flytende lagtørker, en oppmaler, en trommelblander, en rotasjonstablettpresse og en tablettstøvfjerner.

Formuleringsprosess

Det tørkede, oppmalte pulver ble blandet med den ekstragranulære mikrokrystallinske cellulose og krysskarmellosenatrium, og så blandet med magnesiumstearat. Pulverprøven ble fjernet etter blanding med magnesiumstearatet. Blandingsprøvene ble evaluert med hensyn på massetetthet, siktanalyse og komprimerbarhet. Pulverblandingen dannet med magnesiumstearatet ble presset til tabletter på en presseinnretning.

Materialer

Den følgende tabell 1 angir den kvantitative sammensetning av TDF/emtricitabintablettformuleringen.

Tabell 1

Bestanddel	Vekt%	Enhetsformel for tablettkjerne (mg/tablett)	Mengde pr. 12 kg porsjon (kg)
Tenofovir-disoproxil-fumarat ^a	30,0	300,0	3,60
Emtricitabin ^a	20,0	200,0	2,40
Forgelatinert stivelse, NF/EP	5,0	50,0	0,60
Krysskarmellosenatrium, NF/EP	6,0	60,0	0,72
Laktosemonohydrat, NF/EP ^a	8,0	80,0	0,96
Mikrokrystallinsk cellulose, NF/EP ^b	30,0	300,0	3,60
Magnesiumstearat, NF/EP	1,0	10,0	0,12
Renset vann, USP/EP	^b	^b	^b
Totalt	100,0	1000,0	12,00

^aFaktisk vekt reguleres, basert på the Drug Content Factor (DCF) for tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin

^bVann fjernet under tørking

5

Utstyr for prøving av egenskaper

Vanninnhold ble målt ved hjelp av tap etter tørking under anvendelse av et system med varmelampe og veiing. Det ble tatt prøver av pulverblandingen med en prøvetaker utstyrt med kamre for å bestemme pulverblandingsjevnhet. Prøver in duplo ble fjernet fra hvert av flere steder i blandingen. Blandingsjevnhetsanalyse ble utført på én prøve fra hvert sted.

Partikkelstørrelsesanalyse av den endelige pulverblanding ble bestemt ved sikting av en flergramsprøve gjennom en sikt under anvendelse av en sonisk sikter. Mengden av endelig pulverblanding som ble tilbake på hver sikt og oppsamleren av det fine pulveret ble bestemt ved å beregne forskjellen i vekt mellom siktene og oppsamleren av det fine pulveret før og etter testen. Det geometriske gjennomsnitt for partikkeldiameterstørrelse ble beregnet ved hjelp av logaritmisk veiing av den siktede fordeling.

Massetetthet ble bestemt ved påfylling av en målesylinder med den endelige pulverblanding og måling av vektforskjellen mellom den tomme og påfylte målesylinder pr. enhetsvolum.

Tabletter ble karakterisert med hensyn på løshet ved å anvende en friabilator, en hardhetstester, et tykkelsesmikrometer utstyrt med en printer, og en vekt.

Kompresjonskarakteristika ble bestemt ved å anvende en rotasjonstablett-presse utstyrt med et stempel med konisk kant og flat overflate til en målvekt på 400 mg. Pulverblandingene ble presset ved å anvende øvre stempeltrykk på målet varierende fra ca. 100 til 250 MPa. Den tilsynelatende normaliserte utstøtningskraft ble bestemt og normalisert for tabletttykkelse og -diameter.

Tabletthardhet ble bestemt ved å anvende en hardhetstester. Tabletttykkelse ble bestemt ved å anvende et mikrometer, og tablettvekter ble bestemt ved å anvende en vekt med toppåfylling.

Våtgranulering

Pulverne ble blandet i en granulator og så granulert ved å anvende vann. Rørevinge- og hakkehastigheter ble holdt konstant i blanderen ved en lav innstilling under granuleringen og våtsammenblandingsoperasjonene. Etter vanntilsetning ble røreren og hakkeren stanset, og granulatorbeholderen ble åpnet for å observere granuleringskonsistensen og -strukturen. Lokket ble lukket, og våtsammenblandingsfasen ble utført. Akseptable granuler hadde henholdsvis 40 og 60 vekt% vann.

Våtoppmaling

For å lette jevn tørkeprosess ble hver våtgranulering deagglomerert med en mølle utstyrt med en sikt og en rørevinge. De oppmalte våte granuler ble fylt i en tørker med flytende lag umiddelbart etter våtoppmaling.

5

Tørking med flytende lag

Oppmalte våte granuler ble tørket ved å anvende en innstilt temperatur for innløpsluft på ca. 70 °C og en luftstrøm på ca. 100 cfm. Mål-LOD var ca. 1,0 % med et område på ikke mer enn (NMT) 1,5 %. Den totale tørketid i flytende lag varierte fra 53 til 75 minutter. Slutt-LOD varierte fra 0,4 % til 0,7 % for alle porsjonene som ble tørket. Den endelige utløpstemperaturen for alle porsjonene varierte fra 47 °C til 50 °C.

10

Tørroppmaling

Alle tørkede granuler ble oppmalt gjennom en perforert sikt. Møllen ble utstyrt med en firkantørrevinge og drevet. Porsjonene ble oppmalt og overført manuelt til V-blanderen.

15

Blanding

Hver porsjon ble blandet ved å anvende V-blanderen, idet man startet med 12 kg materialer, varierte i ett sett med tre formuleringer endelig pulverblandingsutbytte tilgjengelig for pressing etter blanding fra 10,5 kg (87,5 %) til 11,1 kg (92,5 %). Den endelige pulverblandingstetthet varierte fra 0,48 til 0,58 g/cm³, og den geometriske gjennomsnittlige diameterpartikkelstørrelse varierte fra 112 til 221 µm. Prosent vann og våtsammenblandigstid påvirker sluttpulverblandingspartikkelstørrelse og bulk tetthet.

20

Pulverblandingen for både tenofovir DF og emtricitabin ga en gjennomsnittlig (n = 10) styrkeverdi for tenofovir DF som varierte fra 100,6 % til 102,8 % målstyrke for porsjonene, og de relative standardavvik (RSD) var fra 0,5 % til 1,7 %. Den gjennomsnittlige (n = 10) styrkeverdi for emtricitabin varierte fra 101,3 % til 104,1 % målstyrke for porsjonene med relativt standardavvik (RSD) som varierte fra 0,6 % til 1,7 %. Vannivået i den endelige pulverblanding variert fra 0,8 % til 1,1 % LOD.

25

30

Tablettpressing

Sluttblandingene ble presset ved å anvende en rotasjonstablettpresse, og tablettene ble filmbelagt.

35

Tre 300 g formuleringer (tabell 2) ble granulert i en granulator utstyrt med en 1 liters beholder. Mengdene av intragranulære bestanddeler var basert på en 30 g total porsjonsstørrelse. Formuleringene i porsjonene 1 og 2 atskilte seg i mengden av krystallinsk cellulose, som var henholdsvis 30 og 20 vekt%. Porsjonene 2 og 3 var identiske, bortsett

fra typen bindemiddel. Porsjon 2 inneholdt 5 vekt% forgelatinert stivelse, og porsjon 3 inneholde 5 vekt% povidon som bindemiddel.

Tabell 2

Bestanddel	Porsjon 1 vekt%	Porsjon 2 vekt%	Porsjon 3 vekt%
Tenofovir-disoproxil-fumarat	30,0	30,0	30,0
Emtricitabin	20,0	20,0	20,0
Forgelatinert stivelse, NF/EP	5,0	5,0	N/A
Povidon, USP/NF (C-30)	N/A	N/A	N/A
Krysskarmellosenatrium, NF/EP	6,0	6,0	6,0
Laktosemonohydrat, NF/EP	8,0	18,0	18,0
Mikrokrystallinsk cellulose, NF/EP ^a	30,0	20,0	20,0
Magnesiumstearat, NF/EP	1,0	1,0	1,0
Renset vann, USP/EP	a	a	a
Totalt	100,0	100,0	100,0

^aVann fjernet under tørking

Etter vanntilsetning ble rørreren og hakkeren stanset, og granulatorbeholderen ble åpnet for å observere granuleringskonsistensen og –strukturen. For å oppnå lik granuleringskonsistens ble porsjonene 1, 2 og 3 granulert med henholdsvis 45, 40 og 30 vekt% vann. Dekselet ble lukket, og våtsammenblandingsfasen ble utført. Alle porsjonene hadde en 30 sekunders våtsammenblanding som resulterte i akseptable granuleringer. Våtgranuleringene fra alle porsjonene ble håndsiktet gjennom en sikt for å deagglomerere. De resulterende granuleringer ble brettørket i en konveksjonsovn innstilt på 60 °C i ca. 20 timer inntil en LOD < 1,0 %. De tørkede granuleringer fra alle porsjonene ble håndsiktet gjennom en sikt. For å tilpasse granuleringen til småskala-V-blanderen (300 ml) ble den endelige blandingsporsjonsstørrelse regulert til 100 g. En del, 81 g av den resulterende blanding fra porsjon 1, ble blandet med 15 g mikrokrystallinsk cellulose, 3 g krysskarmellosenatrium og 1 g magnesiumstearat. 86 g av den resulterende granulering fra porsjon 2 og porsjon 3 ble hver blandet med 10 g mikrokrystallinsk cellulose, 3 g krysskarmellosenatrium og 1 g magnesiumstearat.

Renhetsanalyse ble utført ved hjelp av reversfase-HPLC (væskekromatografi med høy yteevne). Urenheter relatert til tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin ble karakterisert og målt i API (aktiv farmasøytisk bestanddel) i løs vekt før formulering i de tre porsjonene ifølge tabell 2, og igjen etter formulering i de resulterende tabletter. Urenhetene omfatter biprodukter fra hydrolyse av de eksosykliske aminogruppene i tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin og hydrolysen av disoproxilesterne (POC) av tenofovir-disoproxil-

fumarat. I hver porsjon var totalsummen av urenheter relatert til tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin mindre enn 1 % etter formulering og tablettfremstilling.

De fysikalsk-kjemiske egenskapene til tenofovir-disoproxil-fumarat- og emtricitabintabletter ble evaluert ved hjelp av visuelt utseende, vanninnhold, merkestyrke, urenheter og nedbrytningsproduktinnhold og tablettoppløsning. Stabilitetsstudier ble utført på legemiddelprodukt emballert i beholderlukningssystemer som er identiske med det påtenkte kliniske og kommersielle beholderlukningssystem. Det var ingen tegn på misfarging eller tablettoppbrytning i løpet av stabilitetsstudien. Filmbelagte tenofovir-disoproxil-fumarat- og emtricitabintabletter oppviste tilfredsstillende stabilitet ved 40 °C/75 % RH (relativ fuktighet) i opptil 6 måneder når de ble pakket og lagret med silikageltørkemiddel. Ikke noe signifikant tap (definert som ≥ 5 % nedbrytning) i % merkestyrke for tenofovir DF eller emtricitabin ble observert etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH når de ble emballert og lagret med tørkemiddel. Økningen i de totale nedbrytningsprodukter var 1,5 % for tenofovir DF og 0,6-0,7 % for emtricitabin etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH når de ble emballert og lagret med 3 g tørkemiddel.

P a t e n t k r a v

1. Kjemisk stabil fast dose kombinasjon som omfatter 300 mg tenofovir-disoproxil-fumarat og 200 mg emtricitabin i form av en filmbelagt tablett,
5 **karakterisert ved at** kombinasjonen viser mindre enn eller lik 5 % nedbrytning av tenofovir-disoproxil-fumarat eller emtricitabin etter 6 måneder ved 40 °C/75 % relativ fuktighet, når pakket og lagret med silikageltørkemiddel ved 40 °C/75 % relativ fuktighet.
2. Fast dose kombinasjon ifølge krav 1, hvor kombinasjonen ytterligere omfatter
10 forgelatinisert stivelse, kryss-karmellosenatrium, laktose monohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose eller magnesium stearat.
3. Fast dose kombinasjon ifølge krav 2, hvor kombinasjonen omfatter 50 mg forgelatinisert stivelse, 60 mg krysskarmellosenatrium, 80 mg laktose monohydrat, 300
15 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, og 10 mg magnesium stearat.
4. Fast dose kombinasjon ifølge krav 2, hvor kombinasjonen omfatter 50 mg forgelatinisert stivelse, 60 mg krysskarmellosenatrium, 180 mg laktose monohydrat, 200 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, og 10 mg magnesium stearat.
20
5. Fast dose kombinasjon ifølge krav 2, hvor kombinasjonen omfatter 60 mg krysskarmellosenatrium, 180 mg laktose monohydrat, 200 mg mikrokrySTALLinsk cellulose, og 10 mg magnesium stearat.
- 25 6. Fast dose kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 som omfatter mindre enn 1 % urenheter relatert til tenofovir-disoproxil-fumarat og emtricitabin.
7. Fast dose kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor det videre omfatter et tredje antiviralt middel.
30
8. Fast dose kombinasjon ifølge krav 7 hvor det tredje antivirale midlet er valgt fra gruppen som består av en proteaseinhibitor, en nukleosidreverstranskriptase-inhibitor, en ikke-nukleosidreverstranskriptaseinhibitor og en integraseinhibitor.
- 35 9. Fast dose kombinasjon ifølge krav 8 hvor det tredje antivirale midlet er en proteaseinhibitor.
10. Fast dose kombinasjon ifølge krav 8 hvor det tredje antivirale midlet er en nukleosid-reverstranskriptaseinhibitor.

11. Fast dose kombinasjon ifølge krav 8 hvor det tredje antivirale midlet er en ikke-nukleosid-reverstranskriptaseinhibitor.

5 12. Fast dose kombinasjon ifølge krav 8 hvor det tredje antivirale midlet er en integraseinhibitor.

13. Fast dose kombinasjon ifølge krav 11 hvor det tredje antivirale midlet er efavirenz.

10

14. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av et preparat til fremstillingen av et medikament for behandling av symptomer eller effekter av en HIV-infeksjon i et infisert dyr, som omfatter administrering til dyret av en fast dose kombinasjon ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 13.