



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2323633 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2012.07.02
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2012.03.21
- (86) Europeisk søknadsnr 09792207.4
- (86) Europeisk innleveringsdag 2009.09.03
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.05.25
- (30) Prioritet 2008.09.04 US 94131 P
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
- (73) Innehaver Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, USA
- (72) Oppfinner BROWN, Jonathan, R., c/o Bristol-Myers Squibb Company Reeds Lane Moreton, Merseyside CH46 1QW, Storbritannia
TOALE, Helen, c/o Bristol-Myers Squibb Company Reeds Lane Moreton, Merseyside CH46 1QW, Storbritannia
DENNIS, Andrew, B., c/o Bristol-Myers Squibb Company Reeds Lane Moreton, Merseyside CH46 1QW, Storbritannia
TIMMINS, Peter, c/o Bristol-Myers Squibb Company Reeds Lane Moreton, Merseyside CH46 1QW, Storbritannia
- (74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

-
- (54) Benevnelse **Stabilt farmasøytisk preparat for optimalisert levering av en hiv-binding-inhibitor**
- (56) Anførte publikasjoner US-A1- 2005 209 246 B1, US-A1- 2006 293 304 B1, US-B2- 7 354 924 B1, WO-A2- 2007/070589 B1, WILLIAMS ROBERT O III ET AL: "INVESTIGATION OF EXCIPIENT TYPE AND LEVEL ON DRUG RELEASE FROM CONTROLLED RELEASE TABLETS CONTAINING HPMC" PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US LNKD- DOI:10.1081/PDT-120003486, vol. 7, no. 2, 1 January 2002 (2002-01-01) , pages 181-193, XP008074890 ISSN: 1083-7450

OPPFINNELSENS OMRÅDE

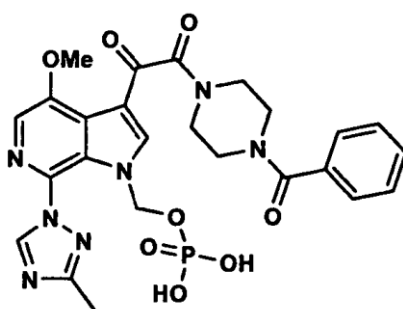
Foreliggende oppfinnelse angår en tablettformulering som gir en hensiktsmessig farmakokinetisk (PK) profil for behandling av HIV-infeksjon, og nærmere bestemt, en høyst stabil formulering med forlenget frigjøring inneholdende en HIV-binding-inhibitor og hydroksypropylmetylcellulose uten enzymhemmere som er effektiv mot HIV.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

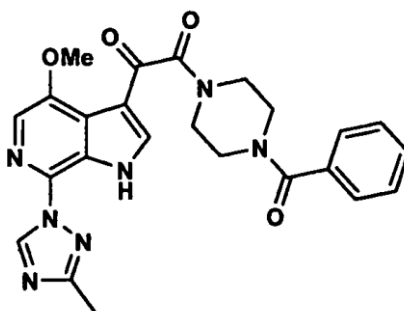
HIV-1 (humant immunsviktvirus-1)-infeksjon er fortsatt et stort medisinsk problem, med nesten 45 millioner mennesker infisert over hele verden ved slutten av år 2007. Antall tilfeller av HIV og AIDS (ervert immunsviktsyndrom) har økt raskt. I 2005, for eksempel, ble omtrent 5,0 millioner nye infeksjoner rapportert, og 3,1 millioner mennesker døde av AIDS. Medikamenter som for tiden er tilgjengelige for behandling av HIV omfatter nukleosid revers transkriptase (RT)-hemmere eller anerkjente kombinasjoner av enkelttabletter: zidovudin (eller AZT eller Retrovir[®]), didanosin (eller Videx[®]), stavudin (eller Zerit[®]), lamivudin (eller 3TC eller Epivir[®]), zalcitabine (eller DDC eller Hivid[®]), abakavir succinate (eller Ziagen[®]), Tenofovir disoproksil fumarat-salt (eller Viread[®]), emtricitabine (eller FTC eller Emtriva[®]), Combivir[®] (inneholder -3TC samt AZT), Trizivir[®] (inneholder abakavir, lamivudin og zidovudin), Epzicom[®] (inneholder abakavir og lamivudin), Truvada[®] (inneholder Viread[®] og Emtriva[®]); non-nukleosid revers transkriptase-hemmere: (nevirapin eller Viramune[®]), delavirdine (eller Rescriptor[®]) og efavirenz (eller Sustiva[®]), Atripla[®] (Truvada[®] + Sustiva[®]), og etravirin, og peptidomimetika proteasehemmere eller godkjente formuleringer: sakvinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra[®] (lopinavir og Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz[®]), og tipranavir (Aptivus[®]), og integrasehemmere slik som raltegravir (Isentress[®]), og entry inhibitorer som for eksempel enfuvirtid (T-20) (Fuzeon[®]) og maraviroc (Selzentry[®]).

I tillegg er HIV-binding-inhibitorer en ny subklasse av antivirale forbindelser som binder til HIV overflateglykoprotein gp120, og forstyrrer interaksjonen mellom overflateproteinet gp120 og vertscelle-reseptoren CD4. Følgelig hindrer de HIV fra å binde til den humane CD4 T-cellen, og blokkerer HIV-replikasjon i det første stadium av HIV livssyklusen. Egenskapene av HIV-binding-inhibitorene har blitt forbedret i et forsøk på å oppnå forbindelser med størst mulig anvendbarhet og effektivitet som antivirale midler.

En HIV-binding-inhibitorforbindelse, spesielt, har nå vist vesentlig overlegen dyktighet mot HIV. Denne forbindelsen er kjent som 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin. Den er vist og beskrevet i US 20050209246. Forbindelsen er representert ved formelen nedenfor:



Forbindelsen ovenfor er fosfatester-prodrogen av den aktive legemiddelforbindelsen
 5 nedenfor, 1-(4-benzoyl-piperazin-1-yl)-2-[4-metoksy-7-(3-metyl-[1,2,4] triazol-1-yl)-
 1H-pyrralo[2,3-c] pyridin-3-yl]-etan-1,2-dion, som er vist og beskrevet i US 7,354,924,



10 Fosfatester-prodrogen er utformet til å bli hydrolysert av endogen alkalisk
 fosfatase til den aktive legemiddelforbindelsen umiddelbart før absorpsjon. Alkalisk
 fosfatase er til stede i både en bundet og en ubundet form i tynntarmen og tykktarmen.
 Dersom ubundet enzym i intestinalt eller kolon-miljø tas opp inn i en doseringsform
 15 med forlenget frigjøring slik som en matrikstablett, kunne enzymet teoretisk sett
 forårsake *in situ*, for tidlig hydrolyse av prodrogen. Dersom prodrogen blir hydrolysert
 inne i tablettene kunne dette forhindre senere tilfredsstillende absorpsjon av den aktive
 legemiddelforbindelsen i kroppen. Dette kunne, i sin tur, bety økt dosering eller verre,
 mislykket behandling.

20 Det er derfor ønsket, innen området, en doseringsform inneholdende HIV-
 binding-inhibitor prodroge-forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1H-
 1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonoksy)metyl]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-1,2-
 dioksoetyl]-piperazin. Denne formuleringen skulle være stabil og egnet for forlenget
 frigjøring, og inneholder ønskelig ingen enzymhemmere, og beskytter fremdeles
 25 prodroge-forbindelsen fra hydrolyse innenfor doseringsformen etter oral administrasjon.
 Det er også ønsket nye fremgangsmåter for behandling av HIV-infeksjon ved bruk av en
 stabil tablettform av prodroge-forbindelsen identifisert ovenfor.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen tilveiebringer et farmasøytisk preparat, en tablett, inneholdende forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-
 5 [(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, og hydroksypropyl-metylcellulose (HPMC) som har en viskositet på minst omtrent 100 cP, hvori preparatet ikke inneholder noen enzymhemmere, og nevnte HPMC er til stede i nevnte preparat i en mengde på 10-50 vekt-%.

Oppfinnelsen tilveiebringer også et farmasøytisk preparat inneholdende fosfater prodroge-forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-
 10 triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, og hydroksypropyl-metylcellulose (HPMC) som har en viskositet på minst omtrent 100 cP, hvori preparatet ikke inneholder noen enzymhemmer og beskytter prodrogen fra for tidlig omdannelse til den aktive legemiddelforbindelsen før og etter administrasjon.

15 I en ytterligere utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat bestående hovedsakelig av forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, HPMC som har en viskositet på minst omtrent 2000 cP, mikrokrySTALLINSK cellulose, silikondioksid og magnesiumstearat, hvori preparatet ikke inneholder noen enzym-
 20 hemmer.

Det tilveiebringes også heri et farmasøytisk preparat bestående hovedsakelig av forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-
 [(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, HPMC
 25 som har en viskositet på minst omtrent 3000 cP, mikrokrySTALLINSK cellulose, silikondioksid og magnesiumstearat, hvori preparatet ikke inneholder noen enzymhemmer, og videre hvori forbindelsen inne i preparatet er hovedsakelig resistent mot hydrolyse ved enzymet alkalisk fosfatase.

Videre tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling av et pattedyr infisert med HIV-viruset omfattende å administrere til nevnte pattedyr en antiviral effektiv
 30 mengde av ett eller flere av preparatene fremlagt ovenfor.

I tillegg fremlegges en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat, hvilken omfatter å blande forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-
 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-
 dioksoetyl]-piperazin sammen med HPMC som har en viskositet på minst omtrent 2000
 35 cP i fravær av enhver enzymhemmer.

Foreliggende oppfinnelse angår disse, så vel som andre viktige formål beskrevet i det følgende.

Preparatet ifølge oppfinnelsen vil i henhold til dets ulike utførelsesformer tillate forlenget frigjøring av HIV binding-inhibitor-prodregen både *in vitro* og *in vivo*. Videre

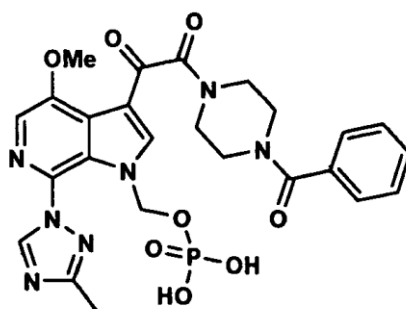
vil preparatet ifølge oppfinnelsen beskytte HIV-binding inhibitor-prodrogen inne i doseringsformen fra enzymatisk hydrolyse. Den resulterende *in vivo* frigjøringsprofilen vil føre til en optimalisert plasma-tid-profil. Mekanismen for beskyttelse synes å være kompleks og relatert til formuleringen under ett, og ikke kun til én av eksipiensene.

5

DETALJERT BESKRIVELSE AV UTFØRELSESFORMENE

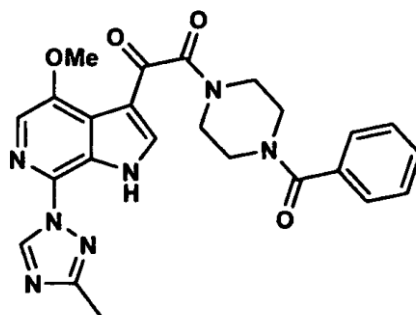
HIV binding-inhibitor-forbindelsen kjent som 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin er en fosfatester-prodroge som vist nedenfor:

10



Den er designet til å bli hydrolysert av endogen alkalisk fosfatase til den aktive forbindelsen nedenfor umiddelbart før absorpsjon:

15



Fosfatester-prodrogen har nå blitt vist å hydrolysere raskt til den aktive forbindelsen når alkalisk fosfatase er til stede i løsning. For å redusere hyppigheten av dosering har 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin nå blitt formulert til en stabil, hydrofil matrikstablett med forlenget frigjøring. Tablettformuleringen har blitt vist å svelle og danne en gel ved eksponering for vandige media. Fosfatester prodroge-forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin blir deretter frigjort fra den hydratiserte tabletten inn i oppløsningen gjennom diffusjon og/eller erosjonsprosesser over en forlenget periode.

20

25

Det har nå også blitt vist at den hydrofile matriksen av tablettens beskytter fosfater-prodrogen fra *in situ* hydrolyse til den aktive forbindelsen inne i den hydratiserte tablett. Dette muliggjør at frigjøring av prodrogen kan finne sted over en forlenget tidsperiode og føre til en ønsket farmakokinetisk profil uten behov for å inkorporere enzymhemmere i formuleringen. Dersom prodrogen skulle bli hydrolysert inne i tablett ville den resulterende aktive forbindelsen være utilgjengelig for absorpsjon og den ønskede farmakokinetiske profilen ville ikke bli oppnådd.

Følgelig tilveiebringer preparatet ifølge oppfinnelsen en formulering med forlenget frigjøring inneholdende 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonoksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin. Formuleringen inneholder omtrent 20-90 vekt-% av forbindelsen. I en mer foretrukket utførelsesform tilveiebringes omtrent 50-85 vekt-% av forbindelsen. Enda mer foretrukket inneholder formuleringen omtrent 60-75 vekt-% av prodroke ester-forbindelsen.

Selv om en rekke alternative vannløselige salter av fosfater-prodrogen kan anvendes, er tris salt-formen av 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonoksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, spesielt foretrukket for anvendelse heri.

Også omfattet i formuleringen er hydroksypropyl metylcellulose (HPMC). HPMC er en polymer av farmasøytisk kvalitet som anvendes ved fremstilling av formuleringer med forlenget frigjøring. HPMC er til stede i preparatet i en mengde på omtrent 10-50 vekt-% derav. Mer foretrukket er mengden av HPMC omtrent 15-40 vekt-%. Enda mer ønskelig inneholder preparatet omtrent 20-30 vekt-% av HPMC.

Det er foretrukket at HPMC anvendt som del av preparatet ifølge oppfinnelsen har en relativt høy hydratisert viskositet. Foretrukket skulle viskositeten av en 2% oppløsning av HPMC i vann være minst omtrent 100 centipoise (cP). Enda mer foretrukket skulle viskositeten være minst omtrent 2000 cP. Mer ønskelig skulle viskositeten av HPMC som er inkludert i formuleringen være minst omtrent 3000 cP. I noen utførelsesformer er det enda mer foretrukket at HPMC har en viskositet på minst omtrent 4000 cP. Det er også foretrukket at viskositeten av HPMC ikke overskrider omtrent 10000 cP, selv om det i noen anvendelser kan være passende med en øvre grense for viskositet på omtrent 50000 cP, eller til og med 120000 cP.

Det er også foretrukket at HPMC anvendt som del av oppfinnelsen har en metoksy-substitusjon som er vesentlig høyere enn graden av hydroksypropoksy-substitusjon av molekylet. For eksempel er HPMC som har omtrent 22% metoksy-substitusjon og omtrent 8% hydroksypropoksy-substitusjon sterkt foretrukket for anvendelse heri.

I tillegg til de førnevnte bestanddelene, inkludert HPMC, inneholder preparatet ifølge oppfinnelsen ett eller flere ytterligere hjelpestoffer. Disse hjelpestoffene blir

ønskelig valgt for å bistå ved utviklingen av den endelige formuleringsmatriksen. Hjelpesoffer omfatter fyllmidler, flyttfremmende midler, glattemidler, bindemidler, fortynningsmidler, desintegrasjonsmidler, konserveringsmidler og lignende. Disse kan velges fra gruppen bestående av mikrokrySTALLinsk cellulose, silikondioksid og
5 magnesiumstearat. Filmbrasjeringsmaterialer av farmasøytisk kvalitet kan også anvendes. Andre hjelpesoffer tilgjengelig for fagfolk på området kan også anvendes heri. Dette(disse) ytterligere hjelpesoffet(hjelpesoffene) er til stede i formuleringen i en mengde på omtrent 0,01 til 15 vekt-% derav. Mer foretrukket er mengden av ytterligere
10 hjelpesoff(er) innenfor området på omtrent 0,5 til 10 vekt-% i den endelige formuleringen.

I en ytterligere utførelsesform hvori en tablett potens mindre enn omtrent 600 mg er ønsket, kan en mengde laktose eller annet oppløselig hjelpesoff inkluderes i formuleringen i stedet for prodroge.

Som fremlagt ovenfor inneholder ikke formuleringen noen enzymhemmer. Det
15 har nå overraskende blitt vist at prodroge-forbindelsen, normalt høyst følsom for hydrolyse ved enzymet alkalisk fosfatase, er stabil i den endelige formuleringen og hydrolyseres ikke *in situ* inne i tablettmatriksen. I stedet kan forbindelsen passende frigjøres fra tablettten over en forlenget tidsperiode for hensiktsmessig omdannelse til den aktive forbindelsen, og senere absorpsjon i kroppen. Denne omdannelsen til den
20 aktive forbindelsen finner sted kun like før absorpsjon, og ikke inne i doseringsformen i seg selv.

Preparatet heri beskrevet og fremstilt kan fremstilles ved å blande prodroge-forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfono-
25 oksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin sammen med de(t) ytterligere hjelpesoffet(hjelpesoffene) i henhold til fremgangsmåter tilgjengelig på området. Deretter kan HPMC kombineres med de andre bestanddelene, og den endelige formuleringen kan presses sammen til tabletter ved bruk av en tablettpresse. I en alternativ utførelsesform blir HPMC blandet sammen samtidig med prodrogen og ytterligere hjelpesoffer. Filmbrasjering-materialer kan også appliseres på overflaten av
30 tablettten dannet på denne måten, om ønskelig.

Tablettformuleringen er høyst lagringstabil, og muliggjør også pålitelig frigjøring av prodroge-esteren fra tablettmatriksen over en forlenget periode i tarmen, foretrukket over en periode fra omtrent 4 til 24 timer, mer foretrukket omtrent 8 til 24 timer, og enda mer foretrukket omtrent 12 til 24 timer.

Som vist ovenfor er prodroge-forbindelsen i preparatet fremlagt heri vesentlig
35 resistent mot hydrolyse ved enzymet alkalisk fosfatase. Dette betyr at det er mindre enn omtrent 1% omdannelse av prodroge-forbindelse inne i tablettmatriksen etter omtrent 5 timers eksponering for innholdet av alkalisk fosfatase-enzym (fra grisetarm) ved en konsentrasjon på omtrent 1 mg/ml.

Preparatet ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt til mennesker i et doseringsområde på omtrent 1 til 100 mg/kg kroppsvekt i oppdelte doser, normalt over en forlenget periode på dager, uker, måneder eller til og med år. Ett foretrukket doseringsområde er omtrent 1 til 20 mg/kg kroppsvekt oralt i enkeltstående eller

5 oppdelte doser daglig. Et annet foretrukket doseringsområde er omtrent 1 til 40 mg/kg kroppsvekt i enkelt- eller oppdelte doser daglig. Enda et annet foretrukket doseringsområde er fra omtrent 600-1200 mg totalt to ganger daglig. Det vil imidlertid forstås at

10 det spesifikke doseringsnivået og frekvensen av dosering for hvilken som helst bestemt pasient kan varieres og vil avhenge av mange faktorer inkludert aktiviteten av

forbindelsen, den metabolske stabiliteten og lengden av virkning av denne forbindelsen, alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, metode og tid for administrasjon, ekskresjonshastighet, medikamentkombinasjon, alvorlighetsgraden av den bestemte lidelsen, og verten som gjennomgår behandling.

Også omfattet heri er kombinasjoner av formuleringen fremstilt heri, i henhold til

15 dens ulike utførelsesformer, sammen med ett eller flere midler anvendelige ved behandling av AIDS. For eksempel kan preparatene ifølge foreliggende beskrivelse effektivt administreres, hva enten i perioder av pre-eksponering og/eller post-eksponering, i kombinasjon med effektive mengder av antivirale midler mot AIDS, immunmodulatorer, antiinfektive midler, eller vaksiner tilgjengelig på området,

20 inkludert de vist her under "Bakgrunn for oppfinnelsen".

De følgende eksemplene illustrerer ett eller foretrukne aspekter av oppfinnelsen

Eksempel 1: En 600 mg tablettformulering med forlenget frigjøring

Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett
Prodroge	API	725*
HMPC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	283
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff	95
Silikondioksid	Flytfremmende middel	17
Magnesiumstearat	Glattemiddel	10
*Tris salt ekvivalent med 600 mg fri syre		

25

Eksempel 2: En alternativ 600 mg tablettformulering med forlenget frigjøring

Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett
Prodroge	API	725*
HMPC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	85
HPMC (100 cP)	Forlenget frigjøring-polymer	198

Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff /Fyllmiddel	95
Silikondioksid	Flytfremmende middel	17
Magnesiumstearat	Glattemiddel	10
*Tris salt ekvivalent med 600 mg fri syre		

Eksempel 3: En alternativ 600 mg tablettformulering med forlenget frigjøring

Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett
Prodroge	API	725*
HMPC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	28
HPMC (100 cP)	Forlenget frigjøring-polymer	255
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff /Fyllmiddel	101
Silikondioksid	Flytfremmende middel	13
Magnesiumstearat	Glattemiddel	10
*Tris salt ekvivalent med 600 mg fri syre		

5 Eksempel 4: En alternativ 600 mg tablettformulering med forlenget frigjøring

Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett
Prodroge	API	725*
HMPC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	283
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff /Fyllmiddel	103
Silikondioksid	Flytfremmende middel	9
Magnesiumstearat	Glattemiddel	10
*Tris salt ekvivalent med 600 mg fri syre		

Eksempel 5: En 200 mg formulering med forlenget frigjøring

Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett
Prodroge	API	242*
HMPC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	283
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff /Fyllmiddel	34
Laktose	Fyllmiddel	562
Silikondioksid	Flytfremmende middel	4

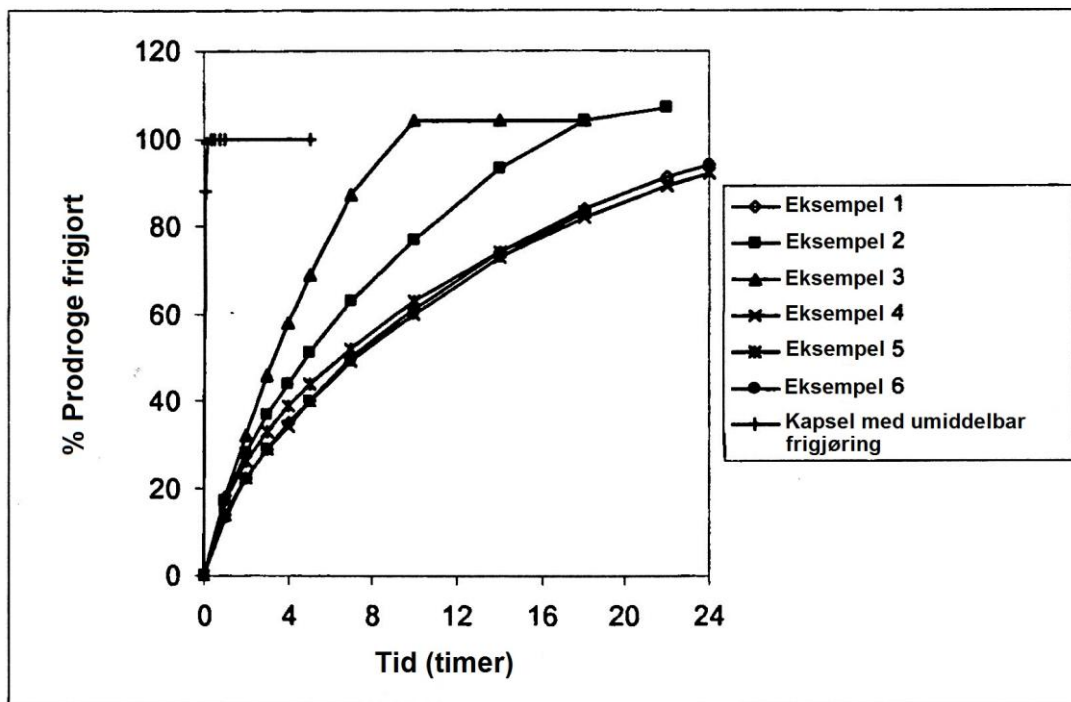
Magnesiumstearat	Glattemiddel	7
*Tris salt ekvivalent med 200 mg fri syre		

Eksempel 6: En 600 mg tablettformulering med forlenget frigjøring

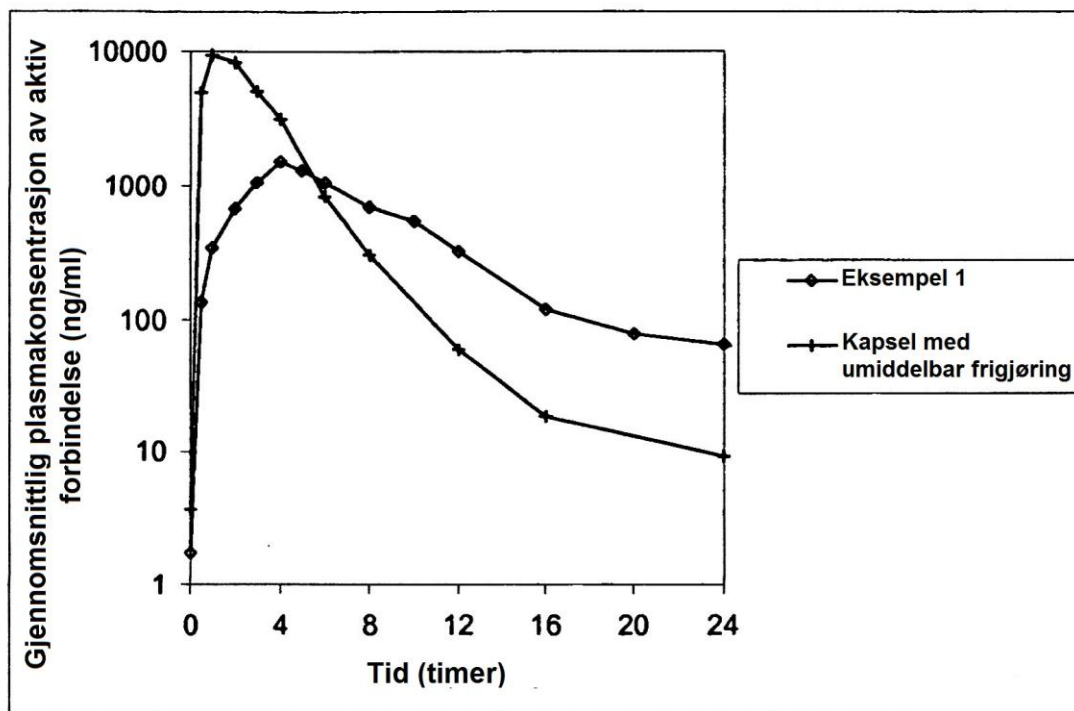
Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett
Prodroge	API	725*
HMPC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	283
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff	95
Silikondioksid	Flytfremmende middel	17
Magnesiumstearat	Glattemiddel	10
Opadry II 85F	Filmdrasjering	34
*Tris salt ekvivalent med 600 mg fri syre		

- 5 **Eksempel 7: In vitro medikament frigjøringsprofiler for eksempel-tablettformuleringer med forlenget frigjøring ved bruk av USP Type 1 Apparat med kurver som roterer ved 100 rpm og en fosfatbuffer med pH 6,8.**

10 Tabletter fra eksemplene 1 til 6 tillater frigjøring av medikament over 10 til 24 timer. Denne langsomme frigjøringen er designet for å muliggjøre opprettholdelse av plasmakonsentrasjoner av den aktive forbindelsen ved et terapeutisk nivå for en forlenget tidsperiode. Frigjøringsprofilen for kapselen med umiddelbar frigjøring er inntatt for illustrative formål.



Eksempel 8: Tabletter fra eksempel 1 administrert som en enkelt dose til frivillige personer fører til en ønsket plasmakonsentrasjon-tid-profil.



Tablettene med forlenget frigjøring opprettholder plasmakonsentrasjoner av aktiv forbindelse ved terapeutiske nivåer gjennom hele doseringsperioden på 12 timer. Dette oppnås ikke via dosering av kapselen med umiddelbar frigjøring (profil vist ovenfor for illustrative formål). Videre leverer tablettene med forlenget frigjøring en lavere maksimal konsentrasjon (C_{max}) sammenlignet med kapslene med umiddelbar frigjøring. Dette er ønskelig for å begrense C_{max}-relaterte uheldige hendelser.

Eksempel 9: Alkalisk fosfatase er vist å raskt omdanne prodroge til aktiv legemiddelforbindelse i Tris-HCl-buffer med pH 7,0.

Fosfatester-prodrogen ble oppløst i Tris-HCl-buffer pH 7,0 til en konsentrasjon på 0,72 mg/ml. Alkalisk fosfatase fra svin (1 mg/ml) ble tilsatt til en alikvot av oppløsningen. 2,5 timer etter tilsetning av enzym ble en prøve analysert. Resultatene i tabellen nedenfor bekrefter at alkalisk fosfatase er aktiv i Tris-HCl buffer ved pH 7,0 og raskt hydrolyserer fosfatester-prodrogen til den aktive forbindelsen.

Prøve beskrivelse	Prodroge toppareal*	Aktiv forbindelse toppareal*
Initiell prøve av prodroge-oppløsning (ingen enzym)	99,9%	0,1%
2,5 t prøve av oppløsning inneholdene enzym	0,0%	100,0%
* uttrykt som prosent relativt til totalt toppareal for prodroge og aktiv forbindelse		

Eksempel 10: Alkalisk fosfatase er vist å trenge gjennom og forbli biologisk aktiv i en hydratisert HPMC gelmatriks.

For å bestemme hvorvidt den hydratiserte HPMC-polymeren fungerer som en barriere for inntreden av enzym inn i gel-laget, ble det fremstilt HPMC-plater inneholdende et enzymsubstrat. Kompaktet ("compacts") HPMC (viskositet 4000 cP) inneholdende 5-brom-4-klor-3-indoyl dinatrium, BCIP (enzymsubstrat) og nitrotetrazolium blå klorid, NBT (farge reagens) ble hydratisert i Tris-HCl buffer pH 7,0 inneholdende 1 mg/ml alkalisk fosfatase. Et fiolett presipitat ble observert inne i gelen etter 3 timer, hvilket bekrefter aktivitet av enzymet mot BCIP-substratet i den kompakterte HPMC. Dette bekrefter at alkalisk fosfatase er i stand til å gå inn i HPMC-gelen fra oppløsning og er biologisk aktiv deri. HPMC fungerer derfor ikke som en diffusjonsbarriere for medikamentet.

Eksempel 11: Stabiliteten av fosfater-prodrogen er vist innenfor hydratiserende tabletter fra eksempel 3 i nærvær av alkalisk fosfatase.

Tabletter ifølge eksempel 3 ble anvendt i oppløsningstester med Tris-HCl buffer pH 7,0 inneholdene alkalisk fosfatase fra svin (1 mg/ml). USP Type 1 apparat ble anvendt med kurver som roterer ved 100 rpm. Ved 2,5 timer og 4,5 timer etter oppstart av forsøket ble tabletter fjernet fra bufferen og underlagt knusing og løsningsmiddel-ekstraksjon for å analysere prodroge- og aktiv legemiddelforbindelse. Prøver av oppløsningsmediet ble også analysert.

Tabellen nedenfor viser HPLC topparealer assosiert med prodroge og aktiv legemiddelforbindelse fra tablett og bufferløsning-prøver. Det høye forholdet mellom toppareal av aktiv forbindelse og toppareal av prodroge i bufferløsning-prøver bekrefter den raske omdannelsen av prodrogen til den aktive forbindelsen i den enzym-inneholdende løsningen. Det svært lave forholdet mellom toppareal for aktiv forbindelse og toppareal for prodroge etter ekstraksjon fra tablett indikerer at ingen vesentlig omdannelse av prodrogen til den aktive legemiddelforbindelsen har funnet sted inne i tablett under hydratisering gjennom hele varigheten av forsøket. Dette bekrefter beskyttelsen av prodrogen mot alkalisk fosfatase-mediert omdannelse inne i den hydratiserte tablett.

Prøve beskrivelse	Prodroge toppareal*	Aktiv forbindelse toppareal*
2,5 t prøve av oppløsningsmedium	1,3%	98,7%
2,5 t tablett ekstraksjon	99,8%	0,2%
4,5 t prøve av oppløsningsmedium	1,1%	98,9%
4,5 t tablett-ekstraksjon	99,7%	0,3%
* uttrykt som prosent relativt til totalt toppareal for prodroge og aktiv forbindelse		

Eksempel 12: Stabiliteten av fosfater-prodrogen er vist innenfor tabletter under hydratisering ifølge eksempel 4 i nærvær av alkalisk fosfatase.

Tabletter ifølge eksempel 4 ble anvendt i oppløsningstester med Tris-HCl buffer pH 7,0 inneholdene alkalisk fosfatase fra svin (1 mg/ml) som beskrevet i eksempel 11. Tabletter og prøver av oppløsningsmedium ble fjernet ved 3 timer og 7 timer etter oppstart av forsøket.

Tabellen nedenfor viser HPLC topparealer assosiert med prodroge og aktiv forbindelse fra tablett og bufferløsning-prøver. Som i eksempel 11, ble rask omdannelse av prodrogen til det aktive legemidlet observert innenfor oppløsningsmediet og ingen

vesentlig omdannelse av prodrogen til det aktive legemidlet ble observert innenfor tabletten ved hydratering. Dette bekrefter beskyttelsen av prodrogen fra alkalisk fosfatase inne i formuleringer inneholdende ulike viskositetsgrader av HPMC og derfor hydratiserte gel-lag av ulik viskositet.

5

Prøve beskrivelse	Prodroge toppareal*	Aktiv legemiddelforbindelse toppareal*
3 t prøve av oppløsningsmedium	8,3%	91,7%
3 t tablett-ekstraksjon	99,6%	0,4%
7 t prøve av oppløsningsmedium	6,5%	93,5%
7 t tablett-ekstraksjon	98,3%	1,7%
* uttrykt som prosent relativt til totalt toppareal for prodroge og aktivt legemiddel		

Eksempel 13: Stabiliteten av fosfater-prodrogen i eksempel 4 er vist å være uavhengig av lokale pH-effekter

10 In vitro medikamentfrigjøring-forsøk utført i Tris-HCl-buffer pH 7,0 inneholdende 0,5% Universal indikator viser at det hydratisert gel-laget av tabletter ifølge Eksempel 4 er surt (omtrent pH 3). For å bekrefte hvorvidt den sure pH hemmer enzymet, ble tabletter fra Eksempel 4 fremstilt basiske ved å erstatte den sure prodrogen med basisk Tris i tablettformuleringen som vist nedenfor. Når hydratisert i Tris-HCl-
15 buffer pH 7,0 ble disse tablettene vist å ha et svakt basisk gel-lag (omtrent pH 8). Denne pH er forventet å være innenfor det akseptable området for enzymaktivitet.

Bestanddel	Funksjon	mg pr. tablett	
		Eksempel 4 gjort basisk	Umodifisert eksempel 4
Prodroge	API	591*	725**
Tris	Base	136	0
HPMC (4000cP)	Forlenget frigjøring-polymer	283	283
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimeringshjelpstoff /Fyllmiddel	101	103
Silikondioksid	Flytfremmende middel	9	9
Magensiumstearat	Glattemiddel	10	10
*Tris salt ekvivalent med 489 mg fri syre			
** Tris salt ekvivalent med 600 mg fri syre			

Tabletter fra Eksempel 4, gjort basiske, ble anvendt i oppløsningstester med Tris-HCl-buffer pH 7,0 inneholdende alkalisk fosfatase (1 mg/ml) fra svin som beskrevet i eksempel 12. Tabletter og prøver av oppløsningsmedium ble fjernet ved 3 timer og 7 timer etter oppstart av eksperimentet, og analysert.

- 5 Resultatene nedenfor viser at ingen vesentlig omdannelse av prodrogen til det aktive legemidlet finner sted inne i tablettene som er gjort basiske. Dette bekrefter at stabilisering av prodrogen inne i gel-laget ikke ble modulert ved pH som ville ha vært forventet.

Prøve beskrivelse	Prodroge toppareal*	Aktiv forbindelse toppareal*
3 t prøve av oppløsningsmedium	2,0%	98,0%
3 t tablett-ekstraksjon	99,0%	1,0%
7 t prøve av oppløsningsmedium	1,1%	98,9%
7 t tablett-ekstraksjon	98,0%	2,0%
* uttrykt som prosent relativt til totalt toppareal for prodroge og aktivt legemiddel		

10

Eksempel 14: Alkalisk fosfatase er vist å være aktiv i en formulering hvor prodrogen har blitt erstattet av den aktive forbindelsen

- 15 For å undersøke hvorvidt hemming av enzymaktivitet er observert i tabletter inneholdende medikament-substanser andre enn prodrogen, ble det fremstilt kompakt material med en vekt på 200 mg inneholdende det aktive legemidlet og enzym-substratet, BCIP/NBT, i en formulering med forlenget frigjøring. BCIP/NBT ble inkludert for å detektere alkalisk fosfatase-aktivitet i formuleringene. Kompakt material inneholdene prodroge ble også fremstilt for sammenligning. I prodroge-formuleringen er Tris inkludert deri for å justere pH til innenfor et akseptabelt område for enzymaktivitet (omtrent pH 8). Dette er ikke nødvendig i den aktive legemiddel-formuleringen, ettersom pH allerede er forventet å være innenfor det akseptable området. Enzymaktiviteten vist i Tris-HCl-buffer (ref. Eksempel 9) antyder sterkt at Tris i seg selv ikke er en enzymhemmer, og ville ikke forventes å ha en direkte innvirkning på enzymaktivitet.
- 25

Bestanddel	Funksjon	mg pr. kompakt material	
		Aktiv legemiddel-formulering	Prodroge-formulering
Prodroge	API	-	105,9
Aktivt legemiddel	API	85,9	-

Tris	Base	-	24,0
HPMC (4000 cP)	Forlenget frigjøring-polymer	49,9	49,9
Mikrokrystallinsk cellulose	Komprimerings-hjelpestoff /Fyllmiddel	60,2	16,2
Silikondioksid	Flytfremmende middel	1,6	1,6
Magnesiumstearat	Glattemiddel	1,8	1,8
BCIP	Enzymsubstrat	0,2	0,2
NBT	Fargeprodukt	0,4	0,4

Kompaktet materiale ble hydratisert i Tris-HCl-buffer pH 7,0 inneholdende 1 mg/ml alkalisk fosfatase fra svin. Etter 3 timers hydratisering, ble det observert en sterk blå/fiolett farging gjennom hele gelen i de kompakterte materialene inneholdende det aktive legemiddelmolekylet hvilket indikerer et høyt nivå av enzymaktivitet deri. Til sammenligning ble svært svak farging observert i kompakterte materialer inneholdende prodroge hvilket indikerer svært lavt nivå av enzymaktivitet. Disse resultatene bekrefter at alkalisk fosfatase er aktiv i formuleringen inneholdende det aktive legemidlet og ikke i formuleringen inneholdende prodroge.

Sett under ett antyder resultatene i eksemplene 9 til 14 et komplekst system i hvilket en uventet inhibering av alkalisk fosfatase-aktivitet finner sted inne i en formulering med forlenget frigjøring inneholdende HIV-binding prodroge-molekylet.

Patentkrav

1. Farmasøytisk preparat i form av en tablett omfattende fosfatester-prodrogen av en HIV-binding-inhibitor, l-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin, og hydroksypropyl-metylcellulose (HPMC) som har en hydratisert viskositet på minst omtrent 100 cP, som tilveiebringer en ønsket forlenget absorpsjon av den aktive legemiddelforbindelsen når administrert til mennesker, tilveiebringer stabilitet av prodrogen mot alkalisk fosfatase mens den fortsatt er inneholdt i doseringsformen under post-administrasjon betingelser, og hvori nevnte preparat ikke inneholder noen enzymhemmer og nevnte HPMC er til stede i nevnte preparat i en mengde på 10-50 vekt-%.
2. Preparat ifølge krav 1, hvori nevnte forbindelse er til stede i nevnte preparat i en mengde på 20-90 vekt-%.
3. Preparat ifølge krav 2, hvori nevnte forbindelse er til stede i en mengde på 50-85 vekt-%.
4. Preparat ifølge krav 3, hvori nevnte forbindelse er til stede i en mengde på 60-75 vekt-%.
5. Preparat ifølge krav 1, hvori nevnte HPMC er til stede i en mengde på 15-40 vekt-%.
6. Preparat ifølge krav 5, hvori nevnte HPMC er til stede i en mengde på 20-30 vekt-%.
7. Preparat ifølge krav 1, hvori nevnte HPMC har en viskositet på minst omtrent 2000 cP, minst 3000 cP eller minst 4000 cP.
8. Preparat ifølge krav 1, hvori det videre omfatter ett eller flere ytterligere hjelpestoffer valgt fra gruppen bestående av mikrokrySTALLinsk cellulose, silikondioksid og magnesiumstearat.
9. Preparat ifølge krav 8, hvori nevnte ytterligere hjelpestoffer er til stede i en mengde på 15 vekt-% av nevnte preparat.

10. Preparat ifølge krav 1, hvori nevnte viskositet av HMPC ikke overstiger 120000 cP.
11. Preparat ifølge krav 1, hvori nevnte forbindelse er i form av et tris salt.
12. Preparat ifølge krav 1, anvendelig for behandling av infeksjon av HIV, som ytterligere omfatter en antiviral effektiv mengde av et behandlingsmiddel mot AIDS valgt fra gruppen bestående av:
 - (a) et AIDS antiviralt middel;
 - (b) et antiinfektivt middel;
 - (c) en immunmodulator; og
 - (d) en annen HIV entry inhibitor.
13. Fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat i form av en tablett, hvori den omfatter å blande forbindelsen 1-benzoyl-4-[2-[4-metoksy-7-(3-metyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-1-[(fosfonooksy)metyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl]-1,2-dioksoetyl]-piperazin sammen med HPMC som har en viskositet på minst omtrent 2000 cP i fravær av enhver enzymhemmer og presse nevnte preparat sammen til en tablett.
14. Preparat ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 12, hvori den er for anvendelse ved behandling av et pattedyr infisert med HIV-viruset.
15. Preparat for anvendelse ifølge krav 14, omfattende å administrere til nevnte pattedyr en antiviral effektiv mengde av nevnte preparat, i kombinasjon med en antiviral effektiv mengde av et middel for behandling av AIDS valgt fra gruppen bestående av et AIDS antiviralt middel; et antiinfektivt middel; en immunmodulator; og en annen HIV entry inhibitor.