



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2013.03.29**

(21) Номер заявки: **200800033**

(22) Дата подачи: **2006.06.13**

(51) Int. Cl. **A61K 9/24** (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

(31) **60/690,010; 60/771,279**

(32) **2005.06.13; 2006.02.07**

(33) **US**

(43) **2008.04.28**

(86) **PCT/US2006/023223**

(87) **WO 2006/135933 2006.12.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКУИББ И
ДЖИЛИД САЙЭНСИС ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

**Дал Теренс К., Хуссаин Мунир А., Липпер
Роберт А., Эрзевски Роберт Л., Меннинг
Марк М., Олияй Реза, Ян Тайинь (US)**

(74) Представитель:

Попеленский Н.К. (RU)

(56) "HIV Treatment Information", PROJECT INFORM, [Online], 30 January 2006 (2006-01-30), pages 1-3, XP002417802, Retrieved from the Internet: URL: http://www.projinf.org/bn/bnews_013006.html [retrieved on 2007-01-31], the whole document

PUJARI, PATEL, DRAVID, PATEL, MANE, BHAGAT: "Safety and long-term effectiveness of generic fixed-dose formulations of nevirapine-based HAART amongst antiretroviral-naive HIV-infected patients in India", WORLD HEALTH ORGANIZATION, [Online], 16 December 2003 (2003-12-16), pages 99-116, XP002417803, Geneva Retrieved from the Internet: URL: <http://libdoc.who.int/publications/2003/a86263.pdf> [retrieved on 2007-01-31], abstract, pages 102-103; table 1

GILEAD: "Gilead Provides Update on Development of Fixed-Dose Regimen of Truvada (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) and Sustiva (efavirenz)", GILEAD PRESS RELEASE, [Online], 26 April 2005 (2005-04-26), page 1-3, XP002417804, Retrieved from the Internet: URL: <http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle&t=Regular&i,d=7014144> [retrieved on 2007-01-31], page 1, columns 4-6

EUROPEAN MEDICINES AGENCY: "Scientific discussion (Truvada)" EMEA, [Online], February 2005 (2005-02), pages 1-28, XP002417805, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/truvada/2832505en6.pdf> [retrieved on 2007-01-31], page 1, pages 3-4, page 25, paragraph QUALITY, page 28, the whole document

WO-A1-2004064845

WO-A-2005021001

WO-A2-03045327

EP-A-1332757

BRISTOL MYERS SQUIBB: "Sustiva", WWW.FDA.GOV, [Online] February 2005 C2005-02), pages 3-40, XP002417851, Retrieved from the Internet: URL: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Sustiva_PI61005.pdf [retrieved on 2007-01-31], page 3, paragraph TABLETS

GILEAD: "Truvada", WWW.FDA.GOV,

[Online] May 2005 (2005-05), pages 1-29, XP002417852, Retrieved from the Internet: URL: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/0ct_PI/Truvada_PI.pdf [retrieved on 2007-01-31], page 1, last paragraph, pages 9-10; tables 4, 5

GILEAD, BRISTOL-MYERS SQUIBB: "Atripla", WWW.FDA.GOV, [Online], July 2006 (2006-07), pages 4-53, XP002417853, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/0219371bl.pdf> [retrieved on 2007-01-31], page 4, paragraph, DESCRIPTION

"Atripla Fact Sheet", WWW.FDA.GOV, [Online], 12 July 2006 (2006-07-12), pages 1-2, XP002417854, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/atrilpa/factsheet.htm> [retrieved on 2007-01-31], page 1, paragraphs 1-3, 5, 6

FDA: "Guidance for Industry Fixed Dose Combination and Co-Packaged Drug Products for Treatment of HIV", WWW.FDA.ORG, [Online], May 2004 (2004-05), pages 1-17, XP002417855, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/hiv/hivguidance.html> [retrieved on 2007-01-31], pages 12-13, paragraph SCENARIO101, page 14, paragraph SCENARIO104, page 14, last paragraph, page 10, pages 6-7, paragraph C

(57) Настоящее изобретение относится к новому фармацевтическому продукту, содержащему эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир DF в составе многокомпонентной единичной пероральной лекарственной формы, в которой первый компонент содержит тенофовир DF и необязательно эмтрицитабин, а второй компонент содержит эфавиренз, при этом оба компонента находятся в стабилизирующей конфигурации. В соответствии с предпочтительными аспектами первый компонент готовят путем сухой грануляции.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины и фармакологии, а именно к новым фармацевтическим продуктам, содержащим эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир DF, к способам получения таких продуктов и способам их применения для лечения вирусных заболеваний, в частности ВИЧ-инфекций.

Сведения о предшествующем уровне техники

Настоящая заявка относится к продуктам для лечения вирусных инфекций, в частности ВИЧ-инфекций, в которых используются известные противовирусные соединения эфавиренз (торговая марка Sustiva (Сустива), также называется EFV), эмтрицитабин (торговая марка Emtriva (Эмтрива), также называется FTC) и тенофовир DF (дизопроксила фумарат, также называется TDF, торговая марка Viread (Вириад), продается совместно с эмтрицитабином под торговой маркой Truvada (Трувада)).

Продукт Трувада получают влажной грануляцией эмтрицитабина и тенофовира DF (WO 04/64845), в результате которого при определенных условиях можно получить химически стабильную лекарственную форму. Этот продукт не содержит эфавиренз.

Терапия ВИЧ с использованием эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира DF считается желательной (далее этот продукт называется "тройная комбинация", см. WO 04/64845). Однако производство коммерчески жизнеспособной тройной комбинации требует, чтобы продукт соответствовал жестким требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по биоэквивалентности коммерческих продуктов, Виреада (тенофовир дизопроксилфумарат), Эмтрива (эмтрицитабин) и Сустива (эфавиренз), а также, чтобы размер таблетки позволял пациенту легко ее проглотить.

Первоначальные попытки просто смешать три препарата (фармацевтически активные интермедиа™, или API) в единичную, в значительной степени гомогенную композицию, получаемую методом влажной грануляции, не привели к получению химически стабильной таблетки. В такой таблетке тенофовир DF был чрезвычайно нестабилен и в ходе экспериментов по изучению его стабильности быстро распадался. Эфавиренз неожиданно оказался несовместим с тенофовиром DF, теперь это связывают с действием поверхностно-активного вещества (лаурилсульфата натрия), обнаруженного в эфавирензе, входящем в состав препарата.

Позднее была предпринята еще одна попытка получить тройную комбинацию. На этот раз три компонента обрабатывались методом сухой грануляции без поверхностно-активного вещества. В результате получили таблетку, не достигшую биоэквивалентности по отношению к эфавирензу в клинических испытаниях на людях. Максимальная концентрация эфавиренза в кровотоке и общее действие лекарственного средства (C_{max} и AUC) оказались ниже соответствующих характеристик, определенных для коммерческого препарата сравнения, таблеток Сустива (эфавиренз). По мнению авторов изобретения, для достижения биоэквивалентности Сустивы в тройную комбинацию (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксила фумарат) необходимо ввести еще по меньшей мере поверхностно-активное вещество.

Содержание указанную комбинацию таблетки изготавливались следующим способом: компонент эфавиренз совместно с поверхностно-активным веществом и другими наполнителями уплотняли методом влажной грануляции, затем отдельно методом сухой грануляции готовили компонент Трувада, смешивали гранулы вместе, спрессовывали полученную смесь в таблетки и покрывали их оболочкой. К удивлению изобретателей, оказалось, что такой подход также не позволяет достичь желаемой биоэквивалентности при сравнении коммерческого продукта Сустивы (эфавиренз) с данными клинических испытаний (то есть предлагаемого продукта тройной комбинации). Чтобы преодолеть недостатки простых методов получения лекарственной формы тройной комбинации, требовалось разработать совершенно новый способ, и это предполагает изобретательский уровень.

В настоящее время на рассмотрении находится еще одна заявка (USSN 60/771353, поданная в то же время и явным образом включенная сюда по ссылке), призванная устранить еще одно препятствие при создании лекарственной формы тройной комбинации, то есть уменьшить размер полученного комбинированного продукта. Хотя ранее сообщалось об успешном изготовлении химически стабильных препаратов Трувада (WO 04/64845), отношение наполнителя к активному фармацевтическому интермедиату в этих препаратах было относительно невелико. Увеличение содержания наполнителей и влажная грануляция комбинации из трех активных фармацевтических интермедиатов неожиданно привело к получению препарата, в котором тенофовир DF оказался чрезвычайно нестабилен. Как сообщалось в заявке USSN 60/771353, полагают, что добавление достаточного количества воды для влажной грануляции эфавиренза (относительно малорастворимого, по сравнению с эмтрицитабином и тенофовиром DF) приводило к растворению двух последних активных фармацевтических интермедиатов в эвтектической смеси. Такая смесь после связанной с грануляцией сушки образовывала стеклообразный или аморфный продукт, в котором тенофовир DF был химически нестабилен, по сравнению с кристаллическим активным фармацевтическим интартедиатом. Добавление наполнителя в достаточном количестве, чтобы ослабить влияние избытка воды, не согласовывалось с желанием получить пероральную лекарственную форму тройной комбинации приемлемых размеров.

Как показано в заявке USSN 60 /771353, эта проблема была решена сухой грануляцией композиции

из эмтрицитабина и тенофовира DF, то есть грануляцией композиции без введения дестабилизирующего количества жидкой воды. Удаление воды (в особенности, жидкой воды) или существенное снижение ее содержания устраняло нежелательное образование эвтектической смеси и повышало стабильность образующегося фармацевтического продукта.

Сухая грануляция компонента эмтрицитабина/тенофовира DF обладает определенными преимуществами, однако, необходимо также устранить нежелательную несовместимость тенофовира DF и поверхностно-активного вещества, используемого в составе Суствива.

Сущность изобретения

В соответствии с настоящим изобретением проблемы достижения стабильности и биоэквивалентности тройной комбинации были решены разработкой многокомпонентной лекарственной формы, один компонент которой содержит тенофовир DF и необязательно эмтрицитабин, а другой - по меньшей мере эфавиренз. Еще одним аспектом изобретения является лекарственная форма, содержащая компонент тенофовир DF и поверхностно-активный компонент, не находящийся в дестабилизирующем контакте с тенофовиром DF.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Лекарственная форма по настоящему изобретению включает эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир DF. Как уже отмечалось выше, тенофовир DF и эфавиренз входят в состав разных компонентов. Обычно эмтрицитабин входит в состав того же компонента что и тенофовир DF, но в соответствии с другими аспектами эмтрицитабин может представлять собой самостоятельный компонент или быть смешанным с эфавирензем. Его локализация не играет решающей роли при использовании настоящего изобретения. Все, что необходимо, это чтобы в состав лекарственной формы входил эмтрицитабин и чтобы компонент тенофовир DF был изолирован от поверхностно-активного вещества, входящего в состав компонента эфавиренза. В контексте применения настоящего изобретения можно использовать любой процесс, добавку, параметр или конфигурацию способа, которые могут свести к минимуму контакт между поверхностно-активным веществом и тенофовиром DF.

Термин "компонент" означает физически дискретную единицу или обособленную часть, которая ассоциирована физически и находится в контакте с другими компонентами. Это не означает, что единицы или обособленные части не находятся в физическом контакте друг с другом. Фактически, в общем случае, предпочтительно, чтобы они находились в физическом контакте друг с другом и составляли единое устройство, изделие или композицию. Степень ассоциации компонентов должна облегчать пероральное введение композиции в виде единичной лекарственной формы. Например, изобретение не включает изготовление для пациентов упаковок, в которых Суствива и Трувада находятся в отдельных ячейках или контейнерах или иным образом упакованы отдельно друг от друга (хотя, разумеется, композиции по настоящему изобретению могут быть необязательно упаковываны в любой общепринятой форме, в зависимости от конкретных обстоятельств).

Как правило, компоненты лекарственной формы по настоящему изобретению представлены в виде нескольких слоев, обычно, в виде бислоя, как показано в одном аспекте, приведенном в качестве примера. Однако, если эмтрицитабин представлен в виде самостоятельного компонента, то лекарственная форма будет иметь по меньшей мере трехслойную структуру.

Не обязательно для каждого лекарственного средства готовить только один компонент (например, лекарственная форма может необязательно включать по 2 слоя каждого компонента, всего 6 слоев). Таким образом, единичная доза содержит слоистую структуру, состоящую из большого количества компонентов. Для каждого лекарственного средства или комбинации лекарственных средств не требуется готовить равное количество компонентов, то есть слоев. Главное, чтобы общая дозировка всех компонентов в сумме составляла желаемое количество.

Подходят и другие способы пространственной организации компонентов, главное, чтобы соблюдалась желаемая степень разделения тенофовира DF и поверхностно-активного вещества. Например, компоненты могут составлять не плоские слои вдоль оси таблетки, а располагаться цилиндрически, причем каждый круг цилиндра содержит отдельный компонент. Еще одной альтернативой является объединение компонентов с помощью технологии нанесения покрытий.

Обычно компоненты находятся в прямом контакте друг с другом, то есть между ними отсутствуют какие-либо барьеры или защитные слои. В соответствии с другими аспектами, между несовместимыми компонентами создается барьер. Подходящим примером такого аспекта является многокамерная капсула, в которой несовместимые компоненты распределены по разным камерам. Альтернативно, можно приготовить таблетку, содержащую заключенный в капсулу компонент, находящийся внутри несовместимого с ним компонента. В общем случае, нежелательно готовить хорошо перемешанную смесь из несовместимых компонентов, если только не принять специальных мер по защите компонента тенофовира DF от поверхностно-активного вещества.

В соответствии с обычным аспектом компоненты лекарственной формы настоящего изобретения распределены пространственно таким образом, чтобы компонент тенофовира DF не находился в дестабилизирующем контакте с поверхностно-активным веществом компонента эфавиренза. "Дестабилизирующий" означает любой контакт между тенофовиром DF и поверхностно-активным веществом, спо-

способный вызвать фармацевтически неприемлемое разрушение тенофовира DF.

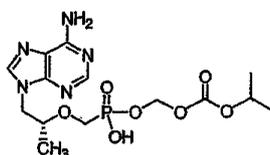
Стабилизирующая конфигурация представляет собой любую пространственную организацию компонентов тенофовира DF и эфавиренза, которая не приводит к образованию "фармацевтически неприемлемого количества" любого из нижеперечисленных продуктов распада. Дестабилизирующий контакт представляет собой пространственную организацию, которая приводит к образованию любого из нижеприведенных продуктов распада в "фармацевтически неприемлемом количестве".

Пространственная геометрия и состояния допустимого контакта между тенофовиром DF и компонентом, содержащим поверхностно-активное вещество, фактически, неограниченны. Эта пространственная геометрия называется "стабилизирующей конфигурацией", или, выражаясь по-другому, конфигурацией, не содержащей "дестабилизирующий контакт" в соответствии с определением этого термина. Существует множество способов (например, лаурилсульфат натрия дестабилизирует тенофовир DF), позволяющих использовать главную идею настоящего изобретения, чтобы не допустить образования фармацевтически неприемлемого количества продуктов распада тенофовира DF.

Кроме того, если в состав компонента тенофовира DF входит эмтрицитабин, допустимый контакт также не должен приводить к образованию фармацевтически неприемлемых количеств продукта распада эмтрицитабина.

"Распад" тенофовира DF представляет собой образование фармацевтически неприемлемого количества по меньшей мере одного из продуктов распада моно-РОС РМРА, димера или смешанного димера. "Распад" FTC определен как образование фармацевтически неприемлемого количества FTU. Структура этих продуктов распада показана ниже:

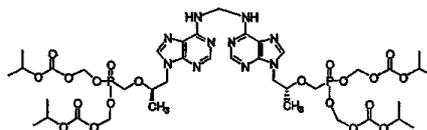
Моно-РОС РМРА



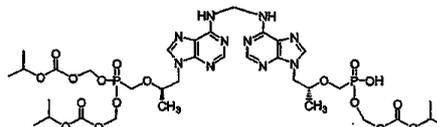
моно-РОС РМРА

Димерные продукты распада

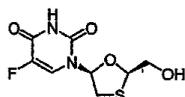
Димер



Смешанный димер



FTU имеет следующую структуру:



"Фармацевтически неприемлемым количеством" следует считать нижеприведенные количества каждого из продуктов распада. Анализ продуктов распада может проводиться либо в абсолютных количествах, либо в приростных величинах. Абсолютное или общее количество продукта распада просто представляет собой количество этого продукта, обнаруженное в исследуемом образце. Приростная величина означает дополнительное количество продукта распада, обнаруженное в продукте по сравнению с тем, которое было (если было) в исходном материале фармацевтически активного интермедиата. Более того, количество продукта распада можно определять два раза. Первый момент определения соответствует поступлению образца на рынок, а второй наступает после хранения продукта в условиях, описанных ниже, то есть таким образом можно определить срок годности вещества, как описано ниже.

Общие количества в момент выпуска продукции (первая коммерческая продажа)

Не более чем приблизительно 3%, обычно около 1,5% моно-РОС РМРА, не более чем приблизительно 1%, обычно около 0,5%, димера, не более чем приблизительно 0,5%, обычно около 0,25% смешанного димера.

Менее чем приблизительно 0,5%, обычно около 0,2%, FTU.

Общие количества во время хранения (хранение при 25°C/60% относительной влажности в течение 24 месяцев).

Не более чем приблизительно 10%, обычно около 5% моно-РОС РМРА.

Не более, чем приблизительно 2%, обычно около 1%, димера.

Не более, чем приблизительно 2%, обычно около 1%, смешанного димера.

Не более, чем приблизительно 4%, обычно около 2% FTU.

Приrostные величины в момент выпуска продукции (первая коммерческая продажа).

Не более, чем приблизительно 2%, обычно около 0,5% моно-РОС РМРА.

Не более, чем приблизительно 0,6%, обычно около 0,1%, димера.

Не более, чем приблизительно 0,3%, обычно около 0,05%, смешанного димера.

Менее, чем приблизительно 0,4%, обычно около 0,1%, FTU.

Приrostные величины во время хранения (хранение при 25°C/60% относительной влажности в течение 24 месяцев).

Не более, чем приблизительно 9%, обычно около 4% моно-РОС РМРА.

Не более, чем приблизительно 1,6%, обычно около 0,6%, димера.

Не более, чем приблизительно 1,8%, обычно около 0,8% смешанного димера.

Не более, чем приблизительно 3,9%, обычно около 1,9% FTU.

Процентное содержание продукта распада представляет собой количество продукта распада, измеренное путем сравнения времени удержания при ВЭЖХ. При сравнении времени удержания ВЭЖХ, время удержания основных пиков в таблетке не должно отличаться более чем на 2% от времени удержания основных пиков препарата стандарта сравнения, содержащего эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир DF, причем анализ должен быть индивидуальным для эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира DF. При подсчете процента количество определенного в ходе анализа ВЭЖХ индивидуального продукта деградации делят на общее количество тенофовира DF плюс все три продукта деградации.

Указанные параметры используются для того, чтобы оценить, соответствует ли исследуемая композиция требованиям стабилизирующего контакта. Например, лекарственная форма тройной комбинации может быть спроектирована в виде продукта, содержащего вкрапления уплотненных гранул компонента тенофовир DF, диспергированных в матрице компонента эфавиренз. При приготовлении композиции можно использовать гранулы разных размеров. Все это множество потенциальных продуктов затем будет исследоваться или храниться в указанных выше условиях, а затем исследоваться с целью анализа образования продуктов распада тенофовира DF и/или FTC. Если в момент выпуска продукт не содержит выше указанного приблизительного количества по меньшей мере одной из четырех примесей, перечисленных в списке указанных выше четырех парадигм, то контакт признается стабилизирующим. Разумеется, квалифицированный специалист может разработать и более строгие стандарты, но это является делом выбора и не ограничивает область настоящего изобретения.

В соответствии с предпочтительными аспектами эмтрицитабин и тенофовир DF смешивают и готовят соответствующий компонент методом сухой грануляции (US 6,077,135). В соответствии с предпочтительными аспектами композиция, содержащая полученную методом сухой грануляции смесь тенофовира DF и эмтрицитабина, используется в качестве одного компонента лекарственной формы настоящего изобретения.

Метод сухой грануляции сам по себе является хорошо известным методом фармацевтического производства. В общем случае, фармацевтически активные интермедиаты смешивают с наполнителями и умягчителями, после чего осуществляют прессование с образованием массы. Затем эту массу, как правило, растирают или измельчают и просеивают, чтобы получить частицы желаемых размеров. Гранулированный продукт затем прессуют в таблетки, упаковывают в капсулы или иным образом преобразуют в единичную лекарственную форму.

Прессование с образованием массы осуществляют на обычном оборудовании.

Как правило, фармацевтически активные интермедиаты и наполнители пропускают через ролики для придания смеси большей компактности. Однако могут использоваться и другие способы прессования смеси фармацевтически активных интермедиатов, например, прессование в комки (комкование).

В соответствии с методом сухой грануляции фармацевтически активные интермедиатаTM и выбранные наполнители прессуют с образованием массы, которую затем при необходимости растирают или измельчают и, если необходимо, просеивают, чтобы получить гранулы желаемых размеров. Прессование с образованием массы проводят на традиционном оборудовании. Как правило, фармацевтически активные интермедиаты и наполнители пропускают через ролики для большего уплотнения смеси. Однако могут использоваться и другие способы прессования смеси фармацевтически активных интермедиатов, например прессование в комки (комкование).

Композиция, содержащая сухие гранулированные эмтрицитабин и тенофовир DF, представляет собой продукт сухой грануляции. В этой композиции в значительной степени сохраняются кристаллические фармацевтически активные интермедиаты, и она практически не содержит сухой эвтектической смеси эмтрицитабин/тенофовир DF. Как правило, композиция содержит приблизительно менее 15 мас.% сухой эвтектической смеси, обычно приблизительно менее 10 мас.% и часто приблизительно менее 5 мас.%.

Процесс сухой грануляции осуществляют в отсутствие дестабилизирующего количества воды, при этом "дестабилизирующим" называется такое количество жидкой воды, которая вызывает фармацевти-

чески неприемлемый распад тенофовира DF и/или FTC, как описано в настоящей заявке. Если лекарственная форма настоящего изобретения содержит сухой гранулированный компонент эмтрицитабин/тенофовир DF, то допустимое количество продуктов распада в готовой лекарственной форме сохраняется таким же, как было определено выше, то есть количество воды, с которой осуществляется контакт и/или по отношению к которой проводится экспозиция, не должны приводить к накоплению продуктов распада сверх определенных выше стандартов.

Разумеется, можно сначала протестировать сухие гранулы на содержание этих продуктов распада и затем, если тест пройден, объединить их в лекарственную форму настоящего изобретения, после чего определить, не привел ли контакт к повышению содержания продуктов распада, который может вывести их за заданные пределы.

Связанная, захваченная или абсорбированная вода, обычно, присутствует в наполнителях. Эта вода не слишком снижает стабильность тенофовира DF и поэтому не исключается из сухих гранул, необязательно используемых в лекарственной форме настоящего изобретения. В общем случае, жидкую воду (добавленную или образовавшуюся *in situ*) из любого источника, такого как химические реакции, конденсация, захваченный лед и т.д., следует исключать из грануляции. Однако в процессе грануляции можно также добавлять небольшие количества жидкой воды. Эти количества, как правило, составляют приблизительно менее 5 мас.%, обычно приблизительно менее 1 мас.%, независимо от источника. В готовом продукте грануляции вода присутствует в количестве приблизительно вплоть до 10 мас.% (Карл Фишер), но, предпочтительно, если ее менее, например, 0,1 мас.%. Однако допустимое количество воды может зависеть и от других факторов процесса грануляции, например от типа наполнителя, температуры и т.д. Например, если в состав входит гигроскопичный наполнитель, то он свяжет добавленную воду. Все, что необходимо, это чтобы вода не вызывала распада тенофовира DF и/или эмтрицитабина в готовом продукте. В общем случае, воду следует исключить как из стадии прегрануляции (подготовки композиции к грануляции), так и из самого процесса грануляции.

Отсутствие воды или "сухость" не означает отсутствие жидкости. Вполне приемлема грануляция с использованием органических растворителей, если исключено дестабилизирующее количество воды.

Сухая грануляция приводит к получению продукта, содержащего минимальное количество воды. Количество воды в гранулах продукта или в лекарственных формах, приготовленных в соответствии с настоящим изобретением, определяется ее потерей при высушивании (LOD) или по методу Карла Фишера. LOD композиций настоящего изобретения составляет около 15 мас.%, около 10 мас.%, около 5 мас.% или, как правило, менее чем приблизительно 3 мас.%. По методу Карла Фишера количество воды составляет приблизительно от 0,1 до 10 мас.%, обычно менее чем приблизительно 5 мас.%, или менее чем приблизительно 2 мас.%. Количество воды в готовых препаратах, в отличие от гранул, является функцией от содержащейся в гранулах воды, а также определяется еще небольшими количествами воды, используемыми на последующих этапах способа, таких как нанесение покрытия. Эти количества воды, добавляемые на последующих после грануляции этапах, обычно, не влияют на стабильность фармацевтически активных интермедиатов эмтрицитабин/тенофовир DF, тем самым, могут варьировать в широких пределах.

Описанный ниже способ получения направлен на изготовление таблетки тройной комбинации, содержащей эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир DF. В соответствии с этим частным аспектом два оставшихся лекарственных средства помещают в часть таблетки, отделенную от части, содержащей эфавиренз, но находящейся в контакте с ней. Следует понимать, однако, что компонент эмтрицитабина и тенофовира DF таблетки, являющейся аспектом настоящего изобретения, может изготавливаться в виде самостоятельного продукта и необязательно входит в комплекс с компонентом эфавиренз. В соответствии с этим аспектом, полученный методом сухой грануляции промежуточный эмтрицитабин/тенофовир DF просто прессуют в таблетки или иначе обрабатывают, получая другие традиционные единичные лекарственные формы, такие как капсулы, облатки, суппозитории и т.д.

Лекарственные формы настоящего изобретения хранят в контейнерах, предпочтительно в присутствии поглотителя влаги, такого как силикагель, в количестве, достаточном для того, чтобы поддерживать относительную влажность лекарственной формы ниже приблизительно 10%, предпочтительно ниже приблизительно 5%.

Материалы

Количественный состав порошковой смеси эфавиренза (EFV), FTC/TDF, а также двуслойных, покрытых пленкой таблеток EFV/FTC/TDF, показан в табл. 1, 2 и 3, соответственно. Количества эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира DF изменяли в соответствии с факторами содержания лекарственного средства (DCF), если значение было менее 0,99, с сопутствующим снижением количества микрокристаллической целлюлозы в каждом грануляте.

Таблица 1. Количественный состав порошковой смеси эфавиренза

Ингредиент	% (вес/вес) от общего количества	Содержание в единичной композиции (мг/таблетку)
Эфавиренц	38,71	600,0
Микрокристаллическая целлюлоза, стандарт NF/EP	11,52	178,6
Гидроксипропил-целлюлоза, NF/EP	2,48	38,4
Лаурилсульфат натрия, Фармакопея США/EP	0,77	12,0
Кроскармелоза натрия, NF/EP	3,87	48,0
Стеарат магния, NF/EP	0,58	9,6
Суммарный вес ядра таблетки	57,94	898,0

Таблица 2. Количественный состав порошковой смеси FTC/TDF

Ингредиент	% (вес/вес) от общего количества	Содержание в единичной композиции (мг/таблетку)
Эмицитабин	12,90	200,0
Тенофовир-дизопроксилфумарат	19,35	300,0
Микрокристаллическая целлюлоза, NF/EP	5,77	89,5
Кроскармелоза натрия, NF/EP ^a	3,10	48,0
Стеарат магния, NF/EP ^a	0,94	14,5
Суммарный вес ядра таблетки	42,06	652,0

^aНеобходимо включать как во внутригранулярную, так и во внешнегранулярную части состава в процессе производства

Таблица 3. Количественный состав двуслойных покрытых пленкой таблеток EFV/FTC/TDF

Ингредиент	% (вес/вес) от общего количества	Содержание в единичной композиции (мг/таблетку)
Порошковая смесь эфавиренза	57,94	898,0
Порошковая смесь FTC/TDF	42,06	652,0
Общее количества ядра таблетки	100,00	1550,0
Краситель Opadry II Pink	3,00	46,5
Очищенная вода, Фармакопея США/EP ^a		
Суммарный вес таблетки, покрытой пленкой		1596,5

^aВода удаляется при создании пленочного покрытия

Качество наполнителей соответствовало указанному в каталогах.

Влажная грануляция эфавиренза

Эфавиренз подвергали влажной грануляции на оборудовании Niro-Fielder PMA-400. Эфавиренз, микрокристаллическую целлюлозу и лаурилсульфат натрия (табл. 1) смешали с PMA-400 и перемешивали 3 мин. К предварительной смеси добавили кроскармелозу натрия и гидроксипропилцеллюлозу (табл. 1) и смесь перемешивали еще 2 мин. Для формирования подходящих гранул добавили очищенную воду с последующей влажной компоновкой. В табл. 4 кратко приведены параметры грануляции, используемые в двух показательных лотах и подгруппах. Во всех подгруппах отношение количества воды к количеству эфавиренза составляло 1,30, за исключением смеси AB509 Смесь С, где это отношение составляет 1,25.

Таблица 4. Краткое описание параметров процесса влажной грануляции эфавиренза

Процесс	Параметр	AB507			AB509		
		Смесь А	Смесь В	Смесь С	Смесь А	Смесь В	Смесь С
Гранулирование	Общее количество добавленной воды (кг)	33,57	33,56	33,56	3,56	3,56	32,18
	Отношение вода/ЕРУ	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,25
	Общее время добавления (мин:сек)	9:36	9:29	9:24	9:17	9:32	9:02
	Готовый порошок после обработки (% от загрузки)	10,4	9,8	8,5	11,3	11,3	9,9
Влажная компоновка	Общее время (мин:сек)	4:00	3:00	3:00	2:00	1:15	2:00
Процесс	Параметр	AB507			AB509		
		Смесь А	Смесь В	Смесь С	Смесь А	Смесь В	Смесь С
	Готовый порошок после обработки (% от загрузки)	11,6	12,0	11,7	18,0	17,7	10,5
Сушка ^a	Температура на входе (°C)	70			70		
	Время (часы:мин)	1:45			1:51		
	Конечная температура на выходе (°C)	50			50		
	Общая потеря при высушивании (%)	0,30			0,8		

^aПеред высушиванием смеси А, В и С для каждого лота объединяют.

В общем случае, влажные гранулы перемололи и высушили до значения LOD не более 1,5%. Сухие гранулы перемололи и смешали со стеаратом магния (табл. 1).

Общая плотность, размер частиц и содержание влаги по LOD для гранулятов эфавиренза представлены в первых трех строках табл. 5 (цифры лота В относятся к продуктам эфавиренза, цифры лота С - к эмтрицитабину/тенофовиру DF). Размер частиц определялся путем просеивания 10-граммовых образцов через сито диаметром 7,62 см с помощью сепаратора "Sonic sifter" (Модель L3P, ATM Corporation, Milwaukee, WI, USA). Были использованы американские стандартные размеры ячеек: #20 (850 мкм), #30 (600 мкм), #40 (425 мкм), #60 (250 мкм), #80 (180 мкм) и #250 (63 мкм). Значения перемешивания и вибрации было установлено на отметке 7, время просеивания составляло 5 мин. Количество порошка, оставшегося на ситах и в коллекторе мелких частиц, определяли, вычисляя разницу веса до и после просеивания. Среднее геометрическое размера частиц определяли логарифмическим взвешиванием распределения после просеивания.

Общую плотность определяли, заполняя образцом 100-мл градуированный цилиндр и подсчитывая разницу веса между полным и пустым градуированным цилиндром на единицу объема.

Содержание влаги (потеря при сушке (LOD) определяли, выдерживая 2,5 г образца 15 мин при температуре 85°C с помощью балансировочной системы с тепловой лампой (Model LP16/PM400, Mettler-Toledo, Columbus, OH, USA).

Гранулы характеризовались одинаковой объемной плотностью (0,54-0,56 г/мл) и схожими распределениями среднего геометрического размера частиц (215-268 мкм). Значения LOD готовой смеси были от 0,98 до 1,80%. Индивидуальные данные по распределению на сите для гранулятов эфавиренза представлены в табл. 6.

Таблица 5. Краткое описание физических свойств порошковых смесей эфавиренза и эмтрицитаби-

на/тенофовира DF

Номер лота Gilead	Среднее геометрическое размера частиц (мкм)	Общая плотность (г/мл)	LOD (%)
AB507	247	0,56	1,80
AB508	215	0,55	1,08
AB509	268	0,54	0,98
AC507	330	0,60	0,91
AC508	344	0,60	1,02
AC509	343	0,59	0,99

Таблица 6. Распределение размеров частиц в порошковых смесях эфавиренза и FTC/TDF

Номер лота Gilead	% веса, удержанного ситом а						
	Стандартные для США размеры сит (ячей)						
	20 (>850мкм)	30 (600мкм)	40 (425мкм)	60 (250мкм)	80 (180мкм)	230 (63мкм)	пан (<63мкм)
AB507	5,9	10,9	16,2	22,2	11,4	22,6	10,9
AB508	6,1	10,4	15,8	20,0	9,0	20,8	17,9
AB509	9,6	13,3	17,4	20,1	8,9	17,2	13,3
AC507	22,0	19,8	15,2	11,2	4,6	10,5	16,6
AC508	22,1	20,1	15,4	11,6	5,1	10,6	14,9
AC509	22,4	19,7	15,3	11,7	4,8	11,1	14,8

Сухая грануляция эмтрицитабина/тенофовира DF

Эмтрицитабин, микрокристаллическую целлюлозу, тенофовир DF и кросскармелозу (табл. 2) в течение 10 мин перемешивали в 650 л контейнере с помощью мешалки Gallyay. В смесь добавили стеарат магния (табл. 2) и перемешивали ее еще 5 мин. Затем эту предварительную смесь перенесли в 320 л контейнер Маткона, оборудованный выгружающим устройством с коническим клапаном, которое облегчает передачу вещества в вальцовый уплотнительный загрузочный бункер.

Предварительная смесь была пропущена через установку Gerteis Macro-Pactor модели 250/25/3 диаметром 250 мм с гладкими цилиндрами (вальцами) шириной 50 мм. Ширина просвета между цилиндрами составляла 2 мм, скорость вращения 10 об./мин, усилие уплотнения 4 кН/см, скорость вращения при помолу 75 об./мин по часовой стрелке и против часовой стрелки. Колебательный просвет на сите (1,25 мм) оставался постоянным для всех партий. Угол вращения колебательного помола оставался одинаковым для всех лотов - 150° по часовой стрелке и 140° против часовой стрелки.

При вводе в вальцовый бункер проблем с обработкой материала не возникало. Весь процесс пресования продолжался без видимых признаков нагрева оборудования или продукта; плавления не замечено. Грануляты смешали сдополнительной порцией гранулированной кросскармелозы натрия (34% от общего количества) и стеарата магния (47% от общего количества).

Размер частиц, объемная плотность и LOD сухих гранул эмтрицитабина/тенофовира DF были одинаковы для трех лотов, они приведены в табл. 5 (нижние три раздела). Геометрические размеры частиц были схожи - от 330 до 344 мкм. Общая плотность колебалась от 0,59 до 0,60 г/мл. Значения LOD готовой смеси находились в интервале от 0,91 до 1,02%. Все образцы готовой порошковой смеси проявляли в значительной степени согласованные физические свойства.

Гранулы эфавиренза и тенофовира DF характеризуются геометрическим средним размером частиц в диапазоне приблизительно от 100 до 600 мкм, общей плотностью - в диапазоне приблизительно от 0,1 до 1 г/мл и LOD - от 0,1 до 10 мас. %.

Готовые смеси

Количество гранул эфавиренза и экстрагранулярного стеарата магния было подобрано на основе выхода сухих гранул эмтрицитабина/тенофовира DF. Гранулы эфавиренза и сухие гранулы эмтрицитабина/тенофовира DF перемешивали в V-образном смесителе объемом 0,08495 м³ в течение 10 мин. Добавили стеарат магния и перемешивали еще 5 мин. Образцы готовой порошковой смеси брали после перемешивания из десяти различных мест и анализировали на однородность смеси. Готовые порошковые смеси эфавиренза и эмтрицитабина/тенофовира DF показали приемлемую однородность и гомогенность по всем трем активным ингредиентам, что говорит об эффективности способа приготовления смеси, не-

зависимо от размера частиц или объемной плотности сухих гранул эмтрицитабина/тенофовира DF и гранул эфавиренза. При работе в большем масштабе процедуры грануляции и перемешивания также дают удовлетворительные результаты.

Уплотнение ядра таблетки

Готовую порошковую смесь эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир DF спрессовали в ядро таблетки с помощью двухслойного таблеточного пресса Stokes Genesis Model 757, 41 с плоским верхним/рифленным уровнем "123" и капсуло-подобными (20,0 мм × 10,4 мм) отверстиями. Целевая масса ядра таблетки составляла 1550 мг. Образцы ядра таблетки брали в процессе компрессии, по меньшей мере из 20 равномерно распределенных мест и анализировали на единство состава. В целом, все порошковые смеси удовлетворительно прессовались на вращающемся таблеточном прессе, если проводить оценку по вариационности следующих параметров: твердость таблетки, ломкость, толщина таблетки, вид таблетки, а также ее вес. Производительность операции прессования составляла приблизительно 500 таблеток в минуту (скорость прессования 12 об/мин) или приблизительно 0,8 кг/мин, обеспечивая при этом удовлетворительное постоянство веса таблетки.

Нанесение на таблетку пленочного покрытия

Подходящее пленочное покрытие было подобрано в результате обыденного исследования коммерчески доступных препаратов. Это действие вполне по силам специалисту средней квалификации. Каждый лот таблеточных ядер разделили на два подлота, которые были покрыты пленочным покрытием в лотке на 1,219 м Thomas Engineering COMPU-LAB с помощью системы распыления с двумя форсунками. Для покрытия таблеточных ядер использовалась 15% (вес./вес.) водная суспензия для покрытия Opadry II Pink, она применялась в течение 24 ч после приготовления. Ядра покрывали так, чтобы их вес увеличился в результате на 3%, скорость распыления составляла 180 г/мин, что соответствует нормализованной скорости распыления от 1,5 до 2,3 г/мин/кг таблеток.

Анализ продуктов распада методом ВЭЖХ

Таблетки эфавиренза/эмтрицитабина/тенофовира DF (таблетки EFV/FTC/TDF) анализировали методом ВЭЖХ на наличие EFV, FTC и TDF с помощью внешних стандартов сравнения. Количество продуктов распада EFV, FTC и TDF определяли методом нормализации площади с использованием соответствующих относительных факторов ответа. Идентичность EFV, FTC и TDF подтверждалась путем сравнения времени их удерживания с временем удерживания стандартов сравнения.

Приготовление стандартных растворов и растворов образцов

Растворитель для стандарта и образца 25 мМ

Фосфатный буфер, pH 3.

Взвесили 3,4 г одноосновного безводного фосфата калия и перенесли его в литровую мерную колбу. Добавили приблизительно 800 мл воды и перемешивали до растворения.

pH довели фосфорной кислотой до $3,0 \pm 0,1$, после чего разбавили водой до необходимого объема.

Испытываемый растворитель (40:30:30 25 мМ фосфатного буфера, pH 3: Ацетонитрил:Метанол)

Смешали 400 мл 25 мМ фосфатного буфера, pH 3, 300 мл ацетонитрила и 300 мл метанола и раствор перемешали. Позволили раствору уравниваться при температуре окружающей среды.

Ацетонитрил:метанол 50:50

Смешали 500 мл ацетонитрила и 500 мл метанола и смесь перемешали. Позволили раствору уравниваться при температуре окружающей среды.

Стандартный раствор

Аккуратно взвесили приблизительно 60 мг стандарта сравнения EFV, 20 мг стандарта сравнения FTC и 30 мг стандарта сравнения TDF, перенесли стандарты в 100 мл мерную колбу. В колбу добавили около 80 мл испытываемого растворителя (40:30:30) и перемешивали или диспергировали с помощью ультразвука до полного растворения. Раствор довели до объема испытываемым растворителем (40:30:30) и хорошо перемешали. Концентрация каждого компонента в готовом растворе составляла приблизительно 0,6 мг/мл EFV, 0,2 мг/мл FTC и 0,3 мг/мл TDF.

Исследуемые растворы для проверки системы на пригодность

Эталон сравнения чувствительности

Приготовили 10 мкг/мл маточного раствора FTU, аккуратно взвесив приблизительно 10 мг аутентичной субстанции FTU в 100-мл мерной колбе. Добавили испытываемый растворитель (40:30:30) приблизительно до 80% объема, и перемешивали или диспергировали с помощью ультразвука систему до растворения. Раствор довели до объема испытываемым растворителем (40:30:30) и хорошо перемешали. 10 мл этого раствора перенесли пипеткой в 100-мл мерную колбу. Раствор довели до объема типичным растворителем (40:30:30) и хорошо перемешали.

Приготовление эталона сравнения чувствительности, содержащего 0,2 мг/мл FTC и 0,2 мкг/мл FTU (0,10% относительно FTC). Аккуратно взвесили 20 мг FTC и перенесли в 100-мл мерную колбу. В ту же колбу перенесли 2,0 мл маточного раствора FTU пипеткой класса А. Добавили еще образец растворителя (40:30:30) и перемешивали или диспергировали с помощью ультразвука систему до растворения. Раствор довели до объема типичным растворителем (40:30:30) и хорошо перемешали. Альтернативно, 2,0 мл 10

мкг/мл маточного раствора FTU можно добавить к стандартному раствору для доведения его до объема.

Изготовление образцов таблеток EFV/FTC /TDF

Состав таблеток EFV/FTC/TDF и содержание в них продуктов распада определяется по анализу общего раствора, приготовленного из десяти таблеток.

Конечная концентрация каждого компонента в растворе образца составляет приблизительно 0,6 мг/мл EFV, 0,2 мг/мл FTC и 0,3 мг/мл TDF.

- a) 10 таблеток поместили в литровую мерную колбу и добавили 400 мл фосфатного буфера, pH 3.
- b) Интенсивно перемешивали мешалкой около 75 мин.
- c) В колбу добавили раствор 50:50 ацетонитрил-метанол приблизительно на 2 см ниже метки.
- d) Уравновесили раствор при температуре окружающей среды, перемешивая один час. Довели его до объема раствором 50:50 ацетонитрил-метанол. Перемешали раствор, перевернув колбу несколько раз, или на магнитной мешалке.
- e) Для следующего разведения взяли около 10 мл продукта из этапа d) с помощью шприца с 0,45 мкм шприцевым фильтром. При этом отбросили первые 2 мл фильтрата.
- f) Пипеткой класса А перенесли 5,0 мл фильтрата из этапа e) в 50 мл мерную колбу и довели до объема образцом растворителя (40:30:30). Хорошо перемешали.

Хроматография

1. Использовался хроматограф ВЭЖХ с УФ-детектором.
2. Колонка: внутренний диаметр 4,6 мм, длина 250 мм, заполнена обращенной фазой C12, размер частиц 4 мкм, размер пор 80 Å.
3. Буфер мобильной фазы: 20 mM буфер из ацетата аммония, pH 4,6; доведение до pH осуществлялось при необходимости уксусной кислотой.
4. Градиент мобильной фазы: элюирование осуществляли системой Буфер мобильной фазы: ацетонитрил в соотношении от 99:1 до 1:99 в течение 67 мин.
5. Детекция пиков: УФ при 262 нм.
6. Объем введения (инъекции) 10 мкл.

При указанных условиях проведения хроматографии времена удерживания для пиков FTC, TDF и EFV составляют, как правило, 11, 33 и 50 мин, соответственно.

Последовательность введения

В качестве бланка (пустого раствора) по меньшей мере дважды вводился образец растворителя. Это позволяло убедиться, что колонка уравновешена, и идентифицировать любые потенциальные пики-артефакты.

Вводился эталон сравнения чувствительности или стандартный раствор, содержащий, приблизительно, 0,10% FTU, с целью определения чувствительности детекции.

Стандартный раствор 1 (R1) вводили 5 раз, а затем один раз стандартный раствор 2 (R2). Рассчитали теоретические тарелки и факторы асимметрии после инъекций стандартных растворов.

Для идентификации компонентов, а также определения их устойчивости и продуктов распада выполнили двукратные инъекции раствора образца.

Все растворы образцов необходимо вводить сразу после стандартных растворов, и после них также вводить стандартные растворы. В общем случае, рекомендуется вводить не больше десяти растворов образцов между стандартными растворами.

Пригодность системы

Теоретические тарелки и факторы асимметрии

Из хроматограмм стандартного раствора рассчитали теоретические тарелки (N) и факторы асимметрии (T) для пиков EFV, FTC и TDF. Формулы для определения N и T приведены в Фармакопее Соединенных Штатов. Значения указанных параметров должны соответствовать критерию $N \leq 40,000$ и $0,8 \leq T \leq 2,0$.

Проверка чувствительности

Для проверки чувствительности используется пик FTU стандарта проверки чувствительности, присутствующего в концентрации, приблизительно 0,10%. Процент площади пика FTU с соответствующим RRF (представлен в табл. 8), использованным для стандарта проверки чувствительности, был рассчитан по тем же формулам, что применяются для определения процента индивидуальных продуктов распада. Эти результаты следующим образом сравнили с теоретическим процентом FTU стандарта проверки чувствительности:

где $FTU_{\text{измеренное}}$ = процент площади FTU, определенный для стандарта

$$\text{Чувствительность} = \frac{FTU_{\text{измеренное}}}{FTU_{\text{теоретическое}}}$$

проверки чувствительности или стандартного раствора.

$FTU_{\text{теоретическое}}$ = теоретический процент площади FTU для стандарта проверки чувствительности или стандартного раствора.

Чувствительность должна находиться в интервале от 0,70 до 1,30.

Оценка и расчеты

Идентификация продуктов распада

Чтобы обнаружить пики, процент которых составляет 0,05% или меньше, использовали соответствующие параметры детекции (такие как порог пика, минимальная площадь пика и т.д.).

Для поиска примесей, продуктов распада и самих веществ EFV, FTC и TDF, присутствующих в хроматограммах, полученных после инъекции растворов образцов, определяли времена удерживания (RRT) наблюдаемых вторичных пиков и отбросили пики, не связанные с образцами. Количественно определяли только продукты распада. Подсчитали среднее результатов, полученных в результате обработки всех инъекций растворов образцов, округлив до ближайших 0,01%. Если в какой-либо инъекции или образце продукты распада обнаружены не были или их содержание было ниже порога интегрирования, то в расчете эти данные не использовали (то есть их не рассматривали как нулевые значения).

$$RRT = \frac{\text{время удерживания вторичного пика}}{\text{время удерживания пика тенофовира дизопроксила}}$$

Значения RRT и относительных факторов ответа (RRF) потенциальных примесей и продуктов распада для EFV показаны в табл. 7, продукты распада выделены полужирным шрифтом. Примеси и продукты распада для FTC показаны в табл. 8, продукты распада выделены полужирным шрифтом. Примеси и продукты распада для TDF показаны в табл. 9, продукты распада выделены полужирным шрифтом.

Так как значение RRT может изменяться, идентичность примесей и продуктов распада при необходимости можно подтвердить сравнением с аутентичными веществами (или с пиками примесей и продуктов распада из эталона сравнения).

Определение содержания продуктов распада

Количественное определение продуктов распада FTC

Содержание каждого продукта распада FTC из хроматограммы раствора образца определили по следующей формуле:

$$\text{Продукт распада (\%)} = \frac{I}{TPA} \times RRF \times 100$$

где I - площадь пика продукта распада;

TPA - общая площадь пиков (площадь пика FTC и всех связанных с ним продуктов распада, не считая примесей и артефактов), скорректированная на RRF;

RRF - относительный фактор ответа по отношению к FTC. 8.4.3.

Количественное определение продуктов распада TDF

Содержание каждого продукта распада TDF из хроматограммы раствора образца определили по следующей формуле:

где I - площадь пика продукта распада или незначенного пика.

$$\text{Продукт распада (\%)} = \frac{I}{TPA} \times RRF \times 100$$

TPA - общая площадь пиков (площадь главного пика FTC, всех связанных с ним продуктов распада и всех незначенных пиков, не считая примесей и артефактов), скорректированная на RRF.

RRF - относительный фактор ответа по отношению к TDF.

Результаты и отчеты

Содержание продуктов распада

Сообщаются данные о среднем результате для каждого продукта распада, округленном до ближайших 0,01%. Сообщается общее содержание продуктов распада EFV, FTC и TDF, соответственно, округленное до ближайших 0,1%, это сумма средних значений всех наблюдаемых пиков продуктов распада. Если содержание продукта распада менее 0,05%, то его уровень приравнивается к следовому и не включается в подсчет общего содержания всех продуктов распада.

Ссылки

Фармакопея Соединенных Штатов <621>

Фармакопейный форум 26(4) 2000

Таблица 7. Примеси и продукты распада для EFV

Связанное с EFV соединение	Приблизительное RRT ^a	RRF ^b
SD-573 ^c	1,46	0,5
SR-695 ^d	1,50	
EFV	1,50	
SP-234	1,57	
SW-965	1,60	
SE-563	1,73	
SM-097^e	1,83	

^aПриблизительные RRT и значения относительно пика TDF

^bRRF для связанных с EFV продуктов распада относительно EFV

^cСвязанные с EFV продукты распада

^dSR-695 элюируется перед EFV (разделение, приблизительно, 0,1 мин).

Продукты распада отмечены полужирным шрифтом.

Таблица 8. Продукты распада для FTC

Соединение, относящееся к FTC	Приблизительное RRT ^a	RRF ^b
FTC	0,33	0,7
FTU^c	0,38	

^aПриблизительные RRT и значения относительно пика TDF

^bRRF для связанных с FTC продуктов распада относительно FTC

^cСвязанные с FTC продукты распада

Таблица 9. Продукты распада для тенофовира DF

Соединение, относящееся к TDF	Приблизительное RRT ^a	RRF ^b
моно-РОС РМРА^c	0,47	0,6
смешанный димер^c	0,98	1,0
TDF	1,00	
Димер^c	1,34	0,9

^aПриблизительные RRT и значения относительно пика TDF

^bRRF для TDF продуктов деградации TDF

^cПродукты деградации TDF.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, состоящая из двух компонентов, в состав первого из которых входят тенофовир DF и эмтрицитабин, а в состав второго из которых входят эфавиренз и поверхностно-активное вещество.

2. Композиция по п.1, в которой первый и второй компоненты являются физически дискретными и находятся в контакте друг с другом.

3. Композиция по п.2, в которой компоненты представляют собой слои.

4. Композиция по п.3, которая пригодна для перорального введения.

5. Композиция по п.3, которая представляет собой двухслойную таблетку массой менее 2,5 г.

6. Композиция по п.5, масса которой составляет от приблизительно 1200 до приблизительно 2300 мг, включая любое необязательное пленочное покрытие.

7. Композиция по п.5, в которой слои расположены перпендикулярно оси таблетки.

8. Композиция по п.1, в которой второй компонент получен влажной грануляцией с высокой степенью помола.

9. Композиция по п.1, в которой первый компонент получен сухой грануляцией.

10. Композиция по п.1, в которой общее количество эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира DF превышает приблизительно 60 мас.% от общего веса композиции.

11. Композиция по п.1, которая дополнительно содержит стеарат магния, кроскармелозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилцеллюлозу.

12. Композиция по п.11, в которой содержание эфавиренза, тенофовира DF, эмтрицитабина, стеарата магния, кроскармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы, лаурилсульфата натрия и гидроксипропилцеллюлозы представлено в следующем соотношении, мас.%:

эфавиренз	приблизительно 39,
тенофовир DF	приблизительно 19,
эмтрицитабин	приблизительно 13,
стеарат магния	приблизительно 2,
кроскармеллоза натрия	приблизительно 7,
микрористаллическая целлюлоза	приблизительно 17,
лаурилсульфат натрия	приблизительно 1,
гидроксипропилцеллюлоза	приблизительно 2.

13. Композиция по п.1, в которой детергентом является лаурилсульфат натрия.

14. Способ получения композиции по п.1, характеризующийся приготовлением и объединением двух компонентов, причем в состав первого компонента включают тенофовир DF и эмтрицитабин, а в состав второго компонента включают эфавиренз и поверхностно-активное вещество.

15. Способ по п.14, в котором первый компонент готовят посредством сухой грануляции, а второй компонент посредством влажной грануляции.

16. Способ по п.15, в котором первый компонент дополнительно смешивают со стеаратом магния, а второй компонент дополнительно смешивают со стеаратом магния, после чего обе полученные композиции прессуют в двухслойную таблетку.

17. Способ лечения вирусных заболеваний, включающий пероральное введение композиции по п.1 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

18. Способ по п.17, в котором указанная композиция вводится один раз в день.

19. Способ по п.18, в котором указанную композицию используют для лечения СПИДа.

