



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326719**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 9/08 (2006.01)*

*A61K 31/513 (2006.01)*

*A61K 47/14 (2006.01)*

*A61P 31/12 (2006.01)*

*A61P 31/18 (2006.01)*

*A61P 37/04 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	19994619	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.03.20 PCT/EP98/01626
(22)	Inng.dag	1999.09.23	(85)	Videreføringsdag	1999.09.23
(24)	Løpedag	1998.03.20	(30)	Prioritet	1997.03.26, GB, 9706295 1997.03.24, US, 42353
(41)	Alm.tilgj	1999.11.23			
(45)	Meddelt	2009.02.02			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, UB60NN GREENFORD, MIDDLESEX, GB			
(72)	Oppfinner	Warren Michael Casey, Research Triangle Park, NC, US Ngoc-Anh Thi Nguyen, Research Triangle Park, NC, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Farmasøytiske blandinger, samt anvendelse og fremgangsmåte for fremstilling derav.</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	Casey, W. et al, Use of the green fluorescent protein to rapidly assess viability of E. Coli in preserved solutions. J. Pharm. Sci. Technol., 1996, vol.50, no.6, s 352-355. Nguyen N.-A. et al., Identification of factors affecting preservative efficacy and chemical stability of lamivudine oral solution through statistical experimental design, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1995, vol.21, no.14, s 1671-1682. WO 9630025 A1			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives nye farmasøytiske formuleringer som inneholder (2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on ((-)-2', 3'-dideokso,3'-tiacytidin, Epivir®, lamivudin) og deres anvendelse innen medisinsk terapi.

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske blandinger, samt anvendelse og fremgangsmåte for fremstilling derav

### OPPFINNELSESOMRÅDE

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig nye farmasøytiske blandinger som inneholder (2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on ((-)-2',3'-dideokxy,3'-tiacytidin, Epivir®, lamivudin).

### BAKGRUNN FOR OPFFINNELSEN

10 Retrovirus danner en undergruppe av RNA-virus som for å kunne replikere, først må «revers-transkribere» RNA fra deres genom til DNA («transkripsjon» beskriver konvensjonelt syntesen av RNA fra DNA). Etter at det virale genom er i form av DNA, kan det inkorporeres i vertscellens genom slik at det utnytter vertscellenes transkripsjons/translasjons-maskineri for replikasjonsformålet. Etter at  
15 det er inkorporert er det virale DNA praktisk talt umulig å skjelne fra vertens DNA, og i denne tilstand kan viruset forbli i hele cellens levetid.

En art av retrovirus, det humane immunsviktivirus (HIV) er blitt reproduserbart isolert fra pasienter med AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) eller med de symptomer som ofte går forut for AIDS. AIDS er en immunsuppressiv eller  
20 immunødeleggende sykdom som gjør individer predisponert for fatale opportunistiske infeksjoner. Et kjennetegn ved AIDS er at det er assosiert med en progressiv utarming av T-celler, spesielt det helper/inducer-subsett som har CD4-overflatemarkøren. HIV er cytopatisk og synes å fortrinnsvis infisere og ødelegge T-celler som har CD4-markøren, og det er nå alminnelig anerkjent at HIV er det  
25 etiologiske AIDS-agens. Kliniske tilstander som AIDS-relatert kompleks (ARC), progressivt generalisert lymfadenopati (PGL), Karposis sarkom, trombocytopenisk purpura, AIDS-relaterte nevrologiske betingelser, så som AIDS-demenskompleks, multippel sklerose eller tropisk paraparese og også anti-HIV-antistoff positive og HIV-positive betingelser, inklusiv slike betingelser i asymptomatiske pasienter, er også  
30 tilstander som kan behandles med passende antiviral terapi.

Et annet RNA-virus som har vært ansett som det kausative agens for et økende alvorlig internasjonalt helseproblem, er non-A-, non-B-hepatittvirus. Minst 80% av tilfellene av kronisk post-transfusjonell non-A-, non-B-hepatitt har vist seg og skyldes det virus som nå er identifisert som hepatitt C, og dette virus er antagelig

ansvarlig for praktisk talt alle tilfeller av post-transfusjonell hepatitt i klinikker hvor blodprodukter underkastes screening for hepatitt B. Mens omkring halvparten av tilfellene av akutt hepatitt C-infeksjon løser seg spontant i løpet av en måneds tid, blir de øvrige kroniske og i mange, om ikke alle, slike tilfeller etterfølges aktiv hepatitt av muligheten for cirrhose og hepatocellulært karsinom. Strukturen av hepatitt C-virusgenomet er blitt utforsket, og viruset er blitt karakterisert som et enkeltkjedet RNA-virus med likheter med flavivirus.

Hepatitt B-virus (HBV) er en liten DNA som inneholder virus som infiserer mennesker. Det er et av medlemmene av klassen av nært beslektede virus som er kjent som hepadnavirus, hvor medlemmene av denne klasse selektivt infiserer enten pattedyrverter eller fugl, så som skogmurmeldyr og ender. Nyere innsikt i replikasjons-mekanismen til hepadnavirusgenomet tyder på at revers transkripsjon av et RNA-mellomprodukt er viktig, hvilket tyder på at den reverse transkriptase er et logisk kjemoterapeutisk mål. HBV er et viralt patogen av vesentlig verdensomspennende betydning. Viruset er etiologisk assosiert med primært hepatocellulært karsinom og antas å forårsake 80% av verdens levercancere. Kliniske virkninger av infeksjon med HBV strekker seg fra hodepine, feber, malaise, kvalme, oppkast, anoreksi og mavesmerter. Replikasjon av viruset kontrolleres vanligvis av immunresponsen, med et helbredelsesforløp som hos mennesker varer i uker eller måneder, men infeksjonen kan være mer alvorlig og føre til vedvarende kronisk leversykdom som nevnt ovenfor.

WO 96/30025 beskriver farmasøytiske sammensetninger inneholdende lamivudin og andre terapeutiske midler. Casey, W. et al., J. Pharm. Sci. Technol., Vol. 50, No. 6, 1996, s 352-355, beskriver antimikrobielle egenskaper til lamivudinløsninger.

US-patent 5.047.407 omtaler (2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroksymetyl-1,3-oksatiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on (Epivir®, lamivudin) og dets anvendelse ved behandling og profylakse av virale infeksjoner. Lamivudin har vist seg å ha antiviral virkning mot HIV og andre virus, så som HBV. Dagens flytende formuleringer av lamivudin benyttet i klinikken, inneholder dinatrium(etylendinitrilo)tetraacetat-dihydrat (edetat-dinatrium, EDTA) og 6 vol% etanol. Flytende formuleringer uten etanol eller andre sedativer og EDTA eller andre unødvendige antioksydanter ansees imidlertid som fordelaktige, særlig for pediatrik anvendelse og hos voksne med angrepet nyre eller lever.

Tilsetningen av alkohol og EDTA ansees å være nødvendig for å opprettholde konserverende effekt mot bakterier, gjær og mugg. EDTA, et chelateringsmiddel, har vært vist å potensere aktiviteten av mange antimikrobielle midler ved å chelatere  $Mg^{2+}$ - og  $Ca^{2+}$ -ioner som normalt er ansvarlige for stabiliteten av celleveggen i gramnegative organismer. I en undersøkelse over faktorer som påvirker konserverende virkning av peroral lamivudinløsning, rapporterte Nguyen *et al.*, at den konserverende effekt forbedret seg med økende EDTA-konsentrasjoner og med økende pH fra 4,5 til 7,5 (Nguyen, N-A. T., *et al.*, **Drug Development and Industrial Pharmacy** 21, 14, 1671-1682, 1995). Den samme undersøkelsen anga at den kjemiske stabilitet av lamivudin øket med økende pH fra 4,5 til 7,5. Den konserverende effekt var høyest ved pH 7,5, men økning av pH fra 4,5 til 7,5 resulterte i utstrakt nedbrytning av konserveringsmidler, så som estere av hydroksybenzoat (heretter omtalt som parabener). Alle formuleringene var effektive mot bakterier og gjær, men ikke mot muggarten *Aspergillus niger*.

I en undersøkelse hvor virkningene av alkoholkonsentrasjon på konserveringseffekten av perorale lamivudinløsninger ble evaluert, rapporterte Wells *et al.*, at reduksjonen eller elimineringen av alkohol fra perorale lamivudinløsninger resulterte i en uakseptabel konserverende effekt (Wells *et al.*, **Pharmaceutical Research**, 10(10), s. 171, 1993).

Lamivudin formuleres for tiden ved pH 5,5, med 0,01% EDTA, 0,12% (vekt/vol) metylparaben, 0,015% propylparaben og 6% etanol. I denne formulering virker EDTA både til å opprettholde pH og ved konserverende effekt. Ved denne parabenkonsentrasjon og pH er etanol nødvendig for å klare APE- (Antimicrobial Preservatives Effectiveness) testen i henhold til United States Pharmacopeia (USP) standarder (**United States Pharmacopeia** 23, <51>, s. 1681, 1995), BP-standarder (**Efficacy of Antimicrobial Preservation**, Appendix XVI C, 1995) og PhEur-standarder (**Efficacy of Antimicrobial Preservation**, Kapittel VIII.14, 1992). pH ble holdt ved 5,5 for å opprettholde den kjemiske stabilitet av parabener. Vi har gjort det overraskende funn at det skjer en kraftig økning i den konserverende effekt når lamivudin formuleres ved pH >5,5 (Fig. 1) og parabenkonsentrasjonene økes med 20-25% av konsentrasjonene av parabener i den etanolholdige formulering.

Vi har funnet at de perorale formuleringene av lamivudin i henhold til foreliggende oppfinnelse overraskende opprettholder konserverende effekt og kjemisk stabilitet selv om etanol og EDTA utelates.

Et formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe farmasøytiske  
5 blandinger som omfatter lamivudin og et konserverende system som tillater fjerningen av etanol og EDTA, men som opprettholder konserverende effektivitet.

### SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytisk blanding, kjennetegnet ved at  
10 den er inneholder mindre enn 3 % etanol og 0,005% etylendiamintetraeddiksyre og omfatter lamivudin eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, og et konserverings-system, hvor konserveringssystemet ytterligere omfatter parabener, hvor blandingen har en pH større enn 5,5.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende en farmasøytisk blanding som i det  
15 vesentlige er fri for etanol og EDTA, og som omfatter en trygg og terapeutisk effektiv mengde av lamivudin, eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, og et konserverende system som omfatter parabener, i tilstrekkelige konsentrasjoner til å gi og opprettholde konserverende effekt og en pH på mer enn 5,5.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre farmasøytisk blanding omfattende  
20 lamivudin, kjennetegnet ved at den inneholder mindre enn 3% etanol og inneholder mindre enn 0,005% etylendiamin-tetraeddiksyre og oppviser antimikrobiell effekt og dessuten omfatter parabener, hvor blandingen har en pH større enn 5,5.

### DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

25 Uttrykket «trygg og terapeutisk effektiv mengde» betyr i denne sammenheng en tilstrekkelig mengde av et medikament, en forbindelse, blanding, produkt eller farmasøytisk middel, til å motvirke eller reversere eller behandle en sykdom hos et menneske eller et annet pattedyr, uten alvorlig å skade vevet til vedkommende pattedyr som medikamentet eller det farmasøytiske middel administreres til.

30 Uttrykket «farmasøytisk akseptabelt derivat» betyr i denne sammenheng et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, ester eller salt av en slik ester, eller en hvilken som helst annen forbindelse som etter å være administrert til pasienten, er i stand til å gi (direkte eller indirekte) det tiltenkte virkestoff eller en hvilken som helst aktiv metabolitt eller rest derav.

Betegnelsen «tilnærmet fri for» betyr i denne sammenheng foreliggende i mengder som har mindre enn en materiell effekt på, eller gir mindre enn en materiell fordel fremfor den farmasøytiske blanding. En farmasøytisk blanding som er tilnærmet fri for etanol, kan for eksempel inneholde mindre enn 3% etanol, med 5 fordel 0-1% etanol. En farmasøytisk blanding som er tilnærmet fri for EDTA, kan for eksempel inneholde mindre enn 0,005% EDTA.

Betegnelsen «konserverende effekt» eller «konserverende effektivitet» betyr i denne sammenheng at blandingen tilfredsstillende USP-standarder som definert i protokoll <51>, s. 1681, **United States Pharmacopeia**, 1995. Konserveringsmidlet 10 er effektivt i det undersøkte produkt dersom (a) konsentrasjonene av levedyktige bakterier reduseres til ikke mer enn 0,1% av de opprinnelige konsentrasjoner, den 14. dag; (b) konsentrasjonene av levedyktige gjær og muggarter holder seg ved eller under de opprinnelige konsentrasjoner i løpet av de første 14 dagene; og (c) konsentrasjonen av hver testorganisme forblir ved eller under disse fastsatte nivåene 15 under resten av testperioden på 28 dager. Lignende kriterier er definert for BP-standarder (**Efficacy of Antimicrobial Preservation**, Appendix XVI C, 1995) og PhEur-standarder (**Efficacy of Antimicrobial Preservation**, Kapittel VIII.14, 1992).

Betegnelsen «konserverende system» betyr i denne sammenheng ingredienser og betingelser (for eksempel pH) som resulterer i konserverende effekt.

20 Det vil for fagmannen være klart at referanse til «behandling» her betyr både forebyggelsen og behandlingen av en etablert sykdom, infeksjon eller dens symptomer.

Betegnelsen «EDTA» betyr her etylendiamin-tetraeddiksyre og inkluderer dinatrium-EDTA (edetat-dinatrium (etylendinitrilo)tetraeddiksyre-dinatriumsalt, 25 dinatriumetylendiamin-tetraacetat), kalsium-dinatrium-EDTA, natrium jern(III)-EDTA og lignende.

Blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse gjør bruk av en trygg og terapeutisk effektiv mengde lamivudin eller farmasøytisk akseptable salter, solvater og derivater derav, sammen med en trygg og effektiv mengde av farmasøytisk 30 akseptable bærere.

I henhold til ett aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en farmasøytisk blanding ifølge krav 1 eller 2, kjennetegnet ved at parambenene er metyl-paraben og propyl-paraben, hvor blandingen har en pH større enn 5,5.

pH av formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i området 5,56-7,4, hensiktsmessig i området 5,56-6,5 og mest hensiktsmessig i området 5,8-6,2, særlig ca. 6,0.

En hvilken som helst ester av hydroksybenzoat (parabener) eller kombinasjon av slike estere, inklusivt metyl- og propyl-paraben-, samt butyl- og propyl-paraberkombinasjoner kan benyttes.

I henhold til et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes lamivudinformeruleringer som inneholder metylparaben og propylparaben. For perorale løsninger og suspensjoner kan konsentrasjonsområdet for metylparaben være 10 0,096-0,2% (0,96 mg/mL til 2 mg/mL) og konsentrasjonsområdet for propylparaben være 0,01 til 0,02% (0,1 til 0,2 mg/mL). Konsentrasjonsområdet for metylparaben kan med fordel være 0,15-0,2% (1,5 mg/mL til 2 mg/mL) og konsentrasjonsområdet for propylparaben være fra 0,018% til 0,019% (0,18 til 0,19 mg/mL).

I henhold til et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse kan en hvilken som helst passende buffer benyttes til å gi pH >5,5. Natriumcitrat eller -fosfat kan med fordel benyttes.

Blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eventuelt benytte fortynningsmidler, solubiliseringmidler, aromastoffer, viskositetsøkende midler (f.eks. polyetylen glykol), søtningsmidler, buffere eller et hvilket som helst annet 20 hjelpestoff som vanligvis benyttes på området.

Fremgangsmåter for fremstillingen av lamivudin er beskrevet i WO 92/20669 og WO 95/29174.

Farmasøytisk akseptable salter, estere eller salter av slike estere, av lamivudin eller en hvilken som helst annen forbindelse som etter administrering av 25 en trygg og terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen, er i stand til å gi (direkte eller indirekte) den antiviralt aktive metaboliitt eller rest derav, til et menneske kan også omfattes.

Blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres ved å benytte fremgangsmåter og teknikker som egner seg for blandingens fysiske og kjemiske 30 karakteristika og som vanligvis benyttes av fagmannen på området fremstilling av perorale doseringsformer (Remington, **The Science and Practice of Pharmacy**, 19. utg. 1995).

Formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse kan tilberedes i diverse former tilpasset direkte peroral administrasjon, inklusivt flytende former, for eksempel

siruper, suspensjoner eller løsninger. Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan innbefatte andre farmasøytisk akseptable bærere, så som hjelpestoffer som konvensjonelt benyttes i slike formuleringer. Eksempelvis kan siruper innbefatte sukkersirup, sorbitol eller hydrogenert glukosesirup. Suspensjoner kan innbefatte suspenderingsmidler, så som metylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellose-natrium eller dispergerbar cellulose. Løsninger kan innbefatte søtningmidler, så som flytende glukose, levulose, xylitol, maltitol eller lycasin. Formuleringene kan eventuelt være forbedret med kunstige eller naturlige aromastoffer.

10 Formuleringene innbefatter slike som egner seg for peroral administrering. Formuleringene kan hensiktsmessig tilberedes i enhetsdoseform og kan fremstilles etter en hvilken som helst av de metoder som er velkjent innenfor farmasien. Slike metoder innbefatter de trinn å bringe virkestoffet sammen med bæreren som utgjøres av én eller flere hjelpestoffer. I alminnelighet kan formuleringene fremstilles ved jevnt og intimt å bringe virkestoffet sammen med bærerne.

15 Formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnet for peroral administrering, kan tilberedes som en løsning eller som en suspensjon i en vandig væske eller en ikke-vandig væske; eller som en flytende olje-i-vann emulsjon eller en flytende vann-i-olje emulsjon.

20 Foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, kjennetegnet ved det trinn å bringe i forbindelse med hverandre lamivudin eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, og en bærer.

25 Formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse kan imidlertid fremstilles ved fremgangsmåter og teknikker som vanligvis benyttes ved fremstillingen av preparater innenfor den farmasøytiske industri.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av lamivudin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge kravene 1-10, for bruk ved behandling eller forebygging av virusinfeksjoner.

30 I formuleringene ifølge oppfinnelsen avhenger mengden av den nødvendige mengde av lamivudin av en rekke faktorer, herunder tilstandens alvorlighetsgrad og mottagerens alder og tilstand, og vil i siste instans bli avgjort av behandlende lege. En egnet effektiv dose vil imidlertid være i området fra 0,1-20 mg/kg kroppsvekt per dag, hensiktsmessig 0,1-5 mg/kg/dag. Den ønskede dose kan fortrinnsvis tilbys som



én, to, tre, fire eller flere avdelte doser, som for eksempel inneholder 0,1-100 mg/mL, hensiktsmessig 5-20 mg/mL.

Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan benyttes til behandling eller forebygging av humane retrovirale infeksjoner, herunder HIV-infeksjoner og de påfølgende kliniske tilstander som skrives seg fra slike infeksjoner, for eksempel AIDS, ARC, progressiv generalisert lymfadenopati (PGL) og HIV-seropositive og AIDS-antistoff positive tilstander.

Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan benyttes til behandling eller forebygging av human hepatitt B- (HBV) infeksjoner og de påfølgende kliniske tilstander som er resultat av slike infeksjoner.

Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan benyttes i den medisinske terapi i kombinasjon med andre terapeutiske midler som er egnet for behandlingen av HIV-infeksjoner, så som nukleosid revers transkriptase-inhibitorer, for eksempel zidovudin, zalcitabin, didanosin, stavudin, 5-klor-2',3'-dideokso-3'-fluoruridin og (2R,5S)-5-fluor-1-[2-(hydroksymetyl)-1,3-oksatiolan-5-yl]cytosin, 1592U89; ikke-nukleosid reverse transkriptase-inhibitorer, for eksempel nevirapin, TIBO og  $\alpha$ -APA; HIV protease-inhibitorer, som for eksempel saquinavir, indinavir, ritonavir, 141W94; andre anti-HIV-midler som for eksempel løselig CD4; immun-modulatorer som for eksempel interleukin II, erythropoietin, tucaresol; samt interferoner som for eksempel  $\alpha$ -interferon.

Formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse kan benyttes innen medisinsk terapi i kombinasjon med andre terapeutiske midler som er egnet for behandling av HBV-infeksjoner så som  $\alpha$ -interferon.

Komponentene for en slik kombinasjonsterapi kan administreres samtidig, enten hver for seg eller i kombinasjonsformuleringer til ulike tidspunkter, f.eks. suksessivt slik at det oppnås en kombinert effekt.

De etterfølgende eksempler er tatt med for å illustrere foreliggende oppfinnelse.

**Eksempel 1**

En flytende formulering ble fremstillet som følger:

## 1) Blanding

5	<b>Ingrediens</b>	<b>Mengde/1000L batch</b>
	Lamivudin*	10,00 kg
	Sukrose	200,0 kg
	Metyl-hydroksybenzoat	1,50 kg
	Propyl-hydroksybenzoat	180 g
10	Kunstig jordbærsmak	800 g
	Kunstig banansmak	600 g
	Natrium-citrat-dihydrat	11 g
	Vannfri sitronsyre	1 g
	Propylenglykol**	19,4 L
15	NaOH/HCl, justert etter behov	pH 6,0
	Renset vann	til 1000 L

\* Mengden kan korrigeres for renhet.

\*\* Propylenglykolvolumet beregnes ved å benytte den faktiske tetthet på  
20 1,033 g/mL.

## 2) Fremstillingsmetode

I en hjelpebeholder av passende størrelse, ble det tilsatt 19,4 L  
propylenglykol. Under omrøring ble propylenglykolen tilsatt 1,50 kg metyl-  
25 hydroksybenzoat og 180 g propyl-hydroksybenzoat og blandet inntil oppløsning.  
Renset vann ble helt over i en rustfri stålbeholder som var forbundet med en blander.  
Under blanding ble paraben og glykolløsning, 200,0 kg sukrose, 1 g vannfri  
sitronsyre, 11 g natriumcitrat-dihydrat, 800 g kunstig jordbærsmak, 600 g kunstig  
banansmak og 10 kg lamivudin tilsatt og blandet. En tilstrekkelig mengde rensset  
30 vann for å gi 201,65 kg ble tilsatt og blandet. En prøve av løsningen ble uttatt, og pH  
ble målt og justert til pH 6,0. Løsningen ble filtrert gjennom et klarnefilter over i en  
beholder av passende størrelse.

**Eksempel 2**

Antimikrobiell effektivitetstesting ble foretatt ved å benytte fremgangsmåten beskrevet i **The United States Pharmacopela**, 23 <51>, (1995), United States Pharmacopelial Convention, Rockville, Md. 1994, s. 1681.

5

Tabell 1. Resultater av antimikrobiell konserverende effektivitetstesting av lamivudin, 10 mg/mL etanol-fri peroral løsning (Eksempel 1).

**Spesifikasjoner**

10 Gjær og mugg (*A. niger*, *C. albicans*): 1 log reduksjon etter 14 dager, ingen økning inntil dag 28.

Bakterier: 3 log reduksjon etter 14 dager, ingen økning inntil dag 28.

pH 6,0

15

Test- organisme	Inokulum per mL	Log reduksjon ved hvert inkubasjonstidspunkt (dager)			
		7	14	21	28
<i>Staphylococcus aureus</i>	$9,6 \times 10^5$	5,50	5,98	5,98	5,98
20 <i>Escherichia coli</i>	$8,0 \times 10^5$	5,90	5,90	5,90	5,90
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$1,7 \times 10^5$	5,23	5,23	5,23	5,23
<i>Candida albicans</i>	$9,6 \times 10^5$	3,69	5,98	5,98	5,98
<i>Aspergillus niger</i>	$1,4 \times 10^5$	4,55	5,15	5,15	5,15

25

**Eksempel 3**

Antimikrobiell effektivitetstesting ble foretatt ved å benytte fremgangsmåten beskrevet i **The United States Pharmacopela**, 23 <51>, (1995), United States  
30 Pharmacopelial Convention, Rockville, Md. 1994, s. 1681.

Tabell 2. 14 dagers log reduksjonsverdier for lamivudinformuleringer (10 mg/mL).

**Spesifikasjoner**

Gjær og mugg (*A. niger*, *C. albicans*, *Z. rouxii*): 1 log reduksjon etter 14 dager,  
5 ingen økning inntil dag 28.

Bakterier: 3 log reduksjon etter 14 dager, ingen økning inntil dag 28.

	pH	m-para	p-para	C. albicans	A.niger	Z. rouxii	S. aureus	E. coli	P. cepacia	P. aeru.
	5,7	0,960	0,12	2,120	3,850	3,66	5,03	5,34	5,01	5,28
10	6,3	0,960	0,12	1,980	5,230	5,04	5,15	5,04	5,19	4,98
	5,5	1,350	0,16	5,630**	5,230	5,04	5,15	5,34	5,49	4,98
	6,5	1,350	0,16	5,630	5,230	5,04	5,33	5,16	5,49	4,80
	5,5	1,440	0,16	5,630	5,230	5,04	5,15	5,34	5,49	5,28
	6,5	1,440	0,16	5,630	5,230	5,04	5,63	5,64	5,49	4,98
15	6,0	1,800	0,20	5,630	5,230	5,04	5,15	5,64	5,19	5,28
	6,0*	1,800	0,20	5,630	5,230	5,04	5,63	5,64	5,19	5,28
	5,5	1,200	0,15		1,36					
	5,5	0,960	0,12		0,77					

20

\* Placebo

\*\* Tall med fete typer representerer 100% reduksjon

## Patentkrav

1. Farmasøytisk blanding, karakterisert ved at den inneholder mindre enn 3 % etanol og 0,005% etylendiamintetraeddiksyre og omfatter lamivudin  
5 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, og et konserverings-system, hvor konserveringssystemet ytterligere omfatter parabener, hvor blandingen har en pH større enn 5,5.
2. Farmasøytisk blanding omfattende lamivudin, karakterisert ved at  
10 den inneholder mindre enn 3% etanol og inneholder mindre enn 0,005% etylendiamin-tetraeddiksyre og oppviser antimikrobiell effekt og dessuten omfatter parabener, hvor blandingen har en pH større enn 5,5.
3. Farmasøytisk blanding ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at  
15 parabenene er metyl-paraben og propyl-paraben, hvor blandingen har en pH større enn 5,5.
4. Farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, karakterisert ved at konsentrasjonen av metyl-paraben er 0,96 mg/mL til  
20 2 mg/mL og konsentrasjonen av propyl-paraben er 0,1 mg/mL til 0,2 mg/mL.
5. Farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, karakterisert ved at pH er i området 5,56-7,4.
- 25 6. Farmasøytisk blanding ifølge krav 5, karakterisert ved at pH er 6,0.
7. Farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at mengden av lamivudin er i området 0,1 - 100 mg/mL.  
30
8. Farmasøytisk blanding ifølge krav 7, karakterisert ved at mengden av lamivudin er i området 5 - 20 mg/mL.
9. Farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,

karakterisert ved at den dessuten omfatter et ytterligere terapeutisk middel.

10. Farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av de foregående krav,  
5 karakterisert ved at den er for peroral administrering.

11. Anvendelse av lamivudin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge kravene 1-10, for bruk ved behandling eller forebygging av virusinfeksjoner.

10

12. Anvendelse av lamivudin ifølge krav 11, til behandling eller forebygging av HIV.

13. Anvendelse av lamivudin ifølge krav 11, til behandling eller forebygging av  
15 HBV.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, karakterisert ved det trinn å bringe i forbindelse med hverandre lamivudin eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav,  
20 og en bærer.