



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 30 154 T2** 2005.10.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 969 815 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 30 154.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/01626**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 919 120.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/042321**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.10.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/08**

A61K 31/70, A61K 47/12

(30) Unionspriorität:

42353 P	24.03.1997	US
9706295	26.03.1997	GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITL, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**NGUYEN, Thi, Ngoc-Anh, Research Triangle Park,
US; CASEY, M., Warren, Research Triangle Park,
US**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Zusammensetzungen, die (2R,cis)-4-Amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on ((-)-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin, Eпивir®, Lamivudin) enthalten, und ihre Verwendung in der medizinischen Therapie.

[0002] Retroviren bilden eine Untergruppe von RNA-Viren, die zur Vervielfältigung zuerst die RNA ihres Genoms zu DNA "revers transkribieren" müssen ("Transkription" beschreibt herkömmlich die Synthese von RNA aus DNA). Sobald es in Form von DNA ist, kann das virale Genom in das Genom der Wirtszelle aufgenommen werden, was es ihm erlaubt, den Transkriptions/Translationsmechanismus der Wirtszelle für die Zwecke der Vervielfältigung zu nutzen. Nach der Aufnahme ist die virale DNA praktisch ununterscheidbar von der DNA des Wirtes, und das Virus kann in diesem Zustand für die Lebensdauer der Zelle fortbestehen.

[0003] Eine Art von Retrovirus, das Humane Immundefizienzvirus (HIV), wird reproduzierbar aus Patienten mit AIDS (erworbenes Immundefizienzsyndrom) oder mit den Symptomen, die häufig AIDS vorangehen, isoliert. AIDS ist eine immunsuppressive oder immundestruktive Krankheit, die bei den Befallenen eine Veranlagung für tödliche opportunistische Infektionen schafft. In charakteristischer Weise ist AIDS mit einer fortschreitenden Verminderung von T-Zellen verbunden, speziell der Helfer-Induzierer-Untergruppe, die den CD4-Oberflächenmarker trägt. HIV ist zytopathisch und scheint bevorzugt T-Zellen zu infizieren und zu zerstören, die den CD4-Marker tragen, und es ist jetzt allgemein anerkannt, dass HIV das ursächliche Mittel für AIDS ist. Klinische Zustände, wie der AIDS-Related Complex (ARC), progressive allgemeine Lymphadenopathie (PGL), Kaposi-Sarkom, Thrombozytopenia purpura, AIDS-bezogene neurologische Zustände, wie der AIDS-Demenz-Komplex, multiple Sklerose oder tropische Paraparese, und ebenfalls anti-HIV-Antikörper-positive und HIV-positive Zustände, einschließlich solcher Zustände in asymptomatischen Patienten, sind ebenfalls Zustände, die durch eine geeignete antivirale Therapie behandelt werden können.

[0004] Ein anderes RNA-Virus, das als das ursächliche Mittel für ein zunehmend ernstes internationales Gesundheitsproblem erkannt wurde, ist das Nicht-A-Nicht-B-Hepatitisvirus. Es wurde gezeigt, dass wenigstens 80 % der Fälle von chronischer posttransfusionaler Nicht-A-Nicht-B-Hepatitis auf das jetzt als Hepatitis C identifizierte Virus zurückzuführen sind, und dieses Virus verursacht wahrscheinlich praktisch alle Fälle von posttransfusionaler Hepatitis in klinischen Umständen, wenn Blutprodukte auf Hepatitis B durchmustert werden. Während ca. die Hälfte der Fälle von akuter Hepatitis C-Infektion sich spontan über einen Zeitraum von Monaten auflösen, wird der Rest chronisch, und in vielen, falls nicht allen solchen Fällen folgt eine chronische aktive Hepatitis mit dem Potential für Zirrhose und Leberzellkarzinom. Die Struktur des Hepatitis C-Virusgenoms wurde aufgeklärt, und das Virus wurde als einsträngiges RNA-Virus mit Ähnlichkeiten gegenüber Flaviviren charakterisiert.

[0005] Das Hepatitis B-Virus (HBV) ist ein kleines DNA-haltiges Virus, das Menschen infiziert. Es ist ein Mitglied der Klasse von eng verwandten Viren, die als Hepadnaviren bekannt sind, von denen jedes Mitglied selektiv entweder Säugetier- oder Vogelwirte infiziert, wie das Waldmurmeltier und die Ente. Kürzliche Einsichten in den Vervielfältigungsmechanismus des Hepadnavirusgenoms zeigen die Bedeutung der reversen Transkription einer RNA-Zwischenstufe, was nahe legt, dass die reverse Transkriptase ein logisches chemotherapeutisches Ziel ist. HBV ist ein virales Pathogen von großer weltweiter Bedeutung. Das Virus ist ursächlich mit primärem Leberzellkarzinom verbunden, und es wird angenommen, dass es 80 % der Leberkrebsfälle weltweit verursacht. Klinische Wirkungen einer Infektion mit HBV reichen von Kopfschmerz, Fieber, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie bis zu Unterleibsschmerzen. Die Vervielfältigung des Virus wird gewöhnlich durch die Immunreaktion gesteuert, wobei der Heilungsverlauf Wochen oder Monate bei Menschen dauert, aber eine Infektion kann ernsthafter sein, was zu der oben umrissenen andauernden chronischen Leberkrankheit führt.

[0006] US-PS 5,047,407 offenbart (2A,cis)-4-Amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-on (Eпивir®, Lamivudin) und seine Verwendung in der Behandlung und Prophylaxe von viralen Infektionen. Lamivudin hat antivirale Aktivität gegen HIV und andere Viren, wie HBV, gezeigt. Derzeitige flüssige Formulierungen von Lamivudin, die im Krankenhaus verwendet werden, enthalten Dinatrium(ethylendinitrilo)tetra-acetatdihydrat (Edetat-Dinatrium, EDTA) und 6 % (V/V) Ethanol. Jedoch werden flüssige Formulierungen ohne Ethanol oder andere Beruhigungsmittel und EDTA oder andere unnötige Antioxidantien als vorteilhaft betrachtet, insbesondere zur pädiatrischen Verwendung und bei renal oder hepatisch beeinträchtigten Erwachsenen.

[0007] Die Zugabe von Alkohol und EDTA wird als notwendig angenommen, um die konservierende Wirkung gegen Bakterien, Hefen und Schimmel aufrechtzuerhalten. Es hat sich gezeigt, dass EDTA, ein Komplexie-

rungsmittel, die Aktivität vieler antimikrobieller Mittel steigert, indem Mg^{2+} - und Ca^{2+} -Ionen komplexiert werden, die normalerweise verantwortlich für die Stabilität der Zellwand von Gram-negativen Organismen sind. In einer Untersuchung von Faktoren, die die konservierende Wirkung von oraler Lamivudinlösung beeinflussen, berichteten Nguyen et al., dass sich die konservierende Wirksamkeit mit zunehmenden EDTA-Konzentrationen und mit zunehmendem pH von 4,5 nach 7,5 verbesserte (N-A. T. Nguyen et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 21, 14, 1671-1682, 1995). Die gleiche Untersuchung berichtete, dass die chemische Stabilität von Lamivudin mit zunehmendem pH von 9,5 nach 7,5 zunahm. Die konservierende Wirksamkeit war am höchsten bei pH 7,5, aber eine Erhöhung des pH von 4,5 nach 7,5 führte zu einem umfassenden Abbau der Konservierungsmittel, wie z.B. Ester von Hydroxybenzoat (nachfolgend als Parabene bezeichnet). Alle Formulierungen waren effektiv gegen Bakterien und Hefen, aber nicht gegen den Schimmel, *Aspergillus niger*.

[0008] In einer Untersuchung, die die Wirkungen der Alkoholkonzentration auf die Konservierungswirksamkeit von oraler Lamivudinlösung auswertete, berichteten Wells et al., dass die Reduzierung oder Eliminierung von Alkohol aus oralen Lamivudinlösungen zu inakzeptabler Konservierungswirksamkeit führte (Wells et al., Pharmaceutical Research, 10(10), 5171, 1993).

[0009] WO 96/30025 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, einschließlich Sirupe, die Lamivudin, ein Konservierungsmittelsystem und einen Träger umfassen.

[0010] J. Pharm. Sci. Technol., Band 50, Nr. 6, 1996, 352 – 355 beschreibt eine Zusammensetzung, die 0,12 % Methylparaben, 0,015 % Propylparaben, 0,01 % EDTA, 2,0 % Propylenglykol, 20 % Saccharose und 10 mg/ml Lamivudin umfasst.

[0011] Lamivudin wird derzeit bei pH 5,5 mit 0,01 % EDTA, 0,12 % (G/V) mit Methylparaben, 0,015 % Propylparaben und 6 % Ethanol formuliert. In dieser Formulierung agiert EDTA zur Aufrechterhaltung sowohl des pH-Wertes als auch der Konservierungswirksamkeit. Bei dieser Konzentration von Parabenen und bei diesem pH ist Ethanol erforderlich, um den Test "Antimicrobial Preservatives Effectiveness" (APE) gemäß den Standards des US-Arzneibuchs (USP, United States Pharmacopeia 23, <51>, S. 1681, 1995), den Standards des britischen Arzneibuchs (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Anhang XVI C, 1995) und den PhEur-Standards (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Kapitel VIII.14, 1992) zu bestehen. Der pH wurde auf 5,5 gehalten, um die chemische Stabilität der Parabene beizubehalten. Wir haben überraschend festgestellt, dass es eine abrupte Zunahme der Konservierungswirksamkeit gibt, wenn Lamivudin bei pH >5,5 formuliert wird ([Fig. 1](#)) und die Konzentrationen von Parabenen um 20-25 % der Konzentration von Parabenen in der ethanolhaltigen Formulierung erhöht werden.

[0012] Wir haben festgestellt, dass die erfindungsgemäßen oralen Formulierungen von Lamivudin überraschend die Konservierungswirksamkeit und die chemische Stabilität aufrechterhalten, während Ethanol und EDTA eliminiert werden.

[0013] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pharmazeutische Zusammensetzungen bereitzustellen, die Lamivudin und ein Konservierungsmittelsystem umfassen, das die Eliminierung von Ethanol und EDTA erlaubt, während die Konservierungswirksamkeit aufrechterhalten wird.

[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die weniger als 3 % Ethanol und weniger als 0,005 % EDTA enthält, umfassend eine sichere und therapeutisch wirksame Menge von Lamivudin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat davon und ein Konservierungsmittelsystem, das Parabene in Konzentrationen umfasst, die ausreichend sind, um eine Konservierungswirksamkeit und einen pH von mehr als 5,5 zu verleihen und aufrechtzuerhalten.

[0015] Der Ausdruck "sichere und therapeutisch wirksame Menge", wie hier verwendet, bedeutet eine ausreichende Menge eines Wirkstoffs, einer Verbindung, einer Zusammensetzung, eines Produkts oder eines Pharmazeutikums, um eine Krankheit in einem Menschen oder anderen Säugetier zu lindern oder umzukehren oder zu behandeln, ohne die Gewebe des Säugetiers, an das der Wirkstoff oder das Pharmazeutikum verabreicht wird, ernsthaft zu schädigen.

[0016] Der Ausdruck "pharmazeutisch akzeptables Derivat", wie hier verwendet, bedeutet jedes (jeden) pharmazeutisch akzeptable(n) Salz, Solvat, Ester oder Salz eines solchen Esters oder jede andere Verbindung, die bei Verabreichung an den Empfänger den beabsichtigten aktiven Bestandteil oder einen beliebigen aktiven Metaboliten oder Rest davon (direkt oder indirekt) bereitstellen kann.

[0017] Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält weniger als 3 % Ethanol, vorteilhaft 0 – 1 % Ethanol. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält weniger als 0,005 % EDTA.

[0018] Der Begriff "Konservierungswirksamkeit" oder "Konservierungseffizienz", wie hier verwendet, bedeutet, dass die Zusammensetzung den USP-Standards gemäß Definition in Protokoll <51>, S. 1681, United States Pharmacopeia, 1995 genügt. Das Konservierungsmittel ist wirksam im untersuchten Produkt, falls (a) die Konzentrationen von lebensfähigen Bakterien auf nicht mehr als 0,1 % der Anfangskonzentrationen am 14. Tag reduziert sind; (b) die Konzentrationen von lebensfähigen Hefen und Schimmelpilzen bei oder unter den Anfangskonzentrationen während der ersten 14 Tage bleiben; und (c) die Konzentration jedes Testmikroorganismus bei oder unter diesen ausgewiesenen Werten während des Restes des 28-tägigen Testzeitraums bleibt. Ähnliche Kriterien werden für BP-Standards (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Anhang XVI C, 1995) und PhEur-Standards (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Kapitel VIII.14, 1992) definiert.

[0019] Der Begriff "Konservierungsmittelsystem", wie hier verwendet, bedeutet Bestandteile und Bedingungen (z.B. pH), die zu Konservierungswirksamkeit führen.

[0020] Die Fachleute werden einsehen, dass sich hier ein Verweis auf die "Behandlung" sowohl auf die Prophylaxe als auch auf die Behandlung einer etablierten Krankheit, Infektion oder ihrer Symptome erstreckt.

[0021] Der Begriff "EDTA", wie hier verwendet, bezeichnet Ethylendiamintetraessigsäure und schließt Dinatrium-EDTA (Edetat-Dinatrium, (Ethylendinitrilo)tetraessigsäure-Dinatriumsalz, Dinatrium-ethylendiamintetraacetat), Calciumdinatrium-EDTA, Natriumeisen(III)-EDTA und dergleichen ein.

[0022] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen setzen eine sichere und therapeutisch wirksame Menge von Lamivudin oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Solvaten und Derivaten davon zusammen mit einer sicheren und wirksamen Menge von pharmazeutisch akzeptablen Trägern ein.

[0023] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die weniger als 3 % Ethanol und weniger als 0,005 % EDTA enthält, umfassend Lamivudin und Parabene, worin die Zusammensetzung auf pH >5,5 formuliert ist.

[0024] Der pH der erfindungsgemäßen Formulierung kann im Bereich von 5,56 – 7,4 sein, vorteilhaft im Bereich von 5,56 – 6,5 und am vorteilhaftesten im Bereich von 5,8 – 6,2, insbesondere ca. 6,0.

[0025] Erfindungsgemäß kann jeder Ester von Hydroxybenzoat (Parabene) oder eine Kombination solcher Ester verwendet werden, einschließlich Kombinationen aus Methyl- und Propylparaben und Butyl- und Propylparaben.

[0026] In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Lamivudinformulierungen bereitgestellt, die Methylparaben und Propylparaben enthalten. Für orale Lösungen und Suspensionen kann der Bereich der Methylparabenkonzentration 0,096 – 0,2 % sein (0,96 bis 2 mg/ml), und der Bereich der Propylparabenkonzentration kann 0,01 bis 0,02 % sein (0,1 bis 0,2 mg/ml). Vorteilhaft kann der Bereich der Methylparabenkonzentration 0,15 – 0,2 % sein (1,5 bis 2 mg/ml), und der Bereich der Propylparabenkonzentration kann 0,018 bis 0,019 % sein (0,18 bis 0,19 mg/ml).

[0027] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung kann jeder geeignete Puffer verwendet werden, um einen pH von >5,5 bereitzustellen. Vorteilhaft kann Natriumcitrat oder -phosphat verwendet werden.

[0028] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können gegebenenfalls Verdünnungsmittel, Solubilisatoren, Geschmacksmittel, viskositätserhöhende Mittel (z.B. Polyethylenglykol), Süßungsmittel, Puffer oder beliebige andere Exzipienten einsetzen, die gewöhnlich auf diesem Gebiet verwendet werden.

[0029] Verfahren zur Herstellung von Lamivudin werden in WO 92/20669 und WO 95/29174 beschrieben, die hier beide durch Verweis eingeführt werden.

[0030] Eingeschlossen in der Erfindung sind die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester oder Salze solcher Ester von Lamivudin oder jede andere Verbindung, die bei Verabreichung einer sicheren und therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung an einen menschlichen Patienten den antiviral aktiven Metaboliten oder

Rest davon (direkt oder indirekt) bereitstellen kann.

[0031] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können unter Verwendung von Verfahren und Techniken formuliert werden, die für die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Zusammensetzungen geeignet sind und die gewöhnlich von Fachleuten zur Herstellung von oralen Arzneiformen eingesetzt werden (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, 1995).

[0032] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können in verschiedenen Formen angeboten werden, die zur direkten oralen Verabreichung angepasst sind, einschließlich flüssiger Formen, z.B. Sirupe, Suspensionen oder Lösungen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können andere pharmazeutisch akzeptable Träger als Exzipienten einschließen, die herkömmlich in solchen Formulierungen verwendet werden. So können Sirupe z.B. Zuckersirup, Sorbit oder hydrierten Glucosesirup einschließen. Suspensionen können Suspendiermittel einschließen, wie Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium oder dispergierbare Cellulose. Lösungen können Süßungsmittel einschließen, wie flüssige Glucose, Lävulose, Xylit, Maltit oder Lycasin. Die Formulierungen können gegebenenfalls mit künstlichen oder natürlichen Geschmacksstoffen aromatisiert werden.

[0033] Die Formulierungen schließen diejenigen ein, die zur oralen Verabreichung geeignet sind. Die Formulierungen können zweckmäßig in Einheitsarzneiform angeboten werden und können durch jedes der auf dem Gebiet der Pharmazie allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden. Solche Verfahren schließen den Schritt des Inverbindungbringens des aktiven Bestandteils mit dem Träger ein, der einen oder mehrere Nebenbestandteile ausmacht. Allgemein können die Formulierungen durch gleichförmiges und inniges Inverbindungbringen des aktiven Bestandteils mit Trägern hergestellt werden.

[0034] Erfindungsgemäße Formulierungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit angeboten werden; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion.

[0035] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können unter Verwendung von Verfahren und Techniken hergestellt werden, die gewöhnlich bei der Herstellung von Zubereitungen innerhalb der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden.

[0036] Bei den erfindungsgemäßen Formulierungen wird die erforderliche Menge von Lamivudin von einer Anzahl von Faktoren abhängen, die die Schwere des zu behandelnden Zustands und das Alter und den Zustand des Empfängers einschließen, und sie wird letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes sein. Allgemein kann jedoch eine geeignete wirksame Dosis im Bereich von 0,1 – 20 mg/kg Körpergewicht des Empfängers pro Tag sein, vorteilhaft 0,1 – 5 mg/kg/Tag. Die gewünschte Dosis kann bevorzugt als eine, zwei, drei, vier oder mehr Unterdosen angeboten werden, die z.B. 0,1 – 100 mg/ml enthalten, vorteilhaft 5 – 20 mg/ml.

[0037] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zur Behandlung oder Prophylaxe von humanen retroviralen Infektionen, einschließlich HIV-Infektionen, und der sich anschließenden klinischen Zustände verwendet werden, die aus solchen Infektionen resultieren, z.B. AIDS, ARC, fortschreitende allgemeine Lymphadenopathie (PGL) und HIV-seropositive und AIDS-Antikörper-positive Zustände.

[0038] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zur Behandlung oder Prophylaxe von humanen Hepatitis-B-(HBV)-Infektionen und den sich anschließenden klinischen Zuständen verwendet werden, die aus solchen Infektionen resultieren.

[0039] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können in der medizinischen Therapie in Kombination mit anderen Therapeutika eingesetzt werden, die in der Behandlung von HIV-Infektionen geeignet sind, wie z.B. nukleosidische reverse Transkriptaseinhibitoren, z.B. Zidovudin, Zalcitabin, Didanosin, Stavudin, 5-Chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluoruridin und (2R,5S)-5-Fluor-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosin, 1592U89; nicht-nukleosidische reverse Transkriptaseinhibitoren, z.B. Nevirapin, TIBO und α -APA; HIV-Proteaseinhibitoren, z.B. Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, 141W94; andere Anti-HIV-Mittel, z.B. lösliches CD4; Immunmodulatoren, z.B. Interleukin II, Erythropoietin, Tucareol; und Interferone, z.B. α -Interferon.

[0040] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können in der medizinischen Therapie in Kombination mit anderen Therapeutika eingesetzt werden, die in der Behandlung von HBV-Infektionen geeignet sind, z.B. α -Interferon.

[0041] Die Komponenten einer solchen Kombinationstherapie können gleichzeitig, in entweder getrennten oder kombinierten Formulierungen oder zu unterschiedlichen Zeiten, z.B. sequenziell, so dass eine kombinierte Wirkung erreicht wird, verabreicht werden.

[0042] Die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele werden zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung eingeschlossen, aber sind nicht zur Beschränkung ihres vernünftigen Umfangs gedacht.

Beispiel 1

[0043] Eine flüssige Formulierung wurde wie folgt hergestellt:

1) Zusammensetzung

Bestandteil	Menge/1000 l-Charge
Lamivudin*	10,00 kg
Saccharose	200,0 kg
Methylhydroxybenzoat	1,50 kg
Propylhydroxybenzoat	180 g
künstlicher Erdbeergeschmack	800 g
künstlicher Bananengeschmack	600 g
Natriumcitratdihydrat	11 g
Zitronensäure, wasserfrei	1 g
Propylenglykol**	19,4 l
NaOH/HCl, Einstellen nach Bedarf	pH 6,0
gereinigtes Wasser	auf 1.000 Liter

* Menge kann auf Reinheit korrigiert werden

**Volumen von Propylenglykol wird nach Gewicht unter Verwendung der wahren Dichte von 1,033 g/ml berechnet.

2) Herstellungsverfahren

[0044] In ein angemessen großes Hilfsgefäß wurden 19,4 l Propylenglykol gegeben. Unter Vermischen wurden 1,50 kg Methylhydroxybenzoat und 180 g Propylhydroxybenzoat zum Propylenglykol gegeben und zur Auflösung vermischt. Gereinigtes Wasser wurde in ein Gefäß aus rostfreiem Stahl mit einem angeschlossenen Mischer gegeben. Unter Vermischen wurden die Parabene und die Glykollösung, 200,0 kg Saccharose, 1 g Zitronensäure (wasserfrei), 11 g Natriumcitratdihydrat, 800 g künstlicher Erdbeergeschmack, 600 g künstlicher Bananengeschmack und 10 kg Lamivudin hinzugegeben und vermischt. Eine ausreichende Menge von gereinigtem Wasser auf 201,65 kg wurde hinzugegeben und vermischt. Der Lösung wurde eine Probe entnommen, und der pH wurde gemessen und auf pH 6,0 eingestellt. Die Lösung wurde durch ein Klärfilter in ein angemessen großes Aufnahmegefäß filtriert.

Beispiel 2

[0045] Die Untersuchung der antimikrobiellen Konservierungswirksamkeit wurde unter Verwendung des Verfahrens durchgeführt, das in The United States Pharmacopeia 23 <51> (1995) beschrieben wird, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1994, S. 1681.

Tabelle 1. Ergebnisse der Untersuchung auf antimikrobielle Konservierungswirksamkeit für Lamivudin 10 mg/ml ethanolfreie orale Lösung (Beispiel 1)

Spezifikationen

Hefe und Schimmel (*A. niger*, *C. albicans*): 1 log-Reduzierung am Tag 14, keine Zunahme bis Tag 28. Bakterien: 3 log-Reduzierung am Tag 14, keine Zunahme bis Tag 28.
pH 6,0

Testorganismus	Inokulum pro ml	log-Reduzierung zu jeder Inkubationszeit (Tage)			
		7	14	21	28
Staphylococcus aureus	9,6 X 10 ⁵	5,50	5,98	5,98	5,98
Escherichia coli	8,0 X 10 ⁵	5,90	5,90	5,90	5,90
Pseudomonas aeruginosa	1,7 X 10 ⁵	5,23	5,23	5,23	5,23
Candida albicans	9,6 X 10 ⁵	3,69	5,98	5,98	5,98
Aspergillus niger	1,4 X 10 ⁵	4,55	5,15	5,15	5,15

Beispiel 3

[0046] Die Untersuchung der antimikrobiellen Konservierungswirksamkeit wurde unter Verwendung des Verfahrens durchgeführt, das in The United States Pharmacopeia 23 <51> (1995) beschrieben wird, United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 1994, S. 1681.

Tabelle 2. Werte der log-Reduzierung am Tag 19 für Lamivudinformulierungen (10 mg/ml)

Spezifikationen

Hefe und Schimmel (A. niger, C. albicans, Z. rouxii): 1 log-Reduzierung am Tag 14, keine Zunahme bis Tag 28
Bakterien: 3 log-Reduzierung am Tag 19, keine Zunahme bis Tag 28.

pH	m- Paraben	p- Paraben	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
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
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					

* Plazebo ** fett geschriebene Zahlen stellen 100 % Reduzierung dar

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die weniger als 3 % Ethanol und weniger als 0,005 % Ethylendi-amintetraessigsäure enthält, umfassend Lamivudin oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat davon und ein Konservierungsmittelsystem, worin das Konservierungsmittelsystem ferner Parabene umfasst, wobei die

Zusammensetzung einen pH von mehr als 5,5 aufweist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Lamivudin umfasst, wobei die Zusammensetzung weniger als 3 % Ethanol und weniger als 0,005 % Ethylendiamintetraessigsäure enthält und antimikrobielle Konservierungswirksamkeit aufweist, ferner umfassend Parabene, wobei die Zusammensetzung einen pH von mehr als 5,5 aufweist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, die weniger als 3 % Ethanol und weniger als 0,005 % Ethylendiamintetraessigsäure enthält, umfassend Lamivudin oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat davon, Methylparaben und Propylparaben, wobei die Zusammensetzung einen pH von mehr als 5,5 aufweist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Konzentration von Methylparaben 0,96 bis 2 mg/ml beträgt und die Konzentration von Propylparaben 0,1 bis 0,2 mg/ml beträgt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der pH im Bereich von 5,56 – 7,4 ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 5, worin der pH 6,0 ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß jedem vorhergehenden Anspruch, worin die Lamivudinmenge im Bereich von 0,1 – 100 mg/ml ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, worin die Lamivudinmenge im Bereich von 5 – 20 mg/ml ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß jedem vorhergehenden Anspruch, die ferner ein zweites Therapeutikum umfasst.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß jedem vorhergehenden Anspruch zur oralen Verabreichung.

11. Verwendung von Lamivudin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe von viralen Infektionen.

12. Verwendung von Lamivudin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat davon gemäß Anspruch 11 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe von HIV.

13. Verwendung von Lamivudin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat davon gemäß Anspruch 11 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung in der Behandlung oder Prophylaxe von HBV.

14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, das den Schritt des Inverbindungbringens von Lamivudin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Derivat davon mit einem Träger umfasst.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Die Wirkung des pH (0 % Ethanol, 1,2 mg/ml Methylparaben, 0,15 mg/ml Propylparaben); Daten von Tag 14

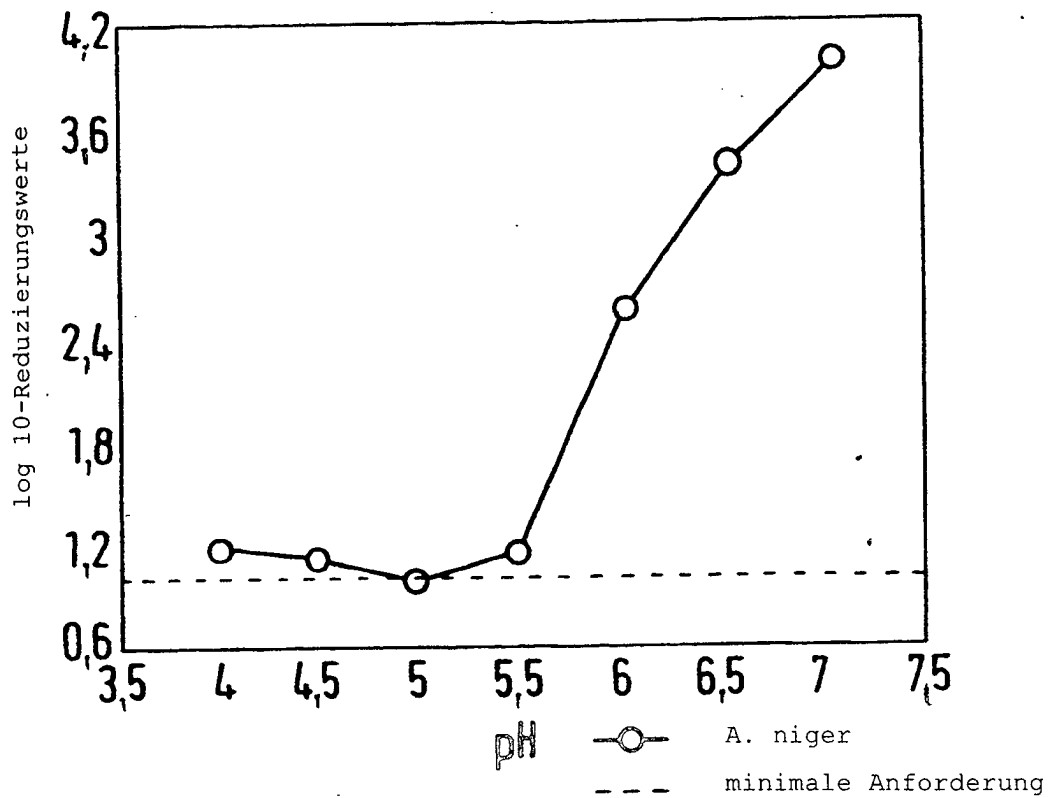


FIG. 1