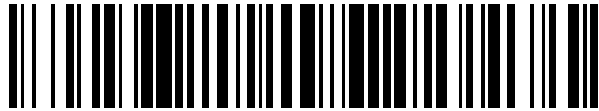


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 865**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2007 PCT/EP2007/057392**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2008 WO08009689**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2007 E 07787658 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2046298**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica que contiene una composición de solubilización farmacéuticamente aceptable**

30 Prioridad:

19.07.2006 EP 06015076
19.07.2006 US 832074 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2017

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

ROSENBERG, JÖRG;
BREITENBACH, JÖRG;
MARSH, KENNAN;
LIEPOLD, BERND;
SCHMIDT, CHRISTOPH y
LANDER, UTE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 612 865 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica que contiene una composición de solubilización farmacéuticamente aceptable

- 5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas que contienen una composición de solubilización farmacéuticamente aceptable.

Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de administración oral de la forma de dosificación.

- 10 Diversos factores pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra oralmente. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, fuerza de dosificación y efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los más importantes de estos factores.

- 15 Debido a una diversidad de razones, tal como el cumplimiento del paciente y el enmascaramiento de sabor, se prefiere normalmente una forma de dosificación sólida sobre una forma de dosificación líquida. En la mayoría de los casos, sin embargo, las formas de dosificación sólidas orales de un fármaco proporcionan una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del fármaco.

- 20 Ha habido intentos para mejorar la Biodisponibilidad proporcionada por formas de dosificación sólidas formando soluciones sólidas del fármaco. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes en los mismos forman fácilmente soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como jugo gástrico. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que aquella requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina. Sin embargo, es importante que el fármaco liberado de la solución sólida permanezca solubilizado en agua en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal; de otra manera, el fármaco puede precipitar en el tracto gastrointestinal resultando en baja biodisponibilidad.

- 30 El documento WO 01/00175 describe formas de dosificación farmacéuticas mecánicamente estables que son soluciones sólidas de principios activos en una matriz de agente auxiliar. La matriz contiene un homopolímero o un copolímero de N-vinil pirrolidona y un tensioactivo líquido o semisólido.

- 35 El documento WO 01/91727 describe una formulación de sustancia activa auto-emulsionante que comprende al menos una sustancia activa y una base de formulación que incluye un componente lipídico, un componente aglutinante y opcionalmente agentes auxiliares adicionales.

- 40 El documento WO 00/57854 describe formas de dosificación farmacéuticas mecánicamente estables para administración oral que contienen al menos un compuesto activo, al menos un auxiliar formador de matriz termoplásticamente moldeable, y más del 10 y hasta el 40 % en peso de una sustancia de superficie activa que tiene un HLB de entre 2 y 18, es líquida a 20 °C o tiene un punto de caída entre 20 y 50 °C.

- 45 El documento WO 2005/039551 describe una forma de dosificación farmacéutica sólida que proporciona biodisponibilidad oral mejorada para inhibidores de proteasa de VIH. La forma de dosificación comprende una dispersión sólida de al menos un inhibidor de proteasa de VIH y al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable una Tg de al menos aproximadamente 50 °C. Preferentemente, el tensioactivo farmacéuticamente aceptable tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10.

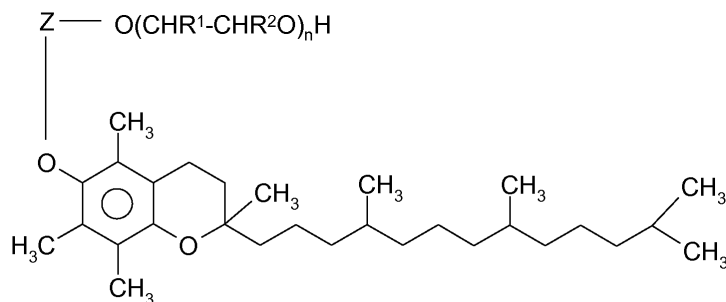
- 50 El documento US 2005/0208082 describe una composición solubilizante que comprende una mezcla de vitamina E TPGS y ácido linoleico. La composición solubilizante se usa para dispersar un lipófilo en una fase acuosa. El lipófilo puede ser un lipófilo terapéuticamente eficaz tal como vitaminas lipófilas, coenzima Q10, carotenoides, ácido alfa-lipoico, esencialmente ácidos grasos. El documento US 2005/0236236 describe composiciones farmacéuticas para administración de fármacos hidrófobos, particularmente esteroides. Las composiciones farmacéuticas incluyen un fármaco hidrófobo, una sustancia de vitamina E y un tensioactivo. La referencia reivindica un efecto sinérgico entre el fármaco hidrófobo y la sustancia de vitamina E.

- 60 El documento WO 2006/060817 describe una formulación de dispersión sólida preparada a través de extrusión en estado fundido que comprende un agente activo, un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo (CopolidonaTM VA 64) y el agente tensioactivo laurato de propilenglicol (Lauroglicol FCC).

Hay una necesidad continuada para el desarrollo de formas de dosificación sólidas orales mejoradas de principios activos poco solubles en agua que proporcionen biodisponibilidad oral y estabilidad apropiadas.

- 65 La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende una mezcla procesada en estado fundido de al menos un principio activo, al menos un homopolímero o copolímero de N-polivinilpirrolidona y una

composición solubilizante, estando presente el principio activo como una dispersión sólida y comprendiendo la composición solubilizante (i) al menos un compuesto de tocoferilo que corresponde a la fórmula (I)



- 5 en la que Z es un resto de un ácido dibásico alifático, R¹ y R² son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y n es un número entero de 5 a 100 y (ii) al menos un monoéster de ácido graso de propilenglicol o una mezcla de mono y diéster de ácido graso de propilenglicol, en la que la forma de dosificación comprende, con respecto al peso de la mezcla procesada en estado fundido, de aproximadamente el 0,5 al 40 % en peso de dicho principio activo, del 40 al 99 % en peso de dicho homopolímero o copolímero farmacéuticamente aceptable de N-vinilpirrolidona, del 0,5 al 20 % en peso de dicha composición solubilizante y del 0 al 15 % en peso de aditivos. Típicamente, Z es el resto de un ácido alifático dibásico tal como ácido glutárico, succínico o adípico. Preferentemente, ambos R¹ y R² son hidrógeno. Preferentemente, n es un número entero de 10 a 50.
- 10
- 15 El compuesto de tocoferilo preferido es succinato de alfa tocoferilo polietilenglicol, que se abrevia comúnmente como vitamina E TPGS. La vitamina E TPGS es una forma hidrosoluble de vitamina E de fuente natural preparada esterificando succinato de ácido d-alfa-tocoferilo con polietilenglicol 1000. La vitamina E TPGS está disponible de Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, EE.UU. y se lista en la farmacopea de EE.UU. (NF).
- 20 El monoéster de ácido graso de propilenglicol puede ser monolaurato de propilenglicol (disponible bajo el nombre comercial LAUROGLYCOL[®] de Gattefossé, Francia). Los productos de mono éster de ácido láurico de propilenglicol consisten en una mezcla de mono- y dilaurato. Dos productos de monolaurato de propilenglicol se especifican en la Farmacopea Europea (denominadas "tipo I" y "tipo II" respectivamente). Ambos tipos son adecuados para llevar a cabo la presente invención, siendo monolaurato de propilenglicol "tipo I" el más preferido. Este producto "tipo I" que
- 25 tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 consiste en una mezcla que tiene entre el 45 y hasta el 70 % de monolaurato y entre el 30 y hasta el 55 % de dilaurato. El producto "tipo II" se especifica de acuerdo con la Farmacopea Europea como teniendo un mínimo de 90 % de monolaurato y un máximo del 10 % de dilaurato.
- 30 Cuando se emplea una mezcla de mono y diéster de ácido graso de propilenglicol, esta contiene preferentemente al menos un 40 % en peso del monoéster, especialmente del 45 al 95 % en peso, con relación al peso de la mezcla de éster.
- 35 Preferentemente, la relación en peso de compuesto de tocoferilo y monoéster de ácido graso de propilenglicol (o mezcla de mono y diéster de ácido graso de propilenglicol) está en el intervalo de 9:1 a 1:9, en particular de 5:1 a 1:5.
- 40 Las formas de dosificación de la invención comprenden, con relación al peso de la mezcla procesada en estado fundido, de aproximadamente el 0,5 al 40 % en peso (preferentemente del 25 al 36 % en peso, más preferentemente del 28 al 35 % en peso) de un principio activo o una combinación de principio o principios activos, del 40 al 70 % en peso (preferentemente del 50 al 60 % en peso) del polímero farmacéuticamente aceptable (o cualquier combinación de tales polímeros), del 4 al 20 % en peso (preferentemente del 5 al 10 % en peso) de la composición solubilizante, y del 0 al 15 % en peso de aditivos.
- 45 Especialmente cuando se trata de principios activos altamente eficientes, las formas de dosificación de la invención pueden comprender, con relación al peso de la mezcla procesada en estado fundido, de aproximadamente el 0,5 al 15 % en peso (preferentemente del 2 al 10 % en peso) de un principio activo o una combinación de principio o principios activos, del 60 al 99 % en peso (preferentemente del 70 al 95 % en peso) del polímero farmacéuticamente aceptable (o cualquier combinación de tales polímeros), del 0,5 al 15 % en peso (preferentemente del 3 al 10 % en peso) de la composición solubilizante, y del 0 al 15 % en peso de aditivos.
- 50 En las formas de dosificación de la invención, el principio activo está presente como una dispersión sólida, o preferentemente, como una solución sólida. El término "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, donde un componente se

dispersa uniformemente a través del otro componente o componentes. Por ejemplo, el principio activo o la combinación de principios activos se dispersa en una matriz compuesta por el polímero o polímeros farmacéuticamente aceptables y los solubilizantes farmacéuticamente aceptables. El término "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas, típicamente de menos de 1 µm de diámetro, de una fase dispersa en otra fase. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo a través o consiste en una fase (como se define en la termodinámica), de tal manera que una dispersión sólida se llamará una "solución sólida" o una "solución vídriosa". Una solución vídriosa es un sistema vídrioso homogéneo en el que un soluto se disuelve en un disolvente vídrioso. Las soluciones vídrias y las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen ninguna cantidad significativa de principios activos en su estado cristalino o microcristalino, como se evidencia mediante análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X (WAXS).

Los principios activos usados en el proceso de acuerdo con la presente invención son agentes biológicamente activos e incluyen aquellos que ejercen un efecto fisiológico local, así como aquellos que ejercen un efecto sistémico después de administración oral. La invención es particularmente útil para compuestos insolubles en agua o poco solubles en agua (o "hidrófobos" o "lipófilos"). Los compuestos se consideran insolubles en agua o poco solubles en agua cuando su solubilidad en agua a 25 °C es menos de 1 g/100 ml, especialmente menos de 0,1 g/100 ml.

Los ejemplos de sustancias activas apropiadas incluyen, pero no se limitan a:

fármacos analgésicos y antiinflamatorios tales como fentanilo, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, diclofenac sódico, fenopropeno, ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol e inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib;

fármacos antiarrítmicos tales como procainamida, quinidina y verapamilo;

agentes antibacterianos y antiprotozoarios tales como amoxicilina, ampicilina, benzatina penicilina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefprozilo, axetilo de cefuroxima, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, nortioxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoximetil-penicilina potásica, ptrimetamina-sulfacoxima y estreptomina;

anticoagulantes tales como warfarina;

antidepresivos tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clormipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnaciprano, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil-2-metil-4H-piridol[1,2-a]pirimidin-4-ona;

fármacos anti-diabéticos tales como glibenclamida y metformina;

fármacos anti-epilépticos tales como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fentoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida y vigabatrina;

agentes antifúngicos tales como anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, grisefulvina, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbanafina y voriconazol;

antihistaminas tales como astarnizol, cinarizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina y terfenadina,

fármacos anti-hipertensores tales como captopril, enalapril, cetanserina, lisinopril, minoxidilo, prazosina, ramipril, reserpina, terazosina y telmisartán;

agentes antimuscarínicos tales como sulfato de atropina e hioscina;

agentes antineoplásicos y antimetabolitos tales como compuestos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; tecanos tales como camptotecina, irinotecán y topotecán; alcaloides vinca tales como vinblastina, vindicina, vincristina y vinorelbina; derivados de nucleósido y antagonistas de ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes de alquilación tales como las mostazas de nitrógeno, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, o las nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lomustina u otros agentes de alquilación, por ejemplo, busulfán, dacarbazina, procarbazona, tiotepa; antibióticos tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomicina y mitomicina; anticuerpos HER 2 tales como trastuzumab, derivados de podofilotoxina tales como etopósido y tenipósido; inhibidores de transferasa de famesilo; derivados de antraquinona tales como mitoxantrón;

ES 2 612 865 T3

- fármacos anti-migraña, tales como alniditán, naratriptán y sumatriptán.
- agentes anti-Parkinson tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina,
- 5 agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxisperidona, lorazepam, mazapertina, olanzafina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, resperidona, selfotel, seroquel,
- 10 sertindol, sulpridida, ternazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona y zolpidem;
- agentes anti-ictus tales como lubeluzol, óxido de lubelozol, riluzol, aptiganel, aliprodil y remacemida,
- antitusivos tales como dextrometorfán y laevodropropizina;
- 15 antivíricos tales como aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiña, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delaviridina, indinavir, nelfinavir, nitonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- agentes de bloqueo de beta-adrenoceptores tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propranolol;
- 20 agentes inotrópicos cardíacos tales como amironona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- corticoesteroides tales como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- 25 desinfectantes tales como clorhexidina;
- diuréticos tales como acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida e isosorbida;
- 30 enzimas;
- aceites esenciales tales como anetol, aceite de anís, comino, cardamomo, aceite de casia, cineola, aceite de canela, aceite de trébol, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolizado, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, hierbabuena, sabia, menta, terpinol y tomillo;
- 35 agentes gastrointestinales tales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprozol, ranitidina, ridogrel y sulfasalazina;
- 40 hemostáticos tales como ácido aminocaproico;
- agentes reguladores de lípidos tales como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofíbrico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- 45 anestésicos locales tales como benzocaína y lignocaína;
- analgésicos opioides tales como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y morfina;
- 50 parasimpatomiméticos y fármacos contra demencia tales como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tracrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsacidina, xanomelina, memantina y lazabemida,
- 55 péptidos y proteínas, tales como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimo, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- hormonas sexuales tales como estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestágenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, norgestimato de 17-deacetilo, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato deetinodiol, gestodeno, 3-ceto disogestrel, levonorgestrel, linestrenol, medroxi-acetato de progesterona, megestrol, noretindrona, acetatode noretindrona, norehisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona y acetato de quingestanol;
- 60 agentes estimulantes tales como sildenafil, vardenafil;
- 65

vasodilatadores tales como amlodipina, buflomedilo, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosirbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxipentifilina y tetranitrato de pentaeritrol;

5 sus N-óxidos, sus sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base del principio activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados.

10 Los principios activos que contienen un protón ácido pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal no tóxico o amina mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

15 La frase sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los principios activos son capaces de formar. Los ejemplos de estas formas son hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los principios activos comprenden aquellos principios activos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado N-óxido.

20 La frase "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que los principios activos pueden poseer. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S y los principios activos que contienen uno o más dobles enlaces pueden tener la configuración E o Z.

25 En una realización de la invención, el principio activo es un inhibidor de proteasa de VIH o una combinación de inhibidores de proteasa de VIH.

Los ejemplos de compuestos de inhibición de proteasa VIH incluyen:

30 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonilo-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir);
 (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilhexano (lopinavir);
 N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida (indinavir);
 35 N-terc-butil-decahidro-2-[2-(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-isoquinolin-3(S)-carboxamida (saquinavir);
 5(S)-boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida, 1-Naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil 1,3-tiazolidin-4-t-butilamida;
 40 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-t-butilamida;
 [1S-[1R-(R-),2S*]]-N'-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolincarbonil)amino]-butandiamida; amprenavir (VX-478); DMP-323; DMP-450; AG1343 (nelfinavir);
 atazanavir (BMS 232.632);
 tipranavir;
 palinavir;
 45 darunavir (TMC-114);
 RO033-4649;
 fosamprenavir (GW433908);
 P-1946;
 [3-hidroxi-4-[2-hidroxi-4-[4-(morfolin-4-ilcarbonilmetoxi)fenil]-3-ter-butoxicarbonilamino-butil]-amino-1-fenil-butan-
 50 2-il]aminoformiato de terc-butilo (BMS 186.318); SC-55389a; BILA 1906 BS;
 N-[3-[1-(2-hidroxi-4-oxo-6-fenil-6-propil-5H-piran-3-il)propil]fenil]-5-(trifluorometil)piridin-2-sulfonamida (tipranavir, U-140690);
 o combinaciones de los mismos.

55 Un compuesto preferido es un inhibidor de proteasa de VIH comercializado por Abbott Laboratories bajo el nombre comercial Norvir, con el nombre común ritonavir [(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((e4-isopropil-4-tiazolil)-metil)amino)carbonilo-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano]. Este y otros compuestos así como métodos para preparar los mismos se describen en las Patentes de EE.UU. N.º 5.648.497 y 5.641.206.

60 Los inhibidores de proteasa VIH adicionales que pueden formularse en la forma de dosificación de la invención incluyen un compuesto conocido como lopinavir ((2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxiacetil)-1-amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)-amino-1,6-difenilhexano). Este y otros compuestos, así como métodos para preparar los mismos, se identifican en la Patente de EE.UU. N.º 5.914.332.

65

Un compuesto conocido como mesilato de nelfinavir (comercializado bajo el nombre comercial Viracept por Agouron Pharmaceuticals, Inc., en La Jolla, CA) es otro inhibidor de proteasa VIH que se puede formular hacia la forma de dosificación de la invención.

- 5 Las formas de dosificación de la presente invención exhiben un comportamiento de liberación y absorción que se caracteriza por AUC alcanzable elevada, $C_{m\acute{a}x}$ alcanzable elevada (concentración máxima en plasma) y $T_{m\acute{a}x}$ bajo (tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma).

10 El término "AUC" significa "área bajo la curva" y se usa en su significado normal, es decir, como el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de 0 a 24 horas, donde la forma de dosificación se ha administrado oralmente a perros (Beagle) en condiciones de no ayuno. "Condición de no ayuno" significa que los perros reciben una ración diaria nutricionalmente equilibrada durante el período previo de ensayo y el ensayo de prueba completo. El AUC tiene unidades de tiempo de tiempos de concentración. Una vez que los puntos de concentración-tiempo experimentales se han determinado, el AUC se puede calcular convenientemente, por ejemplo, mediante un programa de computadora o mediante el método trapezoidal.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se caracterizan por una excelente estabilidad y, en particular, exhiben resistencia elevada contra la recristalización o descomposición del principio o principios activos.

20 El polímero farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse de polímeros solubles en agua, polímeros dispersables en agua o polímeros hinchables en agua o cualquier mezcla de los mismos. Los polímeros se consideran solubles en agua si forman una solución homogénea transparente en agua. Cuando se disuelve a 20 °C en una solución acuosa al 2 % (p/v), el polímero soluble en agua tiene preferentemente una viscosidad aparente de 1 a 5000 mPa.s, más preferentemente de 1 a 700 mPa.s, y lo más preferentemente de 5 a 100 mPa.s. Los polímeros dispersables en agua son aquellos que, cuando se ponen en contacto con agua, forman dispersiones coloidales en lugar de una solución transparente. Tras el contacto con agua o soluciones acuosas, los polímeros hinchables en agua típicamente forman un gel gomoso.

30 Preferentemente, el polímero farmacéuticamente aceptable empleado en la invención tiene una T_g de al menos 40 °C, preferentemente al menos +50 °C, lo más preferentemente de 80 ° a 180 °C. "T_g" significa temperatura de transición de vidrio. Los métodos para determinar valores de T_g de los polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2a Edición por L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de T_g puede calcularse como la suma pesada de los valores de T_g para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, i , que forman el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ donde W es el porcentaje en peso de monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de T_g para el homopolímero derivado del monómero i . Los valores de T_g para los homopolímeros pueden tomarse de "Polymer Handbook", 2a Edición, por J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

40 Diversos aditivos contenidos en la mezcla procesada en estado fundido o incluso el propio principio o principios activos puede ejercer un efecto plastificante en el polímero y de esta manera deprimir la T_g del polímero de modo que la mezcla procesada en estado fundido final tiene una T_g algo inferior que el polímero de partida usado para su preparación. En general, la mezcla extruida en estado fundido final tiene una T_g de 10 °C o superior, preferentemente 15 °C o superior, más preferentemente 20 °C o superior y más preferido 30 °C o superior.

45 Una mezcla procesada en estado fundido que tiene una T_g como se define anteriormente es mecánicamente estable y, dentro de escalas de temperatura ordinarias, suficientemente estables a la temperatura de manera que la mezcla procesada en estado fundido puede usarse como formas de dosificación sin procesamiento adicional o compactarse en comprimidos con solamente una pequeña cantidad de ayudas para formar comprimidos.

50 El homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona es por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP) o un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo.

55 En particular se prefiere un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Un polímero particularmente preferido es un copolímero del 60 % en peso del copolímero, N-vinilpirrolidona y un 40 % en peso del copolímero, acetato de vinilo.

60 Las formas de dosificación de la invención se preparan preferentemente mediante extrusión en estado fundido. El proceso de extrusión en estado fundido comprende los pasos de preparar una fusión homogénea del principio activo o la combinación de principios activos, el polímero farmacéuticamente aceptable y los solubilizantes, y enfriar la fusión hasta que se solidifica. "Fusión" significa una transición hacia un estado líquido o gomoso en el que es posible que un componente quede homogéneamente embebido en el otro. Típicamente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en la fusión, formando de esta manera una solución. La fusión usualmente involucra calentar por encima del punto de reblandecimiento del polímero farmacéuticamente aceptable. La preparación del fundido puede ocurrir en una diversidad de formas. El mezclado de los componentes puede ocurrir antes, durante o después de la formación del fundido. Por ejemplo, los componentes pueden mezclarse primero y luego fundirse o mezclarse y fundirse simultáneamente. Normalmente, el fundido se homogeneiza a fin de dispersar

los principios activos eficazmente. Además, puede ser conveniente en primer lugar fundir el polímero farmacéuticamente aceptable y después mezclar y homogeneizar los principios activos.

5 Normalmente, la temperatura de fusión está en el intervalo de 70 a 250 °C, preferentemente 80 a 180 °C, más preferentemente 100 a 140 °C.

Los principios activos pueden emplearse como tales o como una solución o dispersión en un disolvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos o ésteres. Otro disolvente que puede usarse es dióxido de carbono líquido. El disolvente se retira, por ejemplo, se evapora, después de la preparación del fundido.

10 Pueden incluirse diversos aditivos en el fundido, por ejemplo reguladores de flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, agentes de volumen (cargas), desintegrantes, plastificantes, estabilizadores tales como antioxidantes, estabilizadores de luz, eliminadores de radicales o estabilizadores contra ataque microbiano.

15 La fusión y/o mezclado ocurre en un aparato habitual para este fin. Son particularmente apropiados extrusores o amasadores. Los extrusores apropiados incluyen extrusores de tornillo sencillo, extrusores de tornillo de interengranado o bien extrusores de múltiples tornillos, preferentemente extrusores de tornillo doble, que pueden ser de corrotación o contrarrotación y, opcionalmente equipados con discos de amasado u otros elementos de tornillo para mezclar o dispersar el fundido. Se apreciará que las temperaturas de funcionamiento también se determinarán por la clase de extrusor o la clase de configuración dentro del extrusor usado. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor se puede proporcionar mediante elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y la cizalla del material en el extrusor también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de una fusión homogénea de los componentes.

25 El extruido que sale del extrusor varía de pastoso a viscoso. Antes de permitir que el extruido se solidifique, el extruido puede configurarse directamente en prácticamente cualquier forma deseada. La configuración del extruido puede llevarse a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos contragiratorios con depresiones mutuamente coincidentes en su superficie. Puede obtenerse una amplia gama de formas de comprimido usando rodillos con diferentes formas de depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones en su superficie, pueden obtenerse películas. Alternativamente, el extruido se moldea hacia la forma deseada mediante moldeado por inyección. Alternativamente, el extruido se somete a extrusión de perfil y se corta en piezas, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

35 Adicionalmente, pueden formarse espumas si el extruido contiene un propulsor tal como un gas, por ejemplo, dióxido de carbono, o un compuesto volátil, por ejemplo, un hidrocarburo de bajo peso molecular, o un compuesto que se descompone térmicamente en un gas. El propulsor se disuelve en el extruido en las condiciones de presión relativamente alta dentro del extrusor y, cuando el extruido sale del molde de extrusor, la presión se libera repentinamente. De esta manera la capacidad de solución del propulsor se disminuye y/o el propulsor se vaporiza de modo que se forma una espuma.

40 Opcionalmente, el producto de solución sólida resultante se muele o tritura a gránulos. Los gránulos pueden entonces llenarse en cápsulas o pueden compactarse. Compactación significa un proceso mediante el cual una masa de polvo que comprende los gránulos se densifica a presión elevada para obtener un compacto con porosidad baja, por ejemplo, un comprimido. La compresión de la masa en polvo normalmente se hace en una prensa de comprimido, más específicamente en un troquel de acero entre dos punzones móviles.

50 Al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegradores, agentes de volumen (cargas) y lubricantes se usa preferentemente en la compactación de los gránulos. Los desintegradores promueven una desintegración rápida del compacto en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados unos de otros. Los desintegradores adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Los agentes de volumen apropiados (también denominados "cargas") se seleccionan de lactosa, hidrogenfosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), óxido de magnesio, almidón de patata o maíz, isomaltá, alcohol de polivinilo.

55 Los reguladores de flujo apropiados se seleccionan de sílice altamente dispersada (Aerosil®) y grasas animales o vegetales o ceras.

60 Un lubricante se usa preferentemente al compactar los gránulos. Los lubricantes apropiados se seleccionan de polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un Mw de 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, fumarato de estearilo sódico, talco y similares.

Pueden usarse diversos aditivos distintos, por ejemplo tintes tales como tintes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tintes de origen natural; estabilizadores tales como antioxidantes, estabilizadores de luz, limpiadores de radical, o estabilizadores contra ataque microbiano.

65

- Las formas de dosificación de acuerdo con la invención pueden proporcionarse como formas de dosificación que consisten en varias capas, por ejemplo comprimidos laminados o multicapa. Pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas de dosificación cerradas" son aquellas en las que una capa está completamente rodeada por al menos otra capa. Las formas de múltiples capas tienen la ventaja de que dos principios activos que son incompatibles entre sí pueden procesarse, o que las características de liberación del principio o principios activos pueden controlarse. Por ejemplo, es posible proporcionar una dosis inicial incluyendo un principio activo en una de las capas externas y una dosis de mantenimiento incluyendo el principio activo en la capa o capas internas. Los tipos de comprimidos multicapa pueden producirse comprimiendo dos o más capas de gránulos. Alternativamente, las formas de dosificación de múltiples capas pueden producirse mediante un proceso conocido como "coextrusión".
- En esencia, el proceso comprende la preparación de al menos dos composiciones en estado fundido diferentes como se explica anteriormente, y hacer pasar estas composiciones fundidas hacia un troquel de coextrusión de junta. La forma del troquel de coextrusión depende de la forma requerida del fármaco. Por ejemplo, son adecuados troqueles con un espacio de troquel plano, llamados troqueles de ranura, y troqueles con una hendidura anular
- Para facilitar la ingesta de dicha forma de dosificación por un mamífero, es ventajoso proporcionar a la forma de dosis una forma apropiada. Los comprimidos grandes pueden tragarse cómodamente por lo tanto son preferentemente de forma alargada en lugar de redonda.

- Un recubrimiento en película sobre el comprimido contribuye adicionalmente a la facilidad con la que puede tragarse. Una capa de película también mejora el sabor y proporciona una apariencia elegante. Si se desea, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento entérico. La capa de película normalmente incluye un material de formación de película polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero de formación de película, el recubrimiento en película puede comprender además un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, un tensioactivo, por ejemplo, uno tipo Tween[®], y opcionalmente un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento en película también puede comprender talco como anti-adhesivo. El recubrimiento en película normalmente cuenta menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma de dosificación.

- La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen de la afección particular que se está tratando, la edad, el peso y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por aquellos expertos en la materia.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

- Ejemplos 1 a 10

- Una mezcla en polvo de copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 61 % en peso), ritonavir (6 % en peso), lopinavir (24 % en peso) y sílice coloidal (1 % en peso) se suministró a un extrusor de tornillo doble de corrotación (Leistritz Micro 18) junto con un 8 % en peso de un agente solubilizante o una combinación de agentes solubilizantes como se informa en la tabla 1 a continuación. La mezcla se extruyó a una velocidad de 1 a 2 kg/h y una temperatura de fusión de 120 °C. El extruido se configuró en comprimidos sometiendo a calandria entre dos rodillos contragiratorios que tienen depresiones en su superficie.

- Protocolo para estudios de disolución de fármaco

- Los estudios de disolución de fármaco se llevaron a cabo de acuerdo con el aparato n.º 2 de disolución de paleta USP a una velocidad de paleta de 75 rpm con 0.06 M POE de éter de laurilo.

- Protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral

- Perros (perros Beagle, sexos mixtos, pesando aproximadamente 10 kg) recibieron una dieta equilibrada con un 27 % de grasa y se les permitió agua a gusto. Cada perro recibió una dosis subcutánea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. Una dosis única correspondiente a 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir, respectivamente, se administró a cada perro. La dosis se siguió de aproximadamente 10 mililitros de agua. Se obtuvieron muestras de sangre de cada animal antes de dosificar y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración del fármaco. El plasma se separó de las células rojas mediante centrifugación y se congeló (-30 °C) hasta el análisis. Las concentraciones de inhibidores de proteasa VIH se determinaron mediante HPLC de fase inversa con detección de UV de longitud de onda baja seguida de extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. El área bajo la curva (AUC) se calculó mediante el método trapezoidal durante el transcurso de tiempo del estudio. Cada forma de dosificación se evaluó en un grupo que contenía 10-12 perros; los valores informados son promedios para cada grupo de perros. Los valores se informan como biodisponibilidad relativa, comparada con la biodisponibilidad de una forma de dosificación de lopinavir/ritonavir disponible en el mercado (que contiene liponivir/ritonavir (20,83 % en peso), Span 20 (7 % en peso) y copovidona).

- Los resultados de los estudios de la disolución del fármaco y de la biodisponibilidad oral se informan en la tabla 1 a continuación. No se pudo detectar evidencia de un fármaco cristalino en la forma de dosificación. La temperatura de

transición de vidrio Tg del extruido del ejemplo 4 se descubrió que es aproximadamente 50 °C.

Es evidente que el uso de un único solubilizante no proporciona biodisponibilidad adecuada. La adición de un segundo solubilizante al lauroglicol mejora en gran medida la biodisponibilidad alcanzable. La combinación de lauroglicol y TPGS proporciona la mayor biodisponibilidad.

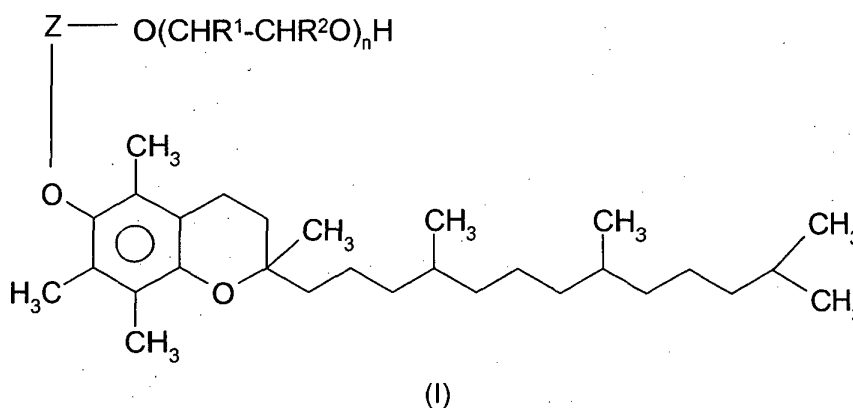
Tabla 1.

Ejemplo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Agente o agentes solubilizantes	5 % Span 20 3 % TPGS*	5 % Span 20 3 % Tween 20	5 % Lauroglicol 3 % Tween 20	5 % Lauroglicol 3 % TPGS*	3 % Lauroglicol 5 % TPGS*	5 % Lauroglicol 3 % Lecitina	5 % Lauroglicol 3 % Cremofor	8 % Span 20	8 % TPGS	8 % Lauroglicol
Disolución										
15 min	20	27	36	15	11	25	11	22	2	25
30 min	49	57	67	32	26	52	25	50	9	48
60 min	87	93	94	57	53	86	51	86	35	77
90 min	94	98	97	74	73	96	71	93	62	90
120 min	96	98	97	86	86	97	84	94	80	94
150 min	96	99	97	91	93	97	92	94	90	96
AUC										
Lopinavir	0,36	0,11	0,73	2,29	2,1	1,38	1,60	0,61	0,005	0,80
Ritonavir	0,28	0,06	0,58	4,81	4,6	2,04	2,94	0,40	0,005	0,82

* succinato de tocoferil polietilenglicol 1000

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una mezcla procesada en estado fundido de al menos un principio activo, al menos un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona farmacéuticamente aceptable y una composición solubilizante, estando presente el principio activo como una dispersión sólida y la composición solubilizante comprende (i) al menos un compuesto de tocoferilo que corresponde a la fórmula (I)



10 donde

Z es el resto de un ácido alifático dibásico,
 R^1 y R^2 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 y
 n es un número entero de 5 a 100,

15 y (ii) al menos un monoéster de ácido graso de propilenglicol o una mezcla de mono- y diéster de propilenglicol de ácido graso, donde la forma de dosificación comprende, en relación con el peso de la mezcla procesada en estado fundido, del 0,5 al 40 % en peso de dicho principio activo, del 40 al 99 % en peso de dicho homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona farmacéuticamente aceptable, del 0,5 al 20 % en peso de dicha composición solubilizante y del 0 al 15 % en peso de aditivos.

20 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, donde el compuesto de tocoferilo es succinato de alfa tocoferil polietilenglicol.

25 3. La forma de dosificación de las reivindicaciones 1 o 2, donde el monoéster de ácido graso de propilenglicol es monolaurato de propilenglicol.

4. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación en peso de compuesto de tocoferilo y éster de ácido graso de propilenglicol está en el intervalo de 9:1 a 1:9.

30 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el principio activo es un inhibidor de proteasa de VIH o una combinación de inhibidores de proteasa de VIH.

35 6. La forma de dosificación de la reivindicación 5, donde dicho inhibidor de proteasa de VIH se selecciona del grupo que consiste en: 2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-vilini)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir); (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilhexano (lopinavir);
 o combinaciones de los mismos.

40 7. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona farmacéuticamente aceptable es un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

45 8. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de volumen y lubricantes.

9. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la mezcla procesada en estado fundido tiene una Tg de 10 °C o superior.

50

10. Un método para preparar una forma de dosificación sólida de la reivindicación 1 que comprende:

- 5 a) preparar un fundido homogéneo de dicho principio o principios activos, dicho homopolímero u homopolímeros o copolímero o copolímeros de N-vinilpirrolidona farmacéuticamente aceptables y dicha composición solubilizante, y
b) permitir que el fundido se solidifique para obtener un producto de dispersión sólido.

10 11. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente moler el producto de dispersión sólido y comprimir dicho producto de dispersión sólido en un comprimido.

12. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente moler dicho producto de dispersión sólido y llenar dicho producto de dispersión sólido en una envuelta de cápsula.

15 13. El método de la reivindicación 10, donde al fundido se da forma de una película o una espuma antes de dejarse solidificar.