

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 760**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08717935 .4**
96 Fecha de presentación: **18.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2142178**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2010**

54 Título: **Composición farmacéutica y proceso**

30 Prioridad:
29.03.2007 US 920586 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**BIRUDARAJ, Kondamraj;
BRANDL, Michael Thomas;
HEGDE, Shridar;
SANA, Felix y
STEFANIDIS, Dimitrios**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 377 760 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

Composición farmacéutica y proceso

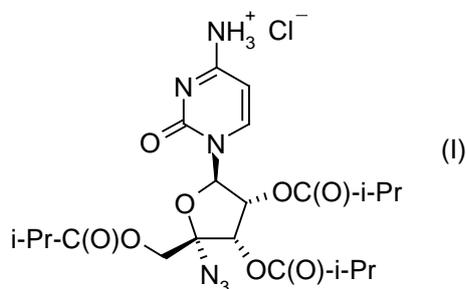
5 La invención se refiere a una nueva formulación de tableta comprimida que, como ingrediente activo, tiene el clorhidrato del 2',3',5'-trisisobutirato de la 4'-azidocitidina y a un proceso para la fabricación de esta formulación. La composición es útil para la terapia del virus de la hepatitis C (VHC).

10 Los derivados nucleósidos suelen ser agentes quimioterapéuticos anti-víricos (p.ej. VIH, VHC, herpes simplex, VMC) y anti-cancerosos potentes. Por desgracia, su utilidad está limitada a menudo por dos factores. En primer lugar, las propiedades farmacocinéticas pobres limitan con frecuencia la absorción del nucleósido en el intestino y la concentración intracelular de los derivados nucleósidos y, en segundo lugar, las propiedades físicas subóptimas restringen las opciones que podrían emplearse para mejorar la entrega del ingrediente activo.

15 Los profármacos (ver P. Etmayer y col., J. Med. Chem.47(10), 2393-2404, 2004; K. Beaumont y col., Curr. Drug Metab. 4, 461-485, 2003; H. Bundgaard, Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities, en: Design of Prodrugs, H. Bundgaard (coord.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1985; G.M. Pauletti y col., Adv. Drug Deliv. Rev. 27, 235-256, 1997; R.J. Jones y N. Bischofberger, Antiviral Res. 27, 1-15, 1995 y C.R. Wagner y col., Med. Res. Rev. 20, 417-45, 2000) proporcionan una técnica para mejorar la absorción del fármaco. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen los compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles unidos a un grupo funcional del compuesto activo. Para el diseño de pronucleótidos se ha recurrido a la alquilación, la acilación u otras modificaciones lipófilas del o de los grupos hidroxilo del resto azúcar. Estos pronucleótidos pueden hidrolizarse o desalquilarse "in vivo", generando de nuevo el compuesto activo. Por desgracia, muchos profármacos que son útiles en otros sentidos presentan una solubilidad acuosa limitada, lo cual plantea retos importantes a la formulación.

25 Se ha constatado que la 4-amino-1-(5-azido-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidin-2-ona (II) es un inhibidor útil de la polimerasa del VHB NS5B; sin embargo, este nucleósido presenta una biodisponibilidad insuficiente. Se ha encontrado que la sal clorhidrato del isobutirato de (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-iso-butiriloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetilo (I) se absorbe eficazmente y se convierte de nuevo en el compuesto I en el plasma. Lamentablemente, el compuesto I forma un gel cuando se expone al agua, lo cual limita su solubilidad. En este caso, el término "gel" indica una dispersión bifásica que contiene agua y partículas sólidas hidratadas pequeñas del I. Las partículas sólidas dispersadas en agua son difíciles de manipular y procesar para obtener la forma final de dosificación. El gel impide la disolución del ingrediente activo después de la administración. Por tanto, el uso eficaz del compuesto I en la terapia del VHC requiere una formulación que impida la formación del gel durante el procesado, tenga características farmacéuticas apropiadas, se disuelva eficazmente en el intestino y produzca una solución que pueda absorberse en el tracto GI. La terapia antivírica requiere además cantidades relativamente grandes del ingrediente activo para conseguir concentraciones altas del ingrediente activo en suero para evitar la presión de selección de las cepas resistentes. El requisito de que la tableta debe contener niveles elevados del compuesto I limita la cantidad de excipientes, vehículos y diluyentes que pueden incorporarse y aumenta los retos que el formulador tiene afrontar para diseñar una formulación aceptable y eficaz.

35 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que consta de una tableta comprimida que contiene gránulos la sal clorhidrato del isobutirato de (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-iso-butiriloxi-tetrahidrofuran-2-ilmetilo (I; también llamado clorhidrato del 2',3',5'-trisisobutirato de la 4'-azidocitidina) y un copolímero de bloques de polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG).



50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para la administración oral del clorhidrato del 2',3',5'-trisisobutirato de 4'-azidocitidina que contiene, referidos al peso total de la composición, de 250 mg a 500 mg del clorhidrato del 2',3',5'-trisisobutirato de 4'-azidocitidina (I). Este compuesto se describe y reivindica en la patente US-6,846,810 publicada en 2 de enero de 2005. Un proceso para la obtención del nucleósido original se describe en T.C. Connolly y col. en la publicación US-20050038240 publicada el 17 de febrero de 2005.

Se ha constatado que el nucleósido triacilado I disminuye la carga vírica en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (VHC). El virus de la hepatitis C es la causa principal de la enfermedad hepática crónica a nivel mundial (N. Boyer y col., J. Hepatol. 32, 98-112, 2000). Los pacientes infectados con el VHC corren el riesgo de desarrollar cirrosis de hígado y el posterior carcinoma hepatocelular y por ello el VHC es la principal indicación para el trasplante de hígado. Aunque el compuesto I está disponible en forma cristalina, sus propiedades físicoquímicas dependen del pH. Además, el compuesto forma fácilmente un gel cuando se expone al agua y es difícil de procesar en soluciones acuosas.

Desde hace mucho tiempo, las tabletas son la forma sólida de dosificación preferida. Las tabletas que contienen sustancias farmacológicas pueden fabricarse por técnicas de compresión o de moldeo y pueden contener, o no, diluyentes y/o excipientes adicionales. Normalmente se realiza la compresión de ingredientes granulados solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes o diluyentes. La granulación es un proceso en el que se forman gránulos a partir de sustancia farmacológica en masa, con o sin excipientes, para mejorar las propiedades del fármaco o formulación en masa. Los gránulos son formulaciones que contienen aglomerados sólidos secos de partículas pulverulentas, que son lo suficientemente robustas para soportar el procesado.

Los ingredientes activos granulados se obtienen normalmente por granulación húmeda, granulación en lecho fluidizado o granulación seca. La granulación húmeda se diferencia de la granulación seca porque para el procesado para producir material granulado se emplea un líquido de granulado, por ejemplo agua, líquidos orgánicos o mezclas de los mismos. Las ventajas de la granulación húmeda incluyen la mejora de la cohesión y la compactabilidad de los polvos, el aumento de la densidad, la buena distribución que proporciona un contenido uniforme de fármacos de dosificación baja, micronizados o molidos finamente, la reducción de la contaminación por polvillo y del aire ambiental y la prevención de la segregación de los componentes. Los gránulos de buena calidad tienen normalmente poca cantidad de partículas finas, un tamaño uniforme y permanecen intactos después del secado y de la clasificación. La clasificación puede ir acompañada de tamizado o molienda, por ejemplo. Las tabletas de la invención se fabrican por granulación húmeda, pero los expertos en la materia podrán apreciar que se pueden aplicar otras técnicas de granulación que también están dentro del alcance de la invención.

Se pueden incorporar tensioactivos para mejorar la solubilidad y la dispersabilidad del ingrediente activo, pero los tensioactivos añadidos y otros excipientes tendrán que permitir la producción de una tableta que tenga características aceptables, por ejemplo coherencia y compactabilidad de los polvos, densidad aceptable, dureza, buena distribución que proporcione un contenido uniforme, reducción del polvillo y la contaminación del aire ambiental y prevención de la segregación de los componentes. Por tanto, un objetivo de la invención es una formulación aceptable que pueda facilitar significativamente la tarea del formulador.

Tradicionalmente, la aglomeración en húmedo ha sido una técnica empírica, en la que es difícil prever y explicar el comportamiento observado (S. Iveson y col., Powder Technol. 117, 3-39, 2001). Un aspecto crítico del desarrollo de una formulación de granulación húmeda satisfactoria consiste en identificar un aglutinante que recubra de manera eficaz el fármaco en polvo y facilite la agregación o aglomeración de las partículas en gránulos de mayor tamaño, que tengan un tamaño y una forma idóneos, mejor fluidez y velocidad de disolución, consistencia granular y densidad aparente aceptables. Los técnicos en la materia suelen hacer determinaciones subjetivas cuando observan la consistencia del material granulado.

Durante la agregación del ligante se vierte, se pulveriza o se atomiza una solución de un ligante líquido sobre un lecho agitado de polvo, existe en una mezcladora, que confiere fuerzas de cizallamiento a la masa pulverulenta. Los equipos de granulación húmeda son bien conocidos en la técnica (E. Rudnic y J.B. Schwartz: Oral Solid Dosage Forms, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a edición; A.R. Gennaro, coord.; Mack Publishing Co., Easton PA, 1995, volumen II, pp. 1615-1660).

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que la granulación húmeda del compuesto I con copolímeros de bloques de polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG) proporciona un producto granulado aceptable, en el que el copolímero de bloques actúa como aglutinante, que proporciona coalescencia a las partículas, sin formación de gel, y el copolímero facilita la disolución del I y mejora su biodisponibilidad. Otra ventaja de las tabletas comprimidas obtenidas a partir de los gránulos húmedos es que la cantidad de ingrediente activo puede constituir una porción más grande dentro de la composición farmacéutica.

El término "copolímero de bloques" aquí empleado indica un copolímero formado por 2 o más bloques (o segmentos) de homopolímeros diferentes. El término homopolímero indica un polímero formado a partir de un solo monómero. Son posibles muchas variaciones de los copolímeros de bloques, incluidos los polímeros dibloque simples, de una arquitectura A-b, y los polímeros tribloque de una arquitectura A-B-A o A-B-C. Los poloxámeros (o Lutrol®) son copolímeros de bloques A-B-A en los que el segmento A es un homopolímero hidrófilo de polietilenglicol y el segmento B es un polímero hidrófobo de polipropilenglicol. Los poloxámeros son productos comerciales que suministra la empresa BASF Corporation. En función del tamaño relativo de los bloques, el copolímero puede ser sólido, líquido o una pasta. El LUTROL® es una marca comercial de poloxámeros. Los términos poloxámero y Lutrol® se utilizan aquí de modo indistinto. El Poloxámero 188 tiene un peso molecular medio en torno a 8600, un

- punto de fusión de 52°-54°C, un HLB (hydrophilic-lipophilic balance) de 18-29 y un tamaño medio de partícula comprendido entre 1 micra y 500 micras. Las unidades polioxietileno constituyen en torno al 81% del peso molecular. El Poloxámero 188 se disuelve fácilmente en agua. En la formulación del profármaco contra el VHC, el copolímero de bloques limita la exposición a la humedad que provocaría un hinchamiento no deseable del ingrediente activo (i.a.). Otros vehículos sólidos, que se podrían utilizar para producir dispersiones sólidas del compuesto I, incluyen la vitamina E TPGS (Eastman Kodak), Gelucire 44/14, Gelucire 50/13 (Gattefosse, NJ), Solutol HS15, Poloxámero 407, Lutrol F77, Cremophor RH40 (BASF, NJ), el dipalmitato de sucrosa y el diestearato de sucrosa (Croda, NJ).
- 5 El término "un" o "una" entidad aquí empleado indica una o más de una entidad; por ejemplo, un compuesto indica uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Por tanto, los términos "un" (o "el"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.
- 10 El término "opcional" u "opcionalmente" aquí empleado indica que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir, pero no de modo forzoso y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre.
- 15 La frase "ya definidos anteriormente" remite a la definición más amplia de cada grupo, presentada en el resumen de la invención o la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se enumeran a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen explícitamente, conservan su definición más amplia, establecida en el resumen de la invención.
- 20 Tal como se emplea en esta descripción, ya sea en una frase secundaria, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "comprender" deben interpretarse en un sentido abierto. Es decir, los términos tienen que interpretarse como sinónimos de las frases "tiene por lo menos" o "incluye por lo menos". Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye por lo menos los pasos enumerados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprende" significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes enumerados, pero puede incluir además otros rasgos o componentes adicionales.
- 25 Tal como se emplea aquí, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se emplea en el sentido "inclusivo" y no en el sentido "exclusivo" de "uno u otro". Tal como se emplea aquí, la enumeración de un intervalo numérico de una variable indica que la invención puede llevarse a la práctica con la variable igual a un valor cualquiera dentro de dicho intervalo. Por tanto, en el caso de una variable que sea intrínsecamente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluidos los extremos de dicho intervalos. De igual manera, para una variable que sea intrínsecamente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluidos los extremos de dicho intervalo. Por ejemplo, una variable, de la que se describe que tiene un valor entre 0 y 2, puede ser 0, 1 ó 2 para las variables que son intrínsecamente discretas y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o tener cualquier otro valor real en el caso de variables que sean intrínsecamente continuas.
- 30 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del de la sal clorhidrato del isobutirato de (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-iso-butiriloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetilo (I) y un copolímero de bloques de polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG).
- 35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del I, un copolímero de bloques de polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG) y por lo menos un diluyente, vehículo y/o excipiente.
- 40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del compuesto I y un poloxámero.
- 45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del I y un poloxámero y los gránulos se fabrican por una técnica de granulación húmeda.
- 50 En otra forma más de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del I, un poloxámero y por lo menos un diluyente, vehículo y/o excipiente.
- 55 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del I y el poloxámero 188.
- 60 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene gránulos del I y el poloxámero 188, dichos gránulos contienen del 5 al 20% (p/p) del poloxámero 188.
- 65 En otra forma más de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica en forma de tableta comprimida que contiene gránulos del I y el poloxámero 188, dichos gránulos contienen un 5-20% (p/p) de

poloxámero 188 y contienen opcionalmente por lo menos un diluyente, un desintegrante, un lubricante y un material de recubrimiento.

5 En otra forma más de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica en forma de tableta comprimida que contiene gránulos del I y poloxámero 188, dichos gránulos contienen un 5-20% (p/p referido al compuesto I) de poloxámero 188, manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa y estearato magnésico.

10 En otra forma más de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica en forma de tableta comprimida que contiene gránulos que contienen un 50-70% en peso del compuesto I, un 2-8% en peso del poloxámero 188, un 2-20% en peso de manitol, un 5-30% en peso de celulosa microcristalina, un 3-20% en peso de croscarmelosa y un 0,3-2% en peso de estearato magnésico y está opcionalmente recubierta con un sistema de recubrimiento polimérico, ya conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a: HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), PVA (polivinil-alcohol) o copolímeros, por ejemplo, pero sin limitarse a ella: la PVP (polivinilpirrolidona). La formulación puede contener opcionalmente plastificantes, agentes colorantes y deslizantes. El peso total de la tableta comprimida se sitúa entre 100 y 1200 mg.

20 En otra forma más de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica en forma de tableta comprimida formada por gránulos que contienen un 55-65% en peso de la sal clorhidrato del isobutirato de (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-iso-butiloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetilo (I), un 5-7% en peso de poloxámero 188, un 3-7% en peso de manitol, un 15-25% en peso de celulosa microcristalina, un 8-12% en peso de croscarmelosa y un 1,2-1,8% en peso de estearato magnésico y está opcionalmente recubierta con un sistema de recubrimiento polimérico, ya conocido en la técnica, que incluye, pero no se limita a: HPMC, PVA, polivinil-alcohol o copolímero, por ejemplo, pero sin limitarse a: la PVP. La formulación puede incluir opcionalmente plastificantes, agentes colorantes y deslizantes. El peso total de la tableta comprimida se sitúa entre 100 y 1200 mg.

25 El término "excipiente" aquí empleado indica materiales inertes que imparten características de procesado y compresión satisfactorias a la formulación o imparten las características físicas deseadas a la tableta acabada.

30 Diluyentes son ingredientes inertes que se añaden para ajustar la densidad aparente con el fin de producir un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes habituales incluyen al fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón y azúcar en polvo. Los diluyentes tales como manitol, la lactosa, la sorbita, la sucrosa y el inositol añadidos en cantidades suficientes facilitan la desintegración de la tableta y se emplean a menudo en tabletas masticables. La celulosa microcristalina (AVICEL®) se ha empleado como excipiente para fórmulas de compresión directa.

35 Los aglutinantes se añaden a los polvos para impartir cualidades cohesivas al polvo, lo cual permite que la tableta comprimida mantenga su integridad. Los materiales que se emplean habitualmente como aglutinantes incluyen al almidón, la gelatina y azúcares del tipo sucrosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa. En algunas formulaciones se han empleado también como aglutinantes las gomas naturales o sintéticas, incluida la acacia, el alginato sódico, la goma panwar, la goma ghatti, la carboximetil-celulosa, la metil-celulosa, la polivinilpirrolidona, la etil-celulosa.

40 Los lubricantes se emplean para impedir la adhesión del material de la tableta a la superficie de los moldes y punzones. Los lubricantes empleados habitualmente incluyen el talco, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y PEG. Los lubricantes solubles en agua incluyen al benzoato sódico, mezclas de benzoato sódico y acetato sódico, cloruro sódico, leucina y Carbowax 4000.

45 Los deslizantes se incorporan para mejorar las características de fluidez del polvo de la tableta. El dióxido de silicio coloidal (AEROSIL®) es un deslizante habitual. El talco puede ser también un lubricante/deslizante combinado.

50 Un desintegrante es una sustancia o una mezcla de sustancias que se añade para facilitar la rotura o desintegración después de la administración. Los desintegrantes más frecuentes son el almidón de maíz o el almidón de patata secados y convertidos en polvo. Tienen una gran afinidad por el agua y se hinchan cuando se humedecen, provocando la rotura de la tableta. Un grupo de materiales conocidos como superdesintegrantes incluyen la croscarmelosa, una celulosa reticulada, la crosprovidona, un polímero reticulado y el almidón-glicolato sódico, un almidón reticulado. La croscarmelosa (USP-NF) es una carboximetilcelulosa sódica.

55 Los ejemplos siguientes ilustran la obtención y evaluación biológica de los compuestos comprendidos dentro del alcance de la invención. Los ejemplos y obtenciones que siguen se presentan para facilitar a los expertos en la materia una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma. El químico farmacéutico experimentado será consciente de los excipientes, diluyentes y vehículos que pueden utilizarse indistintamente y estas variaciones y estas variaciones no se aparten del espíritu de la invención.

60

Ejemplo 1

Tabletas comprimidas fabricadas por granulación húmeda

Ingrediente	mg/tableta
compuesto I	537
poloxámero 188 (Lutrol micro 68 MP)	53,7
celulosa microcristalina silicificada (Prosolve 90HD)	161,05
manitol (Partech M200)	44,8
croscarmelosa sódica (Ac-Di-SOL)	89,5
estearato magnésico	8,95
Opadry Yellow 03K 12429	27

Ejemplo 2

- 5
- Proceso para fabricar tabletas comprimidas
- Preparación de los núcleos
- 10 (a) Se prepara una solución de poloxámero 188 al 30% (p/p) añadiendo lentamente el poloxámero sobre agua estéril para infusión o inyección agitada con una mezclador de hélice.
- (b) Se introduce el compuesto I en un granulador de alto cizallamiento y, con las aletas del impulsor y del triturador girando a una velocidad entre baja y media, se pulveriza la solución del poloxámero sobre el polvo. Puede añadirse más agua estéril hasta que se consiga un granulado óptimo que pueda convertirse en una forma de dosificación sólida.
- 15 (c) Se secan los gránulos húmedos en una estufa de aire forzado de temperatura ajustada a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ por lo menos durante 15 h o hasta que el contenido de agua del granulado sea inferior al 1,5% en una máquina de equilibrado de humedad a 90°C .
- (d) Se muele el granulado secado hasta que tenga un tamaño de partícula dentro de un intervalo aceptable para la fabricación de las tabletas (de 100 a 1300 micras).
- 20 (e) Se introduce el polvo granulado molido en una mezcladora, se añade manitol, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina silicificada y se mezcla durante 15 min o hasta que se obtenga un polvo homogéneo.
- (f) Al polvo mezclado del paso 5 se le añade estearato magnésico, que se ha tamizado a través de una malla del calibre nº 30 mesh y se mezcla durante 5 min.
- 25 (g) Se comprime el granulado en una prensa idónea de tabletas.
- Procedimiento de recubrimiento con película
- (a) Se dispersa el Opadry en agua mezclándolos suavemente para evitar la oclusión de aire.
- 30 (b) Se introducen los núcleos dentro de una sartén perforada de recubrimiento y se calientan las tabletas previamente dentro del intervalo de 25 a 70°C con agitación intermitente.
- (c) Se pulveriza sobre los núcleos calientes la dispersión agitada de Opadry con un sistema de pulverización con aire, hasta que su peso aumenta en aprox. un 4 %.
- (d) Se reduce la temperatura del aire de entrada y se secan las tabletas recubiertas con agitación hasta que el contenido de humedad de las tabletas, determinado por pérdida después del secado en una máquina de equilibrado de humedad a 90°C , sea inferior al 2,0 %.
- 35 (e) Se enfrían las tabletas a t.amb. y se almacenan en un recipiente adecuado.
- 40 Las características descritas en la descripción precedente o en las reivindicaciones anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para la ejecución de la función o método o proceso descritos para lograr el resultado apetecido, si fuera apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.
- 45 La invención precedente se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y ejemplar, con el fin de darle claridad y hacerla comprensible. Es obvio para el experto en la materia que se pueden introducir cambios y modificaciones manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención viene, por tanto, determinado no con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las siguientes reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica formada por gránulos que contienen la sal clorhidrato del isobutirato de (2R,3S,-4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-isobutiriloxi-tetrahydro-furan-2-ilmetilo (I) y un copolímero de bloques de polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG), en donde los gránulos se producen mediante una técnica de granulación en húmedo.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1 que además contiene por lo menos un diluyente, vehículo y/o excipiente.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho copolímero de bloques PEG/PPG es un poloxámero.
- 15 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 que además contiene por lo menos un diluyente, vehículo y/o excipiente.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que dichos gránulos contienen el compuesto I y poloxámero 188.
- 20 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dichos gránulos contienen un 5-20 % (peso/peso) de poloxámero 188.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que dichos gránulos se moldean para obtener una tableta comprimida, comprendiendo dicha tableta además opcionalmente por lo menos un diluyente, un desintegrante, un lubricante y un material de recubrimiento.
- 25 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que dichos diluyentes son manitol y opcionalmente MCC, dicho desintegrantes es croscarmelosa y dicho lubricante es estearato magnésico.
- 30 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde dicha tableta comprimida consta de:

ingrediente	% de la composición en peso
compuesto I	50-70
poloxámero 188	2-8
celulosa microcristalina silicificada	5-30
manitol	
croscarmelosa sódica	2-20
estearato magnésico	3-20
	0,3-2

en donde dicha tableta comprimida está opcionalmente recubierta con Opadry yellow 03K 12429 y el peso total de dicha tableta comprimida se sitúa entre 100 y 1200 mg.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que dicha tableta comprimida consta de:

ingrediente	% de la composición en peso
compuesto I	55-65
poloxámero 188	5-7
celulosa microcristalina silicificada	15-25
manitol	
croscarmelosa sódica	3-7
estearato magnésico	8-12
	1,2-1,8

- 35 en donde dicha tableta comprimida está opcionalmente recubierta con Opadry yellow 03K 12429 y el peso total de dicha tableta comprimida se sitúa entre 100 y 1200 mg.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el peso total de dicha tableta comprimida es de 500 a 1000 mg.