

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 149**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09792207 .4**
96 Fecha de presentación: **03.09.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2323633**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **Composicion farmacéutica estable para la administración optimizada de un inhibidor de la unión del VIH**

30 Prioridad:
04.09.2008 US 94131 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
BROWN, Jonathan, R.;
TOALE, Helen;
DENNIS, Andrew, B. y
TIMMINS, Peter

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 149 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 estable para la administración optimizada de un inhibidor de la unión del VIH

Campo de la invención

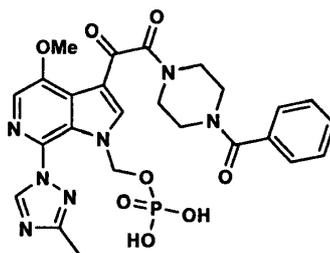
- 5 La presente invención se refiere a una formulación de comprimido que proporciona un perfil farmacocinético (PC) apropiado para el tratamiento de infección por el VIH, y más particularmente a una formulación de liberación sostenida altamente estable que contiene un inhibidor de la unión del VIH e hidroxipropilmetilcelulosa sin inhibidores de enzima que es eficaz contra el VIH.

Antecedentes de la invención

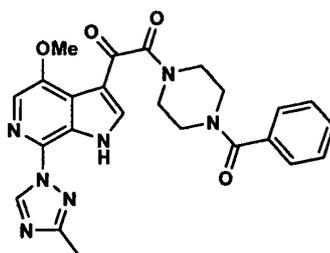
- 10 La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con casi 45 millones de personas infectadas mundialmente a finales del 2007. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, por ejemplo, se informó de aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas murieron del SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (RT) o combinaciones de una sola píldora autorizadas: zidovudina (o AZT o Retrovir[®]), didanosina (o Videx[®]),
15 estavudina (o Zerit[®]), lamivudina (o 3TC o Epivir[®]), zalcitabina (o DDC o Hivid[®]), succinato de abacavir (o Ziagen[®]), sal de Tenofovir disoproxil fumarato (o Viread[®]), emtricitabina (o FTC o Emtriva[®]), Combivir[®] (contiene -3TC más AZT), Trizivir[®] (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom[®] (contiene abacavir y lamivudina), Truvada[®] (contiene Viread[®] y Emtriva[®]); inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o Viramune[®]), delavirdina (o Rescriptor[®]) y efavirenz (o Sustiva[®]), Atripla[®] (Truvada[®] + Sustiva[®]) y etravirina, e inhibidores
20 peptidomiméticos de proteasas o formulaciones autorizadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra[®] (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz[®]) y tipranavir (Aptivus[®]), e inhibidores de integrasas tales como raltegravir (Isentress[®]), e inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon[®]) y maraviroc (Selzentry[®]).

- 25 Además, los inhibidores de la unión del VIH son una subclase novedosa de compuestos antivíricos que se unen a la glicoproteína de superficie del VIH gp120 e interfieren con la interacción entre la proteína de la superficie gp 120 y el receptor de células huésped CD4. Por tanto, impiden que el VIH se una al linfocito T de CD4 humanas y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con utilidad y eficacia maximizada como agentes antivíricos.

- 30 En particular, un compuesto inhibidor de la unión del VIH ha mostrado ahora una habilidad considerable contra el VIH. Este compuesto se conoce como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina. Se expone y se describe en el documento US 20050209246. El compuesto se representa por la siguiente fórmula:



- 35 El compuesto anterior es el profármaco del éster de fosfato del siguiente compuesto parental, 1-(4-benzoil-piperazin-1-il)-2-[4-metoxi-7-(3-metil-[1,2,4] triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-etano-1,2-diona, que se expone y se describe en el documento U.S. 7.354.924



- 40 El profármaco del éster de fosfato está diseñado para ser hidrolizado por fosfatasa alcalina endógena al compuesto parental inmediatamente antes de la absorción. La fosfatasa alcalina está presente en tanto un estado unido como

sin unir en el intestino delgado y grueso. Si la enzima sin unir en el medio intestinal o colónico es capturada en una forma de dosificación de liberación sostenida tal como un comprimido de matriz, la enzima podría producir teóricamente *in situ* la hidrólisis prematura del profármaco. Si el profármaco se hidroliza dentro del comprimido, esto podría prevenir la posterior absorción adecuada del compuesto parental por el cuerpo. Esto podría significar a su vez un aumento de la dosificación o peor, el fracaso de la terapia.

Por tanto, lo que se necesita en la materia es una forma de dosificación que contenga el compuesto de profármaco inhibidor de la unión del VIH 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina. Esta formulación debe ser estable y adecuada para liberación sostenida, y de manera deseable no contener inhibidores de enzima, y todavía proteger el compuesto de profármaco de la hidrólisis dentro de la forma de dosificación tras la administración por vía oral. También se necesitan nuevos procedimientos de tratamiento contra la infección por el VIH usando una forma de comprimido estable del compuesto de profármaco anteriormente identificado.

Resumen de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica, un comprimido que contiene el compuesto 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 100 cP, en la que la composición no contiene ningún inhibidor de enzima y tal HPMC está presente en tal composición en una cantidad del 10-50 % en peso.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de profármaco de éster de fosfato 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 100 cP, en la que la composición no contiene ningún inhibidor de enzima y protege al profármaco de la conversión prematura en el compuesto parental antes y después de la administración.

En otra realización se proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en el compuesto 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, HPMC que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 2000 cP, celulosa microcristalina, dióxido de silicio y estearato de magnesio, en la que la composición no contiene ningún inhibidor de enzima.

En este documento también se proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en el compuesto 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, HPMC que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 3000 cP, celulosa microcristalina, dióxido de silicio y estearato de magnesio, en la que la composición no contiene ningún inhibidor de enzima, y adicionalmente en la que el compuesto dentro de la composición es sustancialmente resistente a la hidrólisis por la enzima fosfatasa alcalina.

Adicionalmente se proporciona un procedimiento para tratar un mamífero infectado por el virus del VIH que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de una o más de las composiciones expuestas anteriormente.

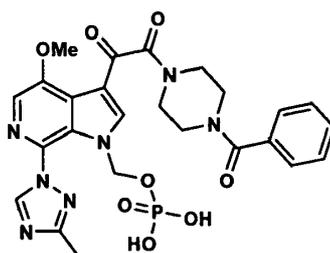
Además, se expone un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el compuesto 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina junto con HPMC que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 2000 cP en ausencia de cualquier inhibidor de enzima.

La presente invención se refiere a estos, además de a otros fines importantes, descritos en lo sucesivo.

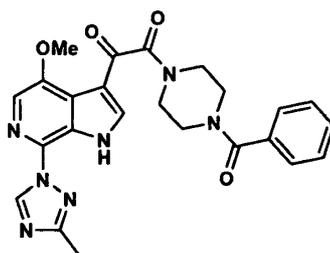
La composición de la invención según sus diversas realizaciones permitirá la liberación sostenida del profármaco del inhibidor de la unión del VIH tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, la composición de la invención protegerá al profármaco del inhibidor de la unión del VIH dentro de la forma de dosificación de la hidrólisis enzimática. El perfil de liberación *in vivo* resultante conducirá a un perfil de plasma-tiempo optimizado. El mecanismo de protección parece ser complejo y está relacionado con la formulación como un todo, y no sólo con uno de los excipientes.

Descripción detallada de las realizaciones

El compuesto inhibidor de la unión del VIH conocido como 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina es un profármaco de éster de fosfato como se expone a continuación:



Está diseñado para ser hidrolizado por fosfatasa alcalina endógena en el siguiente compuesto parental inmediatamente antes de la absorción:



- 5 Ahora se ha mostrado que el profármaco de éster de fosfato se hidroliza rápidamente en el compuesto parental cuando la fosfatasa alcalina está presente en solución. Con el fin de reducir la frecuencia de dosificación, la 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina se ha formulado ahora en un comprimido de liberación sostenida de matriz hidrófila estable. Se ha mostrado que la formulación de comprimido se hincha y forma un gel cuando se expone a medios acuosos. El
- 10 compuesto de profármaco de éster de fosfato 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina es entonces liberado del comprimido hidratado en solución mediante procedimientos de difusión y/o de erosión durante un periodo prolongado.

- 15 Ahora también se ha mostrado que la matriz hidrófila del comprimido protege al profármaco de éster de fosfato de la hidrólisis *in situ* en el compuesto parental dentro del comprimido hidratado. Esto permite la liberación del profármaco que se produce durante un periodo de tiempo prolongado conduciendo a un perfil farmacocinético deseado sin la necesidad de incorporar inhibidores de enzima en la formulación. Si el profármaco fuera a hidrolizarse dentro del comprimido, el compuesto parental resultante no estaría disponible para la absorción y no se alcanzaría el perfil farmacocinético deseado.

- 20 Por tanto, la composición de la invención proporciona una formulación de liberación sostenida que contiene 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina. La formulación contiene aproximadamente 20 - 90 % en peso del compuesto. En una realización más preferida se proporciona aproximadamente el 50 - 85 % en peso del compuesto. Incluso más preferentemente, la formulación contiene aproximadamente el 60 - 75 % en peso del profármaco compuesto de éster.

- 25 Aunque puede emplearse una serie de sales solubles en agua alternativas del profármaco de éster de fosfato, en particular se prefiere la forma de sal de Tris de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina para su uso en este documento.

- 30 En la formulación también está incluida hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La HPMC es un polímero de calidad farmacéutica que se utiliza en la formación de formulaciones de liberación sostenida. La HPMC está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 10-50 % en peso de la misma. Más preferentemente, la cantidad de HPMC es aproximadamente del 15-40 % en peso. Incluso de manera más deseable, la composición contiene aproximadamente el 20-30 % en peso de HPMC.

- 35 Se prefiere que la HPMC utilizada como parte de la composición de la invención tenga una viscosidad hidratada relativamente alta. Preferentemente, la viscosidad de una solución del 2 % de HPMC en agua debería ser al menos aproximadamente 100 centipoise (cP). Incluso más preferentemente, la viscosidad debería ser al menos aproximadamente 2000 cP. Más deseablemente, la viscosidad de la HPMC que se incluye en la formulación debería ser al menos aproximadamente 3000 cP. En algunas realizaciones, es incluso más preferido que la HPMC tenga una viscosidad de al menos aproximadamente 4000 cP. También se prefiere que la viscosidad de la HPMC no supere aproximadamente 10.000 cP, aunque en algunas aplicaciones una viscosidad límite superior de aproximadamente 50.000 cP, o incluso aproximadamente 120.000 cP, puede ser adecuada.

- 40 También es preferible que la HPMC usada como parte de la invención tenga una sustitución de metoxi que sea sustancialmente superior al grado de sustitución de hidroxipropoxi sobre la molécula. Por ejemplo, la HPMC que tiene aproximadamente el 22 % de sustitución de metoxi y aproximadamente el 8 % de sustitución de hidroxipropoxi

es altamente preferida para su uso en este documento.

Además de los anteriores componentes, que incluyen la HPMC, la composición de la invención contiene uno o más excipientes adicionales. Estos excipientes se eligen de manera deseable para ayudar en el desarrollo de la matriz de formulación final. Excipientes incluyen cargas, adyuvantes de flujo, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, conservantes y similares. Estos pueden seleccionarse del grupo que consiste en celulosa microcristalina, dióxido de silicio y estearato de magnesio. También pueden utilizarse materiales de recubrimiento de película de calidad farmacéutica. En este documento también pueden utilizarse otros excipientes disponibles para el experto. Este (estos) excipiente(s) adicional(es) está(n) presentes en la formulación en una cantidad de aproximadamente el 0,01 al 15 % en peso de la misma. Más preferentemente, la cantidad de excipiente(s) adicional(es) está dentro del intervalo de aproximadamente el 0,5 al 10 % en peso de la formulación final.

En otra realización en la que se requiere una potencia de comprimido inferior a aproximadamente 600 mg, una cantidad de lactosa u otros excipientes solubles pueden incluirse en la formulación en lugar del profármaco.

Como se ha expuesto anteriormente, la formulación no contiene ningún inhibidor de enzima. Ahora se ha mostrado sorprendentemente que el compuesto de profármaco, normalmente altamente susceptible a la hidrólisis por la enzima fosfatasa alcalina, es estable en la formulación final y no se hidroliza *in situ* dentro de la matriz del comprimido. En su lugar, el compuesto puede liberarse adecuadamente del comprimido durante un periodo de tiempo prolongado para la conversión adecuada en el compuesto parental, y posterior absorción por el cuerpo. Esta conversión en el compuesto parental sólo tiene lugar justo antes de absorción, y no dentro de la propia forma de dosificación.

La composición descrita y expuesta en este documento puede prepararse mezclando el compuesto de profármaco 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxetil]-piperazina junto con el (los) excipiente(s) adicional(es) según procedimientos disponibles en la materia. Después, la HPMC puede combinarse con los otros componentes, y la formulación final puede comprimirse en comprimidos usando una prensa de comprimidos. En una realización alternativa, la HPMC se mezcla al mismo tiempo junto con el profármaco y excipientes adicionales. Sobre la superficie del comprimido así formado también pueden aplicarse materiales de recubrimiento de película, si se desea.

La formulación de comprimido es altamente estable durante el almacenamiento y también permite que el profármaco de éster sea liberado de forma fidedigna de la matriz de comprimido durante un periodo prolongado en el intestino, preferentemente durante el periodo de aproximadamente 4 a 24 horas, más preferentemente aproximadamente 8 a 24 horas, e incluso más preferentemente aproximadamente 12 a 24 horas.

Como se ha expuesto anteriormente, el compuesto de profármaco en la composición expuesta en este documento es sustancialmente resistente a la hidrólisis por la enzima fosfatasa alcalina. Esto significa que hay menos de aproximadamente el 1 % de conversión del compuesto de profármaco dentro de la matriz del comprimido después de aproximadamente 5 horas de exposición a la cantidad de enzima fosfatasa alcalina (de intestino porcino) a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml.

La composición de la invención puede administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un periodo prolongado de días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis individuales o divididas al día. Otro intervalo de dosificación preferido es aproximadamente 1 a 40 mg/kg de peso corporal en dosis individuales o divididas al día. Todavía otro intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 600 - 1200 mg totales dos veces al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia.

En este documento también se contemplan combinaciones de formulación expuestas en este documento, según sus diversas realizaciones, junto con uno o varios agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, las composiciones de esta divulgación pueden administrarse eficazmente, tanto en periodos de pre-exposición como de pos-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antiviricos contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas disponibles en la materia, que incluyen aquellos expuestos en este documento en Antecedentes de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran un aspecto o aspectos preferidos de la invención,

Ejemplo 1: Una formulación de comprimido de liberación sostenida de 600 mg

Componente	Función	mg por comprimido
Profármaco	API	725*
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	283
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión	95
Dióxido de silicio	Deslizante	17
Estearato de magnesio	Lubricante	10
*Sal de Tris equivalente a 600 mg de ácido libre		

Ejemplo 2: Una formulación de comprimido de liberación sostenida de 600 mg alternativa

Componente	Función	mg por comprimido
Profármaco	API	725*
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	85
HPMC (100 cP)	Polímero de liberación sostenida	198
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión/carga	95
Dióxido de silicio	Deslizante	17
Estearato de magnesio	Lubricante	10
*Sal de Tris equivalente a 600 mg de ácido libre		

5 Ejemplo 3: Una formulación de comprimido de liberación sostenida de 600 mg alternativa

Componente	Función	mg por comprimido
Profármaco	API	725*
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	28
HPMC (100 cP)	Polímero de liberación sostenida	255
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión/carga	101
Dióxido de silicio	Deslizante	13
Estearato de magnesio	Lubricante	10
*Sal de Tris equivalente a 600 mg de ácido libre		

Ejemplo 4: Una formulación de comprimido de liberación sostenida de 600 mg alternativa

Componente	Función	mg por comprimido
Profármaco	API	725*
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	283
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión/carga	103
Dióxido de silicio	Deslizante	9
Estearato de magnesio	Lubricante	10
*Sal de Tris equivalente a 600 mg de ácido libre		

Ejemplo 5: Una formulación de liberación sostenida de 200 mg

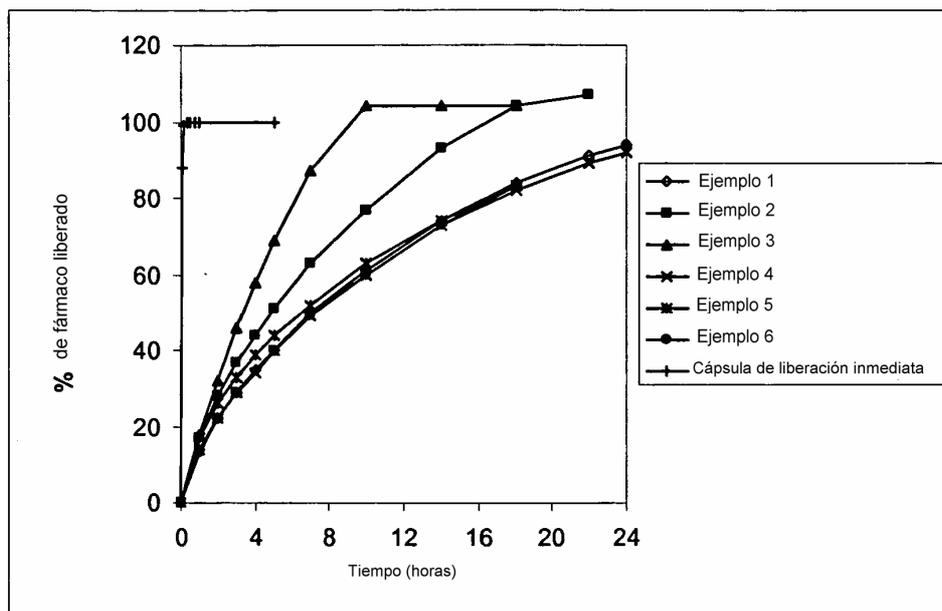
Componente	Función	mg por comprimido
Profármaco	API	242*
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	283
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión/carga	34
Lactosa	Carga	562
Dióxido de silicio	Deslizante	4
Estearato de magnesio	Lubricante	7
*Sal de Tris equivalente a 200 mg de ácido libre		

5 Ejemplo 6: Una formulación de comprimido de liberación sostenida de 600 mg

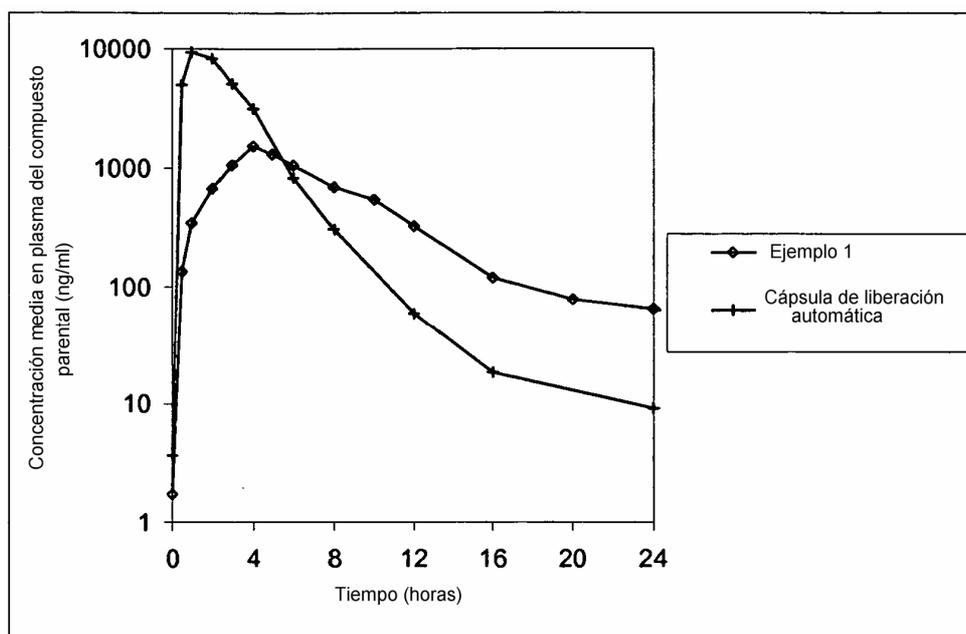
Componente	Función	mg por comprimido
Profármaco	API	725*
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	283
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión	95
Dióxido de silicio	Deslizante	17
Estearato de magnesio	Lubricante	10
Opadry II 85F	Recubrimiento de película	34
*Sal de Tris equivalente a 600 mg de ácido libre		

Ejemplo 7: Perfiles de liberación de fármaco *in vitro*, por ejemplo, formulaciones de comprimido de liberación sostenida usando el aparato de tipo 1 de la USP con cestas que giran a 100 rpm y un tampón fosfato a pH 6,8.

- 10 Los comprimidos de los Ejemplos 1 a 6 permiten la liberación del fármaco durante 10 a 24 horas. Esta liberación lenta se diseña para que las concentraciones en plasma del compuesto parental se mantengan a un nivel terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado. El perfil de liberación para la cápsula de liberación inmediata se incluye para fines ilustrativos.



Ejemplo 8: Comprimidos del Ejemplo 1 administrados como una dosis única a voluntarios humanos dando como resultado un perfil deseado de concentración en plasma – tiempo.



5 Los comprimidos de liberación sostenida mantienen las concentraciones de compuesto parental en plasma a niveles terapéuticos durante el periodo de dosificación de 12 horas. Esto no se alcanza dosificando la cápsula de liberación inmediata (perfil mostrado anteriormente para fines ilustrativos). Además, los comprimidos de liberación sostenida liberan una menor concentración pico ($C_{m\acute{a}x}$) en comparación con las cápsulas de liberación inmediata. Esto se desea para minimizar los acontecimientos adversos relacionados con la $C_{m\acute{a}x}$.

10 **Ejemplo 9:** Se muestra que la fosfatasa alcalina convierte rápidamente el profármaco en el compuesto parental en tampón Tris-HCl a pH 7,0.

15 El profármaco de éster de fosfato se disolvió en tampón Tris-HCl a pH 7,0 a una concentración de 0,72 mg/ml. Se añadió fosfatasa alcalina porcina (1 mg/ml) a una alícuota de la solución. 2,5 horas después de la adición de la enzima se analizó una muestra. Los resultados en la siguiente tabla confirman que la fosfatasa alcalina es activa en tampón Tris-HCl a pH 7,0 e hidroliza rápidamente el profármaco de éster de fosfato al compuesto parental.

Descripción de la muestra	Área pico del profármaco*	Área pico del parental*
Muestra inicial de la solución del profármaco (sin enzima)	99,9 %	0,1 %
Muestra a las 2,5 h de la solución que contiene enzima	0,0 %	100,0 %
* expresado como porcentaje con respecto al área pico total para profármaco y parental		

Ejemplo 10: Se muestra que la fosfatasa alcalina permea y permanece biológicamente activa en una matriz de gel de HPMC hidratada

- 5 Para determinar si el polímero de HPMC hidratado actúa de barrera o no para la entrada de la enzima en la capa de gel, se prepararon discos de HPMC que contenían un sustrato de enzima. Los compactos de HPMC (viscosidad 4000 cP) que contenían 5-bromo-4-cloro-3-indoil-disodio, BCIP (sustrato de enzima), y cloruro de azul de nitrotetrazolio, NBT (reactivo de color), se hidrataron en tampón Tris-HCl a pH 7,0 que contenía 1 mg/ml de fosfatasa alcalina. Se observó un precipitado púrpura dentro del gel después de 3 horas, confirmando la actividad de la
- 10 enzima contra el sustrato de BCIP en el compacto. Esto confirma que la fosfatasa alcalina puede entrar en el gel de HPMC desde la solución y es biológicamente activa en su interior. Por tanto, la HPMC no actúa de barrera contra la difusión para el fármaco.

Ejemplo 11: La estabilidad del profármaco de éster de fosfato se demuestra dentro de comprimidos hidratantes del Ejemplo 3 en presencia de fosfatasa alcalina.

- 15 Los comprimidos del Ejemplo 3 se usaron en pruebas de disolución con tampón Tris-HCl a pH 7,0 que contenía fosfatasa alcalina porcina (1 mg/ml). Se empleó el aparato tipo 1 de la USP con cestas que giraban a 100 rpm. 2,5 horas y 4,5 horas después del inicio del experimento, los comprimidos se sacaron del tampón y se sometieron a molienda y extracción en disolvente para analizar el profármaco y los compuestos parentales. También se analizaron muestras del medio de disolución.
- 20 La siguiente tabla muestra las áreas de los picos de HPLC asociadas a profármaco y compuesto parental de comprimido y muestras de solución tampón. La alta relación de Área pico del parental con respecto a Área pico del profármaco en muestras de solución tampón confirma la rápida conversión del profármaco en el compuesto parental dentro de la solución que contiene enzima. La muy baja relación de Área pico del parental con respecto al Área pico del profármaco tras la extracción del comprimido indica que no se ha producido conversión sustancial del
- 25 profármaco en el compuesto parental dentro del comprimido hidratante durante la duración del experimento. Esto confirma la protección del profármaco de la conversión mediada por fosfatasa alcalina dentro del comprimido hidratado.

Descripción de la muestra	Área pico del profármaco*	Área pico del parental*
Muestra a las 2,5 h del medio de disolución	1,3 %	98,7 %
Extracción del comprimido a las 2,5 h	99,8 %	0,2 %
Muestra a las 4,5 h del medio de disolución	1,1 %	98,9 %
Extracción del comprimido a las 4,5 h	99,7 %	0,3 %
* expresado como porcentaje con respecto al área pico total para profármaco y parental		

Ejemplo 12: La estabilidad del profármaco de éster de fosfato se demuestra dentro de comprimidos hidratantes del Ejemplo 4 en presencia de fosfatasa alcalina.

- 30 Los comprimidos del Ejemplo 4 se usaron en pruebas de disolución con tampón Tris-HCl a pH 7,0 que contenía fosfatasa alcalina porcina (1 mg/ml) como se ha descrito en el Ejemplo 11. Los comprimidos y las muestras del medio de disolución se extrajeron a las 3 horas y 7 horas después del inicio del experimento.
- 35 La siguiente tabla muestra las áreas de los picos de HPLC asociadas a profármaco y compuesto parental de comprimido y muestras de solución tampón. Como en el Ejemplo 11, la rápida conversión del profármaco en el parental se observó dentro del medio de disolución y no se observó conversión sustancial del profármaco en el parental dentro del comprimido hidratante. Esto confirma la protección del profármaco de fosfatasa alcalina dentro de formulaciones que contienen diferentes grados de viscosidad de HPMC y, por tanto, capas de gel hidratadas de diferentes viscosidades.

Descripción de la muestra	Área pico del profármaco*	Área pico del parental*
Muestra a las 3 h del medio de disolución	8,3 %	91,7 %
Extracción del comprimido a las 3 h	99,6 %	0,4 %
Muestra a las 7 h del medio de disolución	6,5 %	93,5 %
Extracción del comprimido a las 7 h	98,3 %	1,7 %
* expresado como porcentaje con respecto al área pico total para profármaco y parental		

Ejemplo 13: Se muestra que la estabilidad del profármaco de éster de fosfato en el Ejemplo 4 es independiente de los efectos locales del pH.

5 Los experimentos de liberación de fármaco *in vitro* realizados en tampón Tris-HCl a pH 7,0 que contenía el 0,5 % de indicador universal muestran que la capa de gel hidratada del Ejemplo 4 es ácida (aproximadamente pH 3). Para confirmar si el pH ácido inhibe la enzima se crearon comprimidos basificados del Ejemplo 4 sustituyendo el profármaco ácido con Tris básico dentro de la fórmula del comprimido como se muestra más adelante. Cuando se hidrataron en tampón Tris-HCl a pH 7,0 se mostró que estos comprimidos tenían una capa de gel débilmente básica (aproximadamente pH 8). Se espera que este pH esté dentro del intervalo aceptable para actividad enzimática.

Componente	Función	mg por comprimido	
		Ejemplo 4 basificado	Ejemplo 4 sin modificar
Profármaco	API	591*	725**
Tris	Base	136	0
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	283	283
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión/carga	101	103
Dióxido de silicio	Deslizante	9	9
Estearato de magnesio	Lubricante	10	10
* Sal de Tris equivalente a 489 mg de de ácido libre			
** Sal de Tris equivalente a 600 mg de de ácido libre			

10 Los comprimidos basificados del Ejemplo 4 se usaron en pruebas de disolución con tampón Tris-HCl a pH 7,0 que contenía fosfatasa alcalina porcina (1 mg/ml) como se ha descrito en el Ejemplo 12. Los comprimidos y las muestras del medio de disolución se sacaron a las 3 horas y 7 horas después del inicio del experimento y se analizaron.

15 Los siguientes resultados no muestran la conversión sustancial del profármaco en el parental que se produce dentro de los comprimidos basificados. Esto confirma que la estabilización del profármaco dentro de la capa de gel no se moduló por el pH como habría cabido esperar.

Descripción de la muestra	Área pico del profármaco*	Área pico del parental*
Muestra a las 3 h del medio de disolución	2,0 %	98,0 %
Extracción del comprimido a las 3 h	99,0 %	1,0 %
Muestra a las 7 h del medio de disolución	1,1 %	98,9 %
Extracción del comprimido a las 7 h	98,0 %	2,0 %
* expresado como porcentaje con respecto al área pico total para profármaco y parental		

Ejemplo 14: Se muestra que la fosfatasa alcalina es activa en una formulación en la que el profármaco ha sido sustituido por el compuesto parental

5 Para investigar si la inhibición de la actividad enzimática se observa en los comprimidos que contienen principios activos distintos del profármaco, se prepararon compactos que pesaban 200 mg que contenían fármaco parental y el sustrato de enzima, BCIP/NBT, en una formulación de liberación sostenida. BCIP/NBT se incluyó para detectar la actividad de fosfatasa alcalina en las formulaciones. También se prepararon compactos que contienen profármaco para la comparación de la actividad. En la formulación de profármaco, Tris se incluye en su interior para ajustar el pH dentro de un intervalo aceptable para actividad enzimática (aprox. pH 8). Esto no es necesario en la formulación de fármaco parental, ya que ya que se espera que el pH esté dentro del intervalo aceptable. La actividad enzimática demostrada en tampón Tris-HCl (ref. Ejemplo 9) sugiere plenamente que el propio Tris no es un inhibidor de enzima, y no cabría esperar que tuviera un impacto directo sobre la actividad enzimática.

Componente	Función	mg por compacto	
		Formulación parental	Formulación de profármaco
Profármaco	API	-	105,9
Parental	API	85,9	-
Tris	Base	-	24,0
HPMC (4000 cP)	Polímero de liberación sostenida	49,9	49,9
Celulosa microcristalina	Adyuvante de compresión/carga	60,2	16,2
Dióxido de silicio	Deslizante	1,6	1,6
Estearato de magnesio	Lubricante	1,8	1,8
BCIP	Sustrato de enzima	0,2	0,2
NBT	Producto de color	0,4	0,4

10 Los compactos se hidrataron en tampón Tris-HCl a pH 7,0 que contenía 1 mg/ml de fosfatasa alcalina porcina. Tras 3 horas de hidratación se observó una fuerte coloración azul/púrpura en todo el gel en los compactos que contenían la molécula parental que indica un alto nivel de actividad enzimática en su interior. Por comparación, se observó una coloración muy ligera en compactos que contenían el profármaco que indica actividad enzimática de muy bajo nivel.

15 Estos resultados confirman que la fosfatasa alcalina es activa en la formulación que contiene el fármaco parental y no en la formulación que contiene profármaco.

20 Cuando se consideran en conjunto, los resultados en los Ejemplos 9 a 14 implican un complejo sistema en el que una inhibición inesperada de la actividad de la fosfatasa alcalina se produce dentro de una formulación de liberación sostenida que contiene la molécula de profármaco de unión del VIH.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido que comprende el profármaco de éster de fosfato de un inhibidor de la unión del VIH 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que tiene una viscosidad hidratada de al menos aproximadamente 100 cP, que proporciona una absorción sostenida deseada del compuesto parental cuando se administra a seres humanos, proporciona estabilidad del profármaco contra fosfatasa alcalina mientras que todavía está contenido dentro de la forma de dosificación bajo condiciones post-administración y en la que dicha composición no contiene ningún inhibidor de enzima y dicha HPMC está presente en dicha composición en una cantidad del 10-50 % en peso.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto está presente en dicha composición en una cantidad del 20 - 90 % en peso.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que dicho compuesto está presente en una cantidad del 50-85 % en peso.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho compuesto está presente en una cantidad del 60-75 % en peso.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha HPMC está presente en una cantidad del 15-40 % en peso.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que dicha HPMC está presente en una cantidad del 20-30 % en peso.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha HPMC tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 2000 cP, al menos aproximadamente 3000 cP o al menos aproximadamente 4000 cP.
8. La composición de la reivindicación 1 que comprende además uno o más excipientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, dióxido de silicio y estearato de magnesio.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que dichos excipientes adicionales están presentes en una cantidad del 15 % en peso de dicha composición.
10. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha viscosidad de la HPMC no supera aproximadamente 120.000 cP.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto está en forma de una sal de Tris.
12. La composición de la reivindicación 1 útil para tratar infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz antivírica de un agente de tratamiento contra el SIDA seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) un agente antivírico contra el SIDA;
 - (b) un agente antiinfeccioso;
 - (c) un inmunomodulador; y
 - (d) otro inhibidor de la entrada del VIH.
13. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica en forma de un comprimido que comprende mezclar el compuesto 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrol-2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina junto con HPMC que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 2000 cP en ausencia de cualquier inhibidor de enzima y comprimir dicha composición en un comprimido.
14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado por el virus del VIH.
15. La composición para su uso según la reivindicación 14 que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de dicha composición en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente de tratamiento contra el SIDA seleccionado del grupo que consiste en un agente antivírico contra el SIDA, un agente antiinfeccioso, un inmunomodulador y otro inhibidor de la entrada del VIH.