

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 819**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08864958 .7**

96 Fecha de presentación: **24.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2242482**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Combinación antirretroviral**

30 Prioridad:
24.12.2007 IN MU25382007

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2012

73 Titular/es:
Cipla Limited
289 Bellasis Road
Mumbai Central Mumbai 400 008, IN

72 Inventor/es:
LULLA, Amar y
MALHOTRA, Geena

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 385 819 T3

DESCRIPCIÓN

Combinación antirretroviral

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una combinación antirretroviral novedosa, en particular, a una composición farmacéuticamente estable y a un proceso de fabricación de la misma.

10 Antecedentes y técnica anterior

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus patógeno y el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y trastornos relacionados (Barre-Sinossi, F. et al.; 1983, Science 220: 868-870; Gallo, R. et al., 1984, Science 224: 500-503). Hay al menos dos tipos distintos de VIH-1 (Barre-Sinossi, F. et al.; 1983, Science 220: 868-870; Gallo, R. et al., 1984, Science 224: 500-503) y VIH-2 (Clavel, F. et al., 1986, Science 223: 343-346; Guyader, M. et al., 1987, Nature 326: 662-669). Además, existe una gran cantidad de heterogeneidad genética dentro de las poblaciones de cada uno de estos tipos. La infección de los linfocitos T CD-4+ humanos con un virus VIH conduce al agotamiento del tipo celular y finalmente a infecciones oportunistas, disfunciones neurológicas, crecimiento neoplásico y la muerte prematura.

El VIH es un miembro de la familia lentivirus de los retrovirus (Teich, N. et al., 1984; RNA Tumor Viruses, Weiss, R. et al., eds., CSH-press, págs. 949-956). Los retrovirus son virus con envuelta pequeños que contienen un genoma de ARN monocatenario, diploide, y se replican a través de un intermediario de ADN producido por una transcriptasa inversa codificada por el virus, una ADN polimerasa dependiente de ARN (Varmus, H., 1988, Science 240: 1427-1439). Otros retrovirus incluyen, por ejemplo, virus oncogénicos tales como el virus de la leucemia de células T humana (HTLV-1, -I I, -II), y el virus de la leucemia felina. La partícula viral de VIH consiste en un núcleo viral, compuesto por proteínas designadas p24 y p18. El núcleo viral contiene el genoma del ARN y las enzimas requeridas para los eventos replicativos. La proteína gag miristilada forma una cubierta viral exterior alrededor del núcleo viral, el cual está, a su vez, rodeado por una envuelta de membrana lipídica derivada de la membrana de la célula infectada.

Las glicoproteínas de la superficie de la envuelta del VIH se sintetizan como una única proteína precursora de 160 kD la cual se escinde por una proteasa celular durante la gemación viral en dos glicoproteínas, gp41 y gp120. La gp41 es una proteína transmembrana y la gp120 es una proteína extracelular la cual permanece asociada no covalentemente con la gp41, posiblemente en una forma trimérica o multimérica (Hammerwiskjold, M. y Rekosh, D., 1989, Biochem. Biophys. Acta 989:269-280).

Se está prestando también atención al desarrollo de vacunas para el tratamiento de la infección por VIH. Las proteínas de la envuelta del VIH-1 (gp160, gp120, gp41) han demostrado ser los antígenos principales para los anticuerpos anti-VIH presentes en los pacientes con SIDA (Barin et al., 1985, Science 228: 1094-1096). Hasta ahora, estas proteínas parecen ser las candidatas más prometedoras para actuar como antígenos para el desarrollo de anti-VIH. Con este fin, varios grupos han comenzado a usar varias porciones de gp160, gp120 y/o gp41 como dianas inmunogénicas para el sistema inmune del hospedador. Véase por ejemplo, Ivanoff, L. et al., Patente de Estados Unidos Nº 5.141.867; Saith, G. et al., documento WO 92/22.654; Schafferman, A., documento WO 91/09.872; Formoso, C. et al., documento WO 90/07.119. Los resultados clínicos sobre estas vacunas candidatas, sin embargo, todavía quedan lejanos en el futuro.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.541.206 y el documento EP 0674513 B1 describen la síntesis de ritonavir.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.541.206 describe el uso de ritonavir para inhibir una infección por el VIH.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.674.882 describe el uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de la proteasa del VIH para inhibir una infección por VIH.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.037.157 y el documento WO 97/01349 describe el uso de ritonavir para mejorar la farmacocinética de compuestos metabolizados por una citocromo P450 monooxigenasa.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.484.801 describe una forma de dosificación líquida de ritonavir para la administración oral.

El documento W095/07696 describe una forma de dosificación encapsulada sólida o semi-sólida para el ritonavir.

El documento WO 9967254 describe la síntesis de darunavir y la manera en la que se debe usar para el tratamiento de la infección por VIH.

El documento WO 9967254 describe las formas de dosificación adecuadas para la administración oral de darunavir.

El documento US 20070208009 describe una combinación que comprende tenofovir, ritonavir y darunavir para el tratamiento o la prevención de infecciones por VIH.

5 Ninguno de los tratamientos actuales del SIDA ha resultado ser totalmente eficaz en el tratamiento y/o reversión de la enfermedad. Además, muchos de los compuestos actualmente usados para tratar el SIDA causan efectos secundarios adversos incluyendo recuento bajo de plaquetas, toxicidad renal y citopenia de médula ósea.

10 Algunos fármacos y, en particular, algunos inhibidores de la proteasa del VIH se metabolizan por la citocromo P450 monooxigenasa, lo cual lleva a una farmacocinética desfavorable y, por lo tanto, requiere dosis más frecuentes y mayores, sin embargo la administración de dichos fármacos con un agente que inhibe el metabolismo de la citocromo P450 monooxigenasa mejorará la farmacocinética (es decir, aumentará la vida media, aumentará el tiempo necesario para alcanzar la concentración pico en plasma, aumentará los niveles en sangre) del fármaco.

15 Además, la terapia combinada es potencialmente problemática dada la alta toxicidad de la mayoría de las terapias anti-VIH y su bajo nivel de eficacia. Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia combinada que sea eficaz pero no tóxica para el tratamiento de pacientes sin un tratamiento previo y con experiencia de tratamiento.

20 Asombrosamente, los presentes inventores han encontrado que con una combinación selectiva de darunavir y ritonavir con excipientes farmacéuticamente aceptables y el uso de procesos de fabricación más sencillos se consigue la formulación deseada.

Los presentes inventores han encontrado que ambos principios activos, cuando se mezclan per se, muestran incompatibilidad y, por lo tanto, existe la necesidad de formular una forma de dosificación estable.

25 **Objeto de la invención:**

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una combinación antirretroviral nueva que se pueda administrar simultáneamente; por separado, o secuencialmente.

30 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una combinación antirretroviral nueva con una eficacia superior en toda la gama de pacientes que han experimentado un tratamiento o pacientes sin tratamiento previo.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una combinación antirretroviral nueva que es muy potente contra las cepas de VIH multirresistentes y de tipo silvestre.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica antirretroviral con una fabricación fácil.

40 Es un objeto adicional de la invención proporcionar una composición estable de darunavir y ritonavir.

Sumario de la invención:

45 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica definida por la reivindicación 1. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método definido por la reivindicación 8. Las características adicionales están definidas en las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende:

- 50 (i) un inhibidor de proteasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(ii) un inhibidor del citocromo P450, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El inhibidor de proteasa es darunavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 El inhibidor del citocromo P450 es ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Se apreciará que el inhibidor de proteasa, en particular el darunavir, se puede proporcionar como la base libre, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable apropiada, un solvato farmacéuticamente aceptable, un enantiómero farmacéuticamente aceptable, un derivado farmacéuticamente aceptable, un éster farmacéuticamente aceptable, un polimorfo farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 Se apreciará que el inhibidor del citocromo P450, en particular el ritonavir, se puede proporcionar como la base libre, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable apropiada, un solvato farmacéuticamente aceptable, un enantiómero farmacéuticamente aceptable, un derivado farmacéuticamente aceptable, un éster farmacéuticamente aceptable, un polimorfo farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición antirretroviral que comprende uno o más inhibidores de proteasa y uno o más inhibidores del citocromo P450, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en un régimen de dosis única.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de fabricación de la composición antirretroviral que comprende uno o más inhibidores de proteasa y uno o más inhibidores del citocromo P450.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de proteasa y uno o más inhibidores del citocromo P450 y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento contra el VIH/SIDA.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de proteasa y uno o más inhibidores del citocromo P450 y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para el uso en la fabricación de un medicamento usado en el tratamiento contra VIH/SIDA.

Debido a la incompatibilidad del darunavir y el ritonavir, es una característica de la invención la formulación de una composición en la que estos dos materiales activos están separados el uno del otro.

20 Descripción detallada de la invención:

En una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición que comprende dicha combinación para la inhibición, tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) en seres humanos mediante la administración conjunta del ritonavir o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, enantiómeros farmacéuticamente aceptables, derivados farmacéuticamente aceptables, polimorfos farmacéuticamente aceptables, éster farmacéuticamente aceptable o profármacos farmacéuticamente aceptables con darunavir o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, enantiómeros farmacéuticamente aceptables, derivados farmacéuticamente aceptables, polimorfos farmacéuticamente aceptables, éster farmacéuticamente aceptable o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la formulación de acuerdo con la invención se presenta en forma de dosificación sólida, convenientemente en una forma de dosificación unitaria, e incluye una forma de dosificación adecuada para la administración oral, bucal o vaginal.

Las formas de dosificación sólidas de acuerdo con la presente invención preferiblemente están en forma de comprimidos, pero otras dosificaciones convencionales tales como polvos, granulados, cápsulas y sobres pueden entrar dentro del alcance la invención.

40 Una formulación preferida de acuerdo con la invención es una forma de dosificación en comprimido.

Una formulación en comprimido es la forma de dosificación sólida preferida debido a su mayor estabilidad, menor riesgo de interacción química entre diferentes medicamentos, volumen más pequeño, dosificación precisa y facilidad de producción.

De acuerdo con la realización preferida, la formulación se puede administrar simultáneamente, separadamente o secuencialmente en una sola forma de dosificación unitaria.

De acuerdo con la realización preferida, la combinación se puede administrar por vía oral, rectal o vaginal. Para la terapia de primera línea de la infección por VIH, se prefiere la administración simultánea empleando una formulación farmacéutica unitaria.

Para estos propósitos, la composición que comprende la combinación de la presente invención, tanto si se formula conjuntamente en una sola formulación como si se formula para uso simultáneo, separado o secuencial, se puede administrar en varias formas de dosificación incluyendo comprimidos, cápsulas, sobres que contienen formulación granulada, que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

Debido a problemas de formulación como la incompatibilidad de los principios activos, es difícil formular un comprimido de capa única donde ambos fármacos se mezclen entre sí. Las cápsulas se pueden formar por medio de la granulación de ambos fármacos por separado y rellenado posterior de las cápsulas.

Por lo tanto, la presente invención también abarca una formulación de comprimido multicapa que se puede administrar típicamente a los pacientes y permite o logra la liberación de agentes farmacéuticamente activos eficaces para el tratamiento de una patología específica a tratar, y como tal es particularmente adecuada para el tratamiento del VIH.

De acuerdo con la realización preferida, la formulación se puede administrar como un comprimido multicapa, preferiblemente un comprimido de dos capas, donde cada capa contiene separadamente un fármaco y excipientes farmacéuticamente aceptables que luego se comprimen para dar un comprimido de dos capas. De acuerdo con otra realización más, la formulación se puede recubrir con un sellado. De acuerdo con otra realización más, la formulación se puede recubrir con un sellado y además recubrirse con una película.

De acuerdo con otra realización preferida, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica en una forma adaptada para aplicarse en un sitio donde puede tener lugar el acto sexual o un contacto íntimo relacionado, tales como los genitales, el recto, la boca, especialmente la vagina y la boca, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingredientes activos, una cantidad eficaz de una combinación de acuerdo con la presente invención. Como composición especial adaptada apropiada se pueden citar todas las composiciones normalmente empleadas para aplicarse en la vagina, el recto o la boca, tales como por ejemplo comprimidos vaginales o rectales o bucales.

Se comprenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación de la combinación de acuerdo con la invención para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la situación particular, y el hospedador sometido a terapia.

De acuerdo con una realización preferida, la combinación, de acuerdo con la invención, se administrará en las dosificaciones diarias siguientes; el darunavir de aproximadamente 300 a 800 mg, preferiblemente de 300 a 600 mg y el ritonavir de aproximadamente 50 a 100 mg.

La presente invención se puede fabricar a través de varias técnicas o procesos conocidos en este campo, los cuales incluyen, pero sin limitarse a la compresión directa, granulación en húmedo, granulación en estado fundido, extrusión de fusión, secado por pulverización y evaporación en solución.

De acuerdo con una realización preferida, la invención se puede procesar a través de la técnica de extrusión de fusión en caliente que implica la extrusión de fusión en caliente de uno o más fármacos con uno o más polímeros, donde el polímero comprende uno o más polímeros insolubles en agua y/o una combinación de uno o más polímeros solubles en agua y uno o más polímeros insolubles en agua, donde la relación de fármaco:polímero varía de 1:1 a 1:6.

En términos generales, el proceso de extrusión de fusión en caliente se lleva a cabo en los extrusores convencionales como es conocido para un experto en la materia.

El proceso de extrusión de fusión comprende los pasos de preparar un material fundido homogéneo de uno o más fármacos, el polímero y los excipientes, y enfriar la masa fundida hasta que se solidifique. La "fusión" significa una transición a un estado líquido o gomoso en el que es posible para un componente quedar embebido homogéneamente en el otro.

Típicamente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en el material fundido formando así una solución. La fusión normalmente implica un calentamiento por encima del punto de reblandecimiento del polímero. La preparación del material fundido puede tener lugar en una variedad de maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación del material fundido. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y después extruirse por fusión o pueden mezclarse y extruirse por fusión simultáneamente. Normalmente, el material fundido se homogeniza con el fin de dispersar los ingredientes activos de manera eficaz. Además, puede ser conveniente fundir primero el polímero y después mezclar en el mismo y homogeneizar los ingredientes activos.

Normalmente, la temperatura de fusión está en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 200 °C, más preferiblemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 180 °C, y aún más preferiblemente de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 150 °C.

Los extrusores adecuados incluyen extrusores de un solo tornillo, extrusores de tornillo de engranaje o también extrusores de múltiples tornillos, preferiblemente extrusores de tornillos gemelos, los cuales pueden ser co-rotatorios o contra-rotatorios y, opcionalmente, estar equipados con discos de amasado. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también se determinarán por el tipo de extrusor o el tipo de configuración dentro del extrusor que se utiliza.

Los extruidos pueden estar en la forma de gotas, granulados, tubos, filamentos o cilindros y éstos además se pueden procesar en cualquier forma deseada.

El término “extruidos”, como se usa en el presente documento, se refiere a soluciones de producto sólido, dispersiones sólidas y soluciones vítreas de uno o más fármacos con uno o más polímeros y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización preferida, una mezcla en polvo de uno o más fármacos activos y polímeros y opcionalmente excipientes farmacéuticos se transfiere mediante un giro de tornillo de un extrusor de un solo tornillo a través de un cilindro calentado del extrusor, con lo que la mezcla en polvo se funde y el producto de solución fundido se recoge en una cinta transportadora donde se deja enfriar para formar un extruido. La conformación del extruido se puede llevar a cabo convenientemente por una calandra con dos rodillos contra-rotatorios con depresiones mutuamente coincidentes en su superficie.

Se puede obtener una amplia gama de formas de comprimidos usando rodillos con diferentes formas de depresión. Como alternativa, el extruido se corta en piezas después de la solidificación y se puede procesar adicionalmente en formas de dosificación adecuadas. Más preferiblemente, los extruidos así obtenidos finalmente a partir del proceso anterior se muelen y trituran a continuación en gránulos por medios conocidos para un experto en la materia.

Además, la extrusión de fusión en caliente es un proceso de fabricación en un solo recipiente rápido y continuo sin el requisito de etapas adicionales de secado o de procesos discontinuos; proporciona una exposición térmica corta de activos que permite el procesamiento de los activos sensibles al calor; las temperaturas del proceso se pueden reducir mediante la adición de plastificantes; y requiere comparativamente una menor inversión en equipos frente a otros procesos. El proceso entero es anhidro y la mezcla y la agitación intensas de la mezcla en polvo que se produce durante el procesamiento contribuye a un extruido o extruidos muy homogéneos.

En un aspecto, la realización preferida de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más inhibidores de proteasa, o uno o más inhibidores del citocromo P450 y uno más polímeros solubles en agua y/o insolubles en agua que se extruyen por fusión mediante el proceso que se describe en el presente documento, donde la mezcla en polvo del inhibidor de proteasa, más preferiblemente darunavir, y el inhibidor del citocromo P450, más preferiblemente ritonavir, y polímero y otros excipientes opcionales puede comprender agentes de relleno y aromatizantes adecuados.

En otro aspecto, la realización preferida de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más inhibidores del citocromo P450 y uno más polímeros solubles en agua y/o insolubles en agua que se extruyen por fusión mediante el proceso que se describe en el presente documento, donde la mezcla en polvo del inhibidor del citocromo P450, más preferiblemente ritonavir, y polímero y otros recipientes opcionales puede comprender agentes de relleno y aromatizantes adecuados.

Los ingredientes se pueden procesar para formar una mezcla en polvo la cual se transfiere a través del cilindro calentado del extrusor, con lo cual las mezclas en polvo se funden y el producto de solución fundido se recoge en una cinta transportadora en la cual se deja enfriar y forma un extruido.

Como alternativa, el extruido se puede cortar en piezas después de la solidificación y se puede procesar adicionalmente en formas de dosificación adecuadas. Más preferiblemente, los extruidos que se obtienen finalmente a través del proceso anterior se muelen y trituran a continuación en gránulos por los medios conocidos para un experto en la materia.

En otro aspecto, la realización preferida de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más inhibidores de proteasa, uno más inhibidores del citocromo P450 y una combinación de uno o más polímeros insolubles en agua y uno más polímeros solubles en agua los cuales se extruyen por fusión mediante el proceso descrito en el presente documento, donde la mezcla en polvo del inhibidor de proteasa, más preferiblemente darunavir, y el inhibidor del citocromo P450, más preferiblemente ritonavir, y una combinación de un polímero o polímeros solubles en agua y un polímero o polímeros insolubles en agua y otros excipientes puede comprender agentes de relleno, un plastificante y aromatizantes adecuados.

Los ingredientes se pueden procesar para formar una mezcla en polvo la cual se transfiere a través del cilindro calentado del extrusor, con lo cual la mezcla en polvo se funde y el producto de solución fundido se recoge en una cinta transportadora en la cual se deja enfriar y forma un extruido.

Como alternativa, el extruido se puede cortar en piezas después de la solidificación y se puede procesar adicionalmente en formas de dosificación adecuadas. Más preferiblemente los extruidos que se obtienen finalmente a través del proceso anterior se muelen y trituran a continuación en gránulos por los medios conocidos para un experto la materia.

El polímero soluble en agua se puede seleccionar entre homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinil pirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de PVP y acetato de vinilo, copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, óxidos de polialquileño de alto peso molecular tales como óxido de

polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Está presente en el intervalo en el que la relación entre fármaco y polímero es de 1:1 a 1:6.

El polímero insoluble en agua se puede seleccionar de entre copolímeros acrílicos, por ejemplo, Eudragit E100 o Eudragit EPO; Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acryl-Eze (Colorcon Co.); acetato de polivinilo, por ejemplo, Kollicoat SR 30D (BASF Co.); derivados de celulosa tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, por ejemplo, Surelease (Colorcon Co.), Aquacoat ECD y Aquacoat CPD (FMC Co.). El polímero insoluble en agua puede estar presente en el intervalo en el que la relación de fármaco a polímero es de 1:1 a 1:6.

Se pueden incorporar plastificantes dependiendo del polímero y de los requisitos del proceso. Éstos, ventajosamente, cuando se usan en el proceso de extrusión de fusión en caliente disminuyen la temperatura de transición vítrea del polímero. Los plastificantes también ayudan en la reducción de la viscosidad del polímero fundido y por lo tanto permiten una menor temperatura de procesamiento y menor esfuerzo de torsión del extrusor durante la extrusión de fusión en caliente. Los ejemplos de plastificantes que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, polisorbatos tales como monolaurato de sorbitán (Span 20), monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monoisoestearato de sorbitán; plastificantes tipo éster de citrato tales como citrato de trietilo, citrato ftalato; propilenglicol; glicerina; polietilenglicol de bajo peso molecular; triacetina; sebacato de dibutilo; sebacato de tributilo; tartrato de dibutilo; ftalato de dibutilo. Los plastificantes pueden estar presentes en una cantidad que varía del 0% al 10% del peso del polímero.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención puede comprender agentes disgregantes adecuados los cuales incluyen, pero sin limitarse a, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados, silicatos de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. La cantidad de agente disgregante está preferiblemente en el intervalo del 5% al 35% en peso de la composición.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención puede además comprender agentes de relleno adecuados los cuales incluyen, pero sin limitarse a, sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, lactosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol, lactitol y otros agentes de relleno tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, azúcar purificado y sus derivados. La formulación puede incorporar uno o más de los agentes de relleno anteriores, preferiblemente, el agente de relleno está formado por lactosa y celulosa microcristalina. La cantidad de agente de relleno está preferiblemente en el intervalo del 15% al 70% en peso de la composición.

En consecuencia, la presente invención puede además incorporar lubricantes y agentes deslizantes adecuados los cuales pueden incluir, pero sin limitarse a, ácido esteárico y sus derivados o ésteres tales como estearato de sodio, estearato de magnesio y estearato de calcio y los ésteres correspondientes, tales como estearil fumarato de sodio; talco y dióxido de silicio coloidal, respectivamente. La cantidad de lubricante y/o agente deslizante está preferiblemente en el intervalo del 0,25% al 5% en peso de la composición.

De acuerdo con otra realización, la presente invención además puede implicar uno o más procesos de fabricación para obtener una sola forma de dosificación unitaria, es decir, donde el fármaco o cada fármaco se procesa por las técnicas mencionadas anteriormente, y finalmente se compacta para producir una sola forma de dosificación. Preferiblemente, el darunavir y el ritonavir en combinación con uno o más excipientes opcionales se procesan con las técnicas mencionadas anteriormente por separado y se pueden combinar para formar una sola forma de dosificación unitaria. La mezcla de darunavir se puede compactar y comprimir en un comprimido y la mezcla de ritonavir se puede compactar y comprimir en un comprimido y finalmente cada capa individual se puede comprimir en un comprimido de dos capas. Más preferiblemente, el comprimido se puede recubrir con un sellado. Más preferiblemente, el comprimido se puede recubrir con un sellado y finalmente recubrir por una película. La formulación se puede recubrir con sistemas de mezcla de color Ready (tales como sistemas de mezcla de color Opadry).

De acuerdo con una realización más, la presente invención se puede formular de modo que el darunavir se procese a través de granulación en húmedo, granulación en estado fundido, compresión directa, extrusión de fusión y similares como se ha mencionado anteriormente y el ritonavir se procese a través de granulación en estado fundido, extrusión de fusión y similares como se ha mencionado anteriormente.

Preferiblemente, el darunavir se mezcla con excipientes intragranulares los cuales incluyen, pero sin limitarse a, diluyentes y disgregantes, y se granula con agua, se tamiza, se criba y se lubrica y se seca. Como alternativa, los gránulos secos se pueden comprimir en comprimidos.

Preferiblemente, el ritonavir y uno o más excipientes que incluyen, pero sin limitarse a, polímeros (es decir, solubles en agua o bien insolubles en agua o mezclas de los mismos), uno o más plastificantes, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes y agentes deslizantes se extruyen a través de una técnica de extrusión de fusión en caliente,

obteniéndose extruidos que se pueden moldear en formas deseadas que se pueden introducir en sobres o se pueden granular. Como alternativa, los gránulos se pueden comprimir en comprimidos.

De acuerdo con una realización preferida, los gránulos (que comprenden los activos individuales) como se han obtenido anteriormente se pueden además mezclar, tamizar, cribar e introducir en cápsulas o sobres o los gránulos se pueden administrar directamente.

De acuerdo con otra realización más, los gránulos o cada gránulo (que comprenden los activos individuales) obtenidos anteriormente se pueden comprimir individualmente en dos comprimidos y finalmente compactarse y comprimirse en un comprimido de dos capas. Como alternativa, el comprimido se puede cubrir con un sellado y finalmente por un revestimiento de película. Como alternativa los dos comprimidos se pueden encerrar en una cápsula.

Fórmula I:

Nº Sr.	Ingredientes	Cantidad/Comprimido (mg)
	Premezcla de Fármacos	
1	Ritonavir	100,00
2	Dióxido de silicio coloidal	5,00
	Premezcla de Polímero	
3	Kollidon VA64	400,00
4	Span 20	40,00
	Mezcla	
5	Crospovidona	50,00
6	Dióxido de silicio coloidal	5,00
7	Celulosa microcristalina	50,00
	Lubricación	5,00
8	Estearil fumarato de sodio	10,00
	Total	650,00
	Capa de Darunavir	
10	Darunavir	300,00
11	Crospovidona	10,00
	Aglutinante	
12	PVP K 30	15,00
13	Agua purificada	c. s.
	Mezcla y lubricación	
14	Crospovidona	10,00
15	Óxido de hierro amarillo	0,50
16	Celulosa microcristalina	254,00
17	Dióxido de silicio coloidal	4,00
18	Estearato de magnesio	6,00
	Total	600,00
	Recubrimiento de sellado	
19	Opadry AMB OY-B-29000 translúcido	5,00
20	Agua purificada	c. s.
	Recubrimiento de película	
21	Opadry 04F 52201 Amarillo	15,00
22	Agua purificada	c. s.
	Total	1270 mg

Proceso:

(1) El Darunavir se mezcló con cantidades pre-tamizadas y pre-cribadas de crospovidona, óxido de hierro amarillo, polivinil pirrolidona K30, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y se granuló con agua purificada.

(2) El Ritonavir con una pequeña cantidad de dióxido de silicio coloidal se tamizó y mezcló junto con Kollidon VA64 y Span 20 en un mezclador.

(3) Los contenidos obtenidos en (2) se mezclaron y finalmente se sometieron a una extrusión de fusión en caliente (HME) donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión varió desde 70 a 200 °C, recogiendo la masa de fundido así obtenida sobre una cinta transportadora en la que se enfrió para formar materiales extruidos y esos materiales extruidos tras una molienda adicional se convirtieron en gránulos, lo cual se continuó por la adición de crospovidona, dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina y se lubricó adicionalmente con estearil monoestearato de sodio.

(4) Los gránulos obtenidos en (1) y (3) se comprimieron para formar un comprimido de dos capas que después se recubrió con un sellado y finalmente se recubrió con una película.

Fórmula II:

Nº Sr.	Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Parte de Darunavir		
Mezcla seca		
1.	Etanolato de Darunavir	325,00
2.	Celulosa microcristalina	145,00
3.	Crospovidona	10,0
Aglutinante		
4.	Povidona (PVP K -30)	15,00
5.	Agua purificada	c. s.
Extragranular		
6.	Celulosa microcristalina	110,00
7.	Crospovidona	10,00
Lubricación		
8.	Dióxido de silicio coloidal	4,00
9.	Estearato de magnesio	6,00
Total		625,0
Parte activa		
Parte de Ritonavir		
10.	Ritonavir	50,00
11.	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	3,45
Parte del polímero		
12.	Kollidon VA 64	246,50
13.	Aceite de ricino hidrogenado de Polioxil 40	33,35
Mezcla y lubricación		
14.	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	6,95
15.	Fosfato de calcio dibásico (Anhidro)	84,70
Total		1050,00
Película de recubrimiento		
16.	Opadry II 85G82999 Amarillo	25,00
17.	Agua purificada	c. s.
Total		1075,00

Proceso:

- 5 (1) El Etanolato de Darunavir se mezcló con cantidades pre-tamizadas y pre-cribadas de crospovidona y celulosa microcristalina y se granuló con PVP K-30 seguido por un mezclado y lubricación con crospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
- (2) El Ritonavir con una pequeña cantidad de dióxido de silicio coloidal se tamizó y mezcló con Kollidon VA 64 y aceite de ricino hidrogenado de Polioxil 40 en un mezclador.
- 10 (3) Los contenidos obtenidos en (2) se mezclaron y finalmente se sometieron a una extrusión de fusión en caliente (HME) donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión varió desde 70 a 200 °C, recogiendo la masa de fundido así obtenida sobre una cinta transportadora en la que se enfrió para formar materiales extruidos y esos materiales extruidos, tras una molienda adicional, se convirtieron en gránulos, lo cual se continuó por la adición de dióxido de silicio coloidal y fosfato de calcio dibásico anhidro.
- 15 (4) Los gránulos obtenidos en (1) y (3) se comprimieron para formar un comprimido de dos capas que después se recubrió finalmente con una película.

Debe entenderse que la fraseología y terminología usadas en el presente documento tienen fines descriptivos y no deben considerarse limitantes. Se entiende que el uso de “que incluye”, “que comprende” o “que tiene” y variaciones de los mismos en el presente documento abarcan los elementos que se enumeran a partir de entonces y sus equivalentes así como elementos adicionales.

Cabe señalar que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a “un polímero” incluye un solo polímero así como dos o más polímeros diferentes; la referencia a un “plastificante” se refiere a un único plastificante o a combinaciones de dos o más plastificantes, y similares.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una forma de dosificación unitaria sólida, que comprende:
 - (i) ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;
 - (ii) darunavir o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;
 - (iii) opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,siendo dicha composición una formulación de comprimido que comprende dicho ritonavir en una primera capa de la formulación y dicho darunavir en una segunda capa de la formulación.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un polímero insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la relación entre el peso de ritonavir o darunavir y el peso del polímero es de 1:1 a 1:6.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en la que el polímero está presente en al menos la capa que contiene el ritonavir.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el excipiente incluye un plastificante.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el darunavir está presente en una cantidad de 300 a 800 mg y/o el ritonavir está presente en una cantidad de 50 a 100 mg.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, cuando son dependientes de la reivindicación 2, en la que la capa que contiene el ritonavir se puede obtener por extrusión de fusión en caliente de dicho ritonavir con el polímero.
8. Un método para fabricar una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende extruir por fusión en caliente el ritonavir para formar un extruido, después formular el extruido para proporcionar dicha primera capa; formular dicho darunavir para proporcionar dicha segunda capa de comprimido; y combinar dicha primera y segunda capas para proporcionar una sola formulación de comprimido unitaria de múltiples capas.
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el ritonavir se mezcla con un polímero soluble en agua y/o un polímero insoluble en agua antes de la etapa de extrusión de fusión en caliente.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el darunavir se mezcla con un polímero soluble en agua y/o un polímero insoluble en agua y se extruye por un proceso de granulación de fusión en caliente, o un proceso de granulación en estado fundido.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, 9 o 10, que comprende preparar un material fundido sustancialmente homogéneo del ritonavir o darunavir y opcionalmente uno o más excipientes, extruir el material fundido y enfriar el material fundido hasta que solidifique.
12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el material fundido se forma a una temperatura de sustancialmente 50 °C a sustancialmente 200 °C.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el ritonavir, el polímero, y opcionalmente uno o más excipientes se procesan para formar una mezcla de polvo que se transfiere a través del cilindro de extrusión de la extrusora, con lo que la mezcla de polvo se funde y se forma un producto en solución fundida que se deja enfriar para formar un extruido; y preferiblemente se procesa el extruido enfriado para proporcionar una forma de dosificación farmacéutica deseada, tal como un comprimido o cápsula.
14. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 o 13, en el que la capa que contiene el darunavir se prepara por compresión directa o por granulación en húmedo.