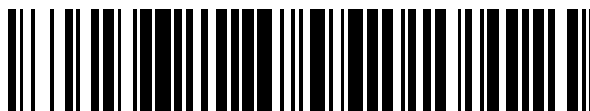


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 849**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03076054 .0**

96 Fecha de presentación: **24.05.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1332757**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2003**

54 Título: **Formulación de comprimido de efavirenz**

30 Prioridad:
27.05.1998 US 86921 P
21.07.1998 GB 9815800

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
Merck Sharp & Dohme Corp.
126 East Lincoln Avenue
Rahway NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:
Batra, Udit;
Higgins, Raymond J.;
Thompson, Karen C. y
Katdare, Ashok V.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 388 849 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

Formulación de de comprimido efavirenz

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación en comprimidos de efavirenz que contienen un 50 por ciento de fármaco y que pueden estar opcionalmente recubiertos con película. Efavirenz es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa en estudio clínico para su uso en el tratamiento de las infecciones por VIH y el SIDA. También se divulga un procedimiento para la fabricación del comprimido.

10 La síntesis de efavirenz y de inhibidores de la transcriptasa inversa estructuralmente similares se divulga en las patentes US-5.519.021, US-5.663.169, US-5.665.720 y la correspondiente solicitud de patente internacional PCT WO 95/20389, publicada el 3 de agosto de 1995. Además, la síntesis asimétrica de una benzoxazinona enantiomérica mediante una secuencia de adición altamente enantioselectiva de acetiluro y ciclización se ha descrito por Thompson, et al., Tetrahedron Letters 1995, 36, 8937-8940, así como en la publicación PCT, WO 96/37457, publicada el 28 de noviembre de 1996.

15 Además, se han presentado varias solicitudes que divulgan varios aspectos de la síntesis de (-)-6-cloro-4-ciclopropil-etinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, incluyendo: 1) un procedimiento para la preparación de un alcohol quiral, U.S.S.N. 60/035,462, presentada el 14 de enero de 1997; 2) el aditivo quiral, U.S.S.N. 60/034.926, presentada el 10 de enero de 1997; 3) la reacción de ciclización, U.S.S.N. 60/037.059, presentada el 12 de febrero de 1997 y el procedimiento de cristalización con anti-disolvente, U.S.S.N. 60/037,385 presentada el 5 de febrero de 1997 y U.S.S.N. 60/042,807 presentada el 8 de abril de 1997.

20 El documento WO-A-9951239 (Du Pont Pharmaceuticals Company) designa AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE y FI y se puede citar en los términos del Art. 54(3) CPE sólo para estos Estados. Este documento divulga comprimidos que comprenden efavirenz y más de un 10% en peso de un superdisgregante. El efavirenz utilizado en los comprimidos se obtiene mediante el procedimiento del documento US-A-5519021 que produce efavirenz cristalino.

25 El comprimido es una formulación mejorada que permite utilizar un comprimido en lugar de una cápsula. Se ha demostrado que los datos de biodisponibilidad del comprimido son comparables a los observados con la cápsula. La característica principal de la formulación es el uso de un superdisgregante y un disgregante intragranularmente para lograr una formulación bioequivalente. La forma de comprimido fue difícil de conseguir ya que efavirenz es frágil y el fármaco pierde cristalinidad al comprimirlo. Este problema se solucionó añadiendo lactosa extragranularmente.

30 La presente invención proporciona un comprimido que comprende:

efavirenz, agente de carga/disgregante, superdisgregante, aglutinante, tensioactivo, diluyente/adyuvante para la compresión que comprende lactosa, lubricante y disolvente, en el que el efavirenz es cristalino, obteniéndose dicho comprimido mediante un procedimiento de granulación en el cual el superdisgregante y el disgregante se añaden intragranularmente y la lactosa se añade extragranularmente y en el que el comprimido:

- 35
- (i) comprende desde 1 hasta 75% de efavirenz en peso de la composición total del comprimido;
 - (a) a condición de que el comprimido no comprenda más del 10% en peso del peso total del superdisgregante o
 - 40 (b) en el que el aglutinante es una hidroxipropilcelulosa o
 - (ii) contiene 600 mg de efavirenz en la composición total del comprimido.

45 La concentración de efavirenz puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 75% cambiando la concentración de los excipientes restantes. Efavirenz puede representar de aproximadamente 50% en peso de la composición total del comprimido. Además, el cambio del equipo puede dar lugar a un amplia variedad de dosis, por ej., una dosis de 20 mg en un comprimido de 40 mg, una dosis de 300 mg en un comprimido de 600 mg o una dosis de 600 mg en un comprimido de 1.200 mg, con la misma composición. La eliminación de la lactosa de la formulación da aproximadamente un 70% de fármaco en la formulación dando una dosis de 600 mg en un comprimido de 860 mg. Estas variaciones tienen un efecto muy directo. Esta formulación permitirá formular efavirenz como una dosis

50 única de 600 mg en un comprimido de 860 mg, donde una formulación en cápsula requiere la administración de al menos dos cápsulas para alcanzar la dosis de 600 mg de efavirenz.

55 La invención contempla el uso de cualquier agente de carga/adyuvante para la compresión, disgregantes, superdisgregantes, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos, recubrimientos pelliculares y disolventes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de estos componentes se presentan a continuación y se describen más detalladamente en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, Ed. A. Wade and P.J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, London, England.

- Las concentraciones de aglutinantes y adyuvantes para la compresión pueden variar entre aproximadamente 5% a aproximadamente 80% para completar la cantidad de fármaco. Ejemplos de agentes de relleno/adyuvantes para la compresión incluyen: lactosa, carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcares comprimibles, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico, caolín, carbonato magnésico, óxido magnésico, maltodextrina, manitol, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado y sacarosa.
- 5 Ejemplos de disgregantes incluyen: ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato sódico y almidón.
- Ejemplos de agentes de relleno (también referidos como diluyente) incluyen: carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcares comprimibles, azúcar en polvo, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico dibásico dihidratado, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), caolín, lactosa, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro potásico, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco y fosfato cálcico tribásico.
- 10 La concentración de superdisgregante puede variar entre aproximadamente 1% a aproximadamente 20% para completar la cantidad de fármaco y obtener una disolución razonable. Ejemplos de superdisgregantes incluyen los disgregantes citados anteriormente, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, povidona, goma guar, polacrilina potásica y almidón pregelatinizado.
- 15 La concentración de aglutinante puede variar entre 1 y 10% para completar la cantidad de fármaco. Ejemplos de aglutinantes incluyen: goma de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato sódico, almidón y zeína.
- 20 Ejemplos de tensioactivos comprenden tensioactivos aniónicos y catiónicos, tales como laurilsulfato sódico, docusato sódico (dioctil sulfosuccinato, sal sódica), cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y cetrimida (bromuro de alquiltrimetilamonio, fundamentalmente alquilo C₁₄).
- 25 Ejemplos de lubricantes incluyen: estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato magnésico, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.
- 30 Ejemplos de disolvente comprenden: agua, etanol o mezclas.
- El comprimido puede ser también un comprimido recubierto. La concentración de la cobertura pelicular puede variar hasta aproximadamente 10% para completar la cantidad de fármaco y preferiblemente aproximadamente de 3,1% a aproximadamente 3,3%. Las suspensiones del recubrimiento pelicular incluyen combinaciones de uno, dos o tres de los siguientes componentes: carboximetilcelulosa sódica, cera carnauba, ftalato acetato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar en polvo, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, Opadry y Opadry II, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, shellac, sacarosa, talco, dióxido de titanio y zeína.
- 35 El agente de carga/disgregante preferido es la celulosa microcristalina. El superdisgregante preferido es la croscarmelosa sódica. El aglutinante preferido es la hidroxipropilcelulosa. Un tensioactivo preferido es el laurilsulfato sódico. El diluyente/adyuvante para la compresión es la lactosa hidratada secada por pulverización. El lubricante preferido es el estearato de magnesio. El disolvente preferido para formular este comprimido es el agua. La cobertura pelicular preferida comprende: hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa y dióxido de titanio.
- 40

El comprimido recubierto de 300 mg de efavirenz contiene:

Componente	Cantidad por comprimido	Porcentaje p/p
Núcleo del comprimido:		
efavirenz	300 mg	50
celulosa microcristalina NF	120 mg	20
hidroxipropilcelulosa LF NF	19,2 mg	3,2
croscarmelosa sódica	30 mg	5
laurilsulfato sódico	6 mg	1
lactosa hidratada secada por pulverización (EG)	118,8 mg	19,8
estearato de magnesio (EG)	6 mg	1

(continuación)

Componente	Cantidad por comprimido	Porcentaje p/p
Material de recubrimiento pelicular por comprimido:	3,1% en peso	
hidroxipropilcelulosa LF NF	8,05 mg	1,4
hidroxipropilmetilcelulosa USP 6CPS	8,05 mg	1,4
dióxido de titanio USP	3,1 mg	0,3
Peso del comprimido:	619,2mg	

Un procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene 50% de fármaco que comprende los siguientes etapas:

- 5 (a) mezclar efavirenz cristalino con un agente de carga/disgregante, superdisgregante, aglutinante y tensioactivo;
- (b) añadir al menos 1,1% en peso de agua por peso de efavirenz para granular en húmedo la mezcla combinada con el fin de aglomerar la muestra;
- (c) secar la mezcla granulada hasta un contenido de humedad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10%;
- 10 (d) moler la mezcla desecada para granular hasta un tamaño uniforme;
- (e) mezclar la mezcla molturada con un agente de carga/adyuvante para compresión que comprende lactosa;
- (f) lubricar la mezcla combinada con un lubricante y
- (g) comprimir la mezcla lubricada para obtener un comprimido de la forma deseada.

15 El procedimiento mencionado anteriormente que comprende el paso adicional del recubrimiento con película del comprimido con una suspensión de recubrimiento pelicular para producir el comprimido recubierto con película deseado.

El procedimiento mencionado anteriormente en el que la mezcla granulada se seca hasta un contenido de humedad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%.

20 Un procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene 50% de fármaco que comprende las siguientes etapas:

- (a) mezclar efavirenz cristalino con celulosa microcristalina, laurilsulfato sódico, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa sódica;
- (b) añadir al menos 1,1% en peso de agua por peso de efavirenz para granular en húmedo la mezcla combinada durante aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 8 minutos con el fin de aglomerar la muestra
- 25 (c) secar la mezcla granulada hasta un contenido de humedad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%;
- (d) moler la mezcla desecada para granular hasta un tamaño de aproximadamente 250 µm hasta aproximadamente 75 µm;
- 30 (e) combinar la mezcla molturada con lactosa;
- (f) lubricar la mezcla combinada con estearato magnésico;
- (g) comprimir la mezcla lubricada para obtener un comprimido de la forma deseada y
- (h) recubrir con película el comprimido con una suspensión de recubrimiento pelicular de aproximadamente 3,1% hasta aproximadamente 8,8% del peso de comprimido.

35 El procedimiento mencionado anteriormente en el que la mezcla combinada se granula en húmedo durante aproximadamente 6 minutos.

El procedimiento mencionado anteriormente en el que la suspensión de recubrimiento pelicular comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio.

40 La granulación en húmedo se puede realizar utilizando mezcladores granuladores, tales como un mezclador granulador de alta cizalladura Fielder de 10 l, un granulador de tambor o bandeja y un granulador de lecho fluido. La granulación también se puede llevar a cabo utilizando mediante granulación en seco (sin agua) utilizando un proceso de compactación con rodillo.

La etapa de secado se puede realizar utilizando un secador de lecho fluido Glatt WST-15 o un secador de bandeja.

La etapa de molienda se puede realizar utilizando molinos, tales como un molino Cornil o Fitz.

45 Las etapas de lubricación y mezclado se pueden realizar en un mezclador en forma de V o en un mezclador de cinta.

La etapa de compresión para formar el comprimido se puede hacer mediante diversos tipos de prensa, incluyendo

una prensa beta, una prensa F de una estación, una Korsch de 6 estaciones, etc.

El recubrimiento pelicular se puede realizar en un recubridor de columna Glatt, un recubridor Hi-coater más pequeño (bandeja de 23 cm – 30 cm), etc.

5 La formulación también es bioequivalente a una cápsula de una dosis menor (200 mg) y más biodisponible que otras composiciones en forma de comprimido. Las ventajas respecto a la cápsula incluyen unos etapas de procesamiento y separación robustos, un tamaño menor con una dosis más grande y la preferencia del mercado. La composición en forma de comprimido también resuelve la pérdida esperada de cristalinidad de efavirenz añadiendo la lactosa extragranularmente y manteniendo el perfil de disolución.

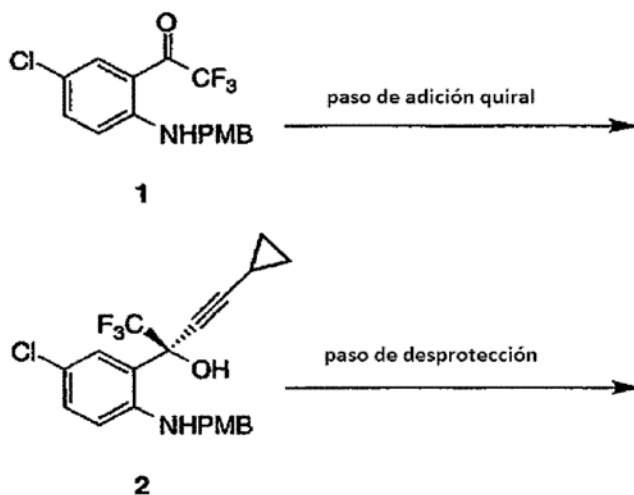
10 El aumento de la carga de fármaco frecuentemente compromete el perfil de disolución del fármaco. Este inconveniente se solventó incluyendo el superdisgregante intragranularmente y el disgregante intragranularmente. La lactosa se añadió extragranularmente para mantener la cristalinidad de efavirenz.

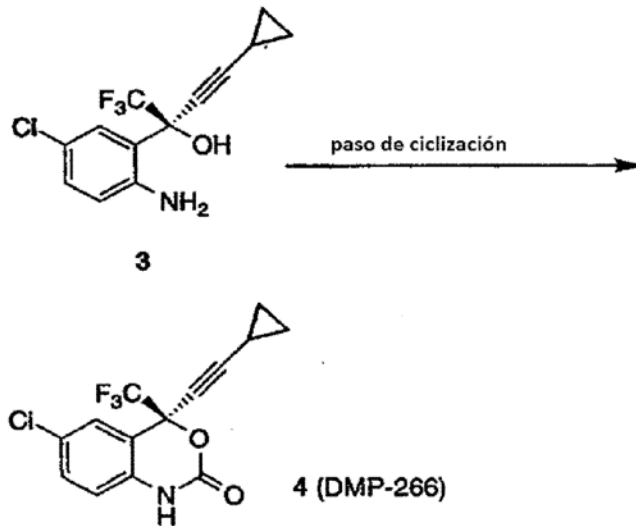
15 Se determinó que esta formulación era equivalente a la de la formulación en cápsula que se usa en los ensayos clínicos. Se ha utilizado el procedimiento de granulación en húmedo para optimizar la formulación, de forma que tiene lugar aproximadamente una disolución del 80% del fármaco en 10 minutos utilizando una solución de dodecil sulfato sódico (SDS) al 1%, agitando con una velocidad de las palas de 50 rpm.

Preparación de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (actualmente designado por su nombre genérico efavirenz o nombre de código DMP-266).

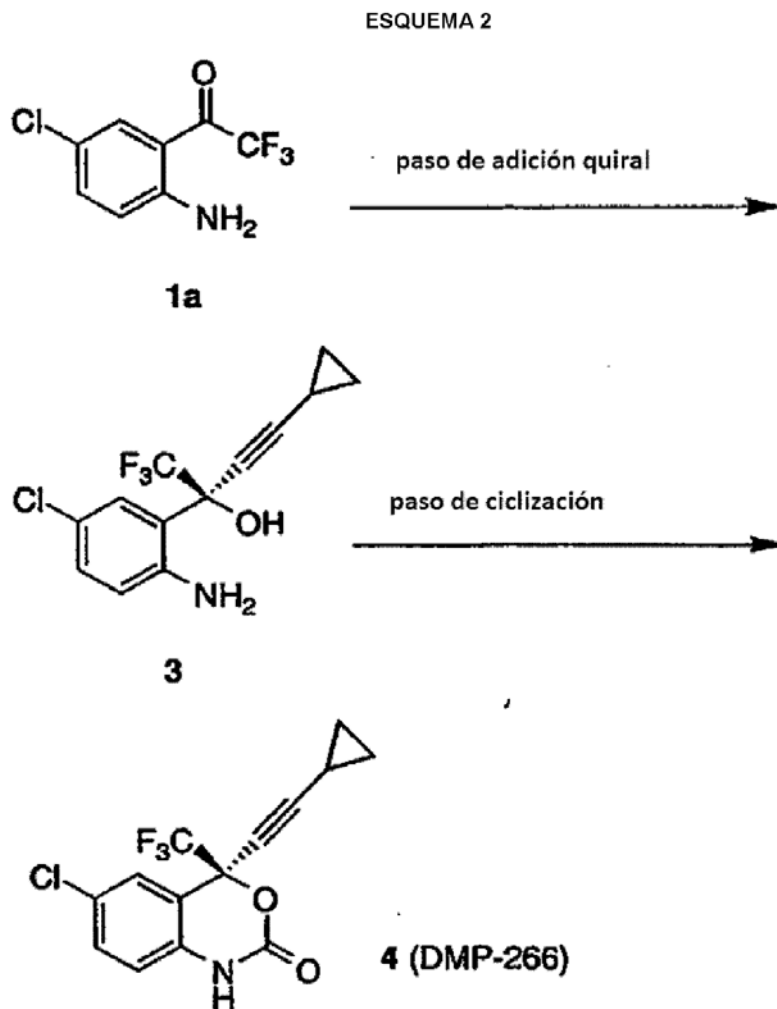
20 El Esquema 1 muestra las etapas de la síntesis de (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (efavirenz). El paso de adición quiral permite la adición enantioselectiva del ciclopropilacetiluro de la trifluorometilcetona de **1**. El aminoalcohol protegido con p-metoxibencilo (PMB), **2**, producido se desprotege a continuación para dar el aminoalcohol, **3**. El aminoalcohol se cicla a continuación usando un cloroformiato y una base para dar efavirenz.

ESQUEMA 1





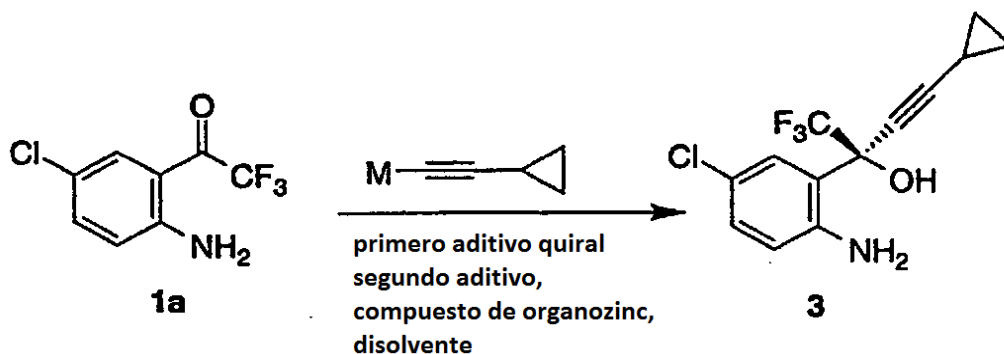
El Esquema 2 muestra la preparación de efavirenz utilizando un procedimiento alternativo que es una reacción de adición quiral. La nueva reacción de adición quiral permite la eliminación de la secuencia de protección-desprotección mostrada en el Esquema 1.



5 El Esquema 3 describe el procedimiento para la síntesis del intermedio quiral usado en la preparación de efavirenz. Se ha demostrado que esta reacción transcurre utilizando aproximadamente 1,2 equivalentes de ciclopropilacetileno

y aditivo quiral, una cantidad mucho menor que la utilizada con los procedimientos anteriores. Se han probado numerosos aditivos quirales y se han obtenido altos rendimientos con un ligando quiral comercial, tal como N-metil-efedrina y N-pirrolidinil-norefinedrina.

ESQUEMA 3



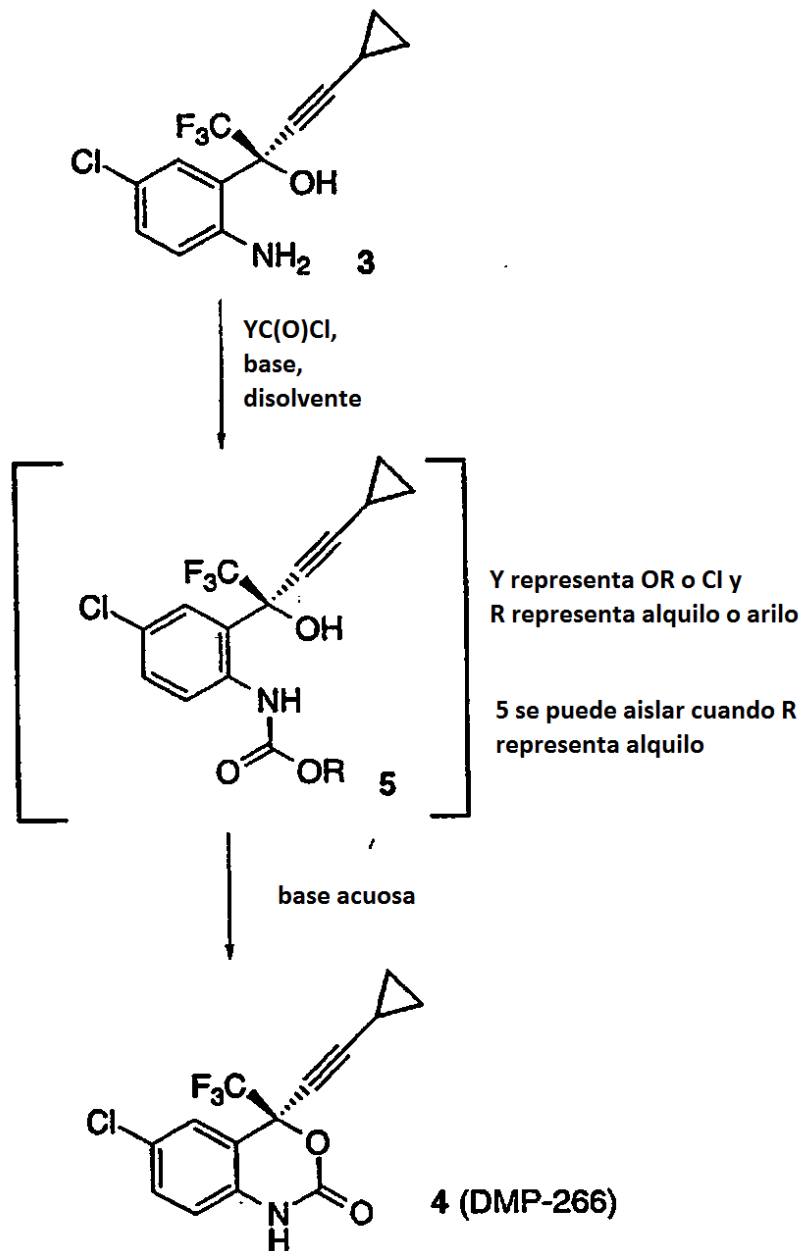
5

La ciclización del aminoalcohol, **3** para producir la 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, **4** se muestra en el Esquema 4 siguiente. La reacción se puede llevar a cabo como un procedimiento de un paso o, bien, alternativamente como un procedimiento de dos etapas con el posible aislamiento del intermedio carbamato, **5** dependiendo del cloroformiato utilizado. Se ha demostrado que los cloroformiatos de arilo forman carbamatos menos estables, de forma que cuando se tratan con una base acuosa ciclizan el producto, en un procedimiento de un paso. El cloroformiato de alquilo, alternativamente, proporciona un carbamato de alquilo, un intermedio clave capaz de ser aislado y purificado antes de llevar a cabo el paso de ciclización. Basándose en la estabilidad de los carbamatos de alquilo, se ha desarrollado un procedimiento de dos etapas viable para la preparación de efavirenz que comprende la formación del intermedio carbamato de alquilo, **5** seguido de la ciclización del carbamato para dar el producto deseado, **4**. Además, se ha demostrado que también se puede utilizar fosgeno.

10

15

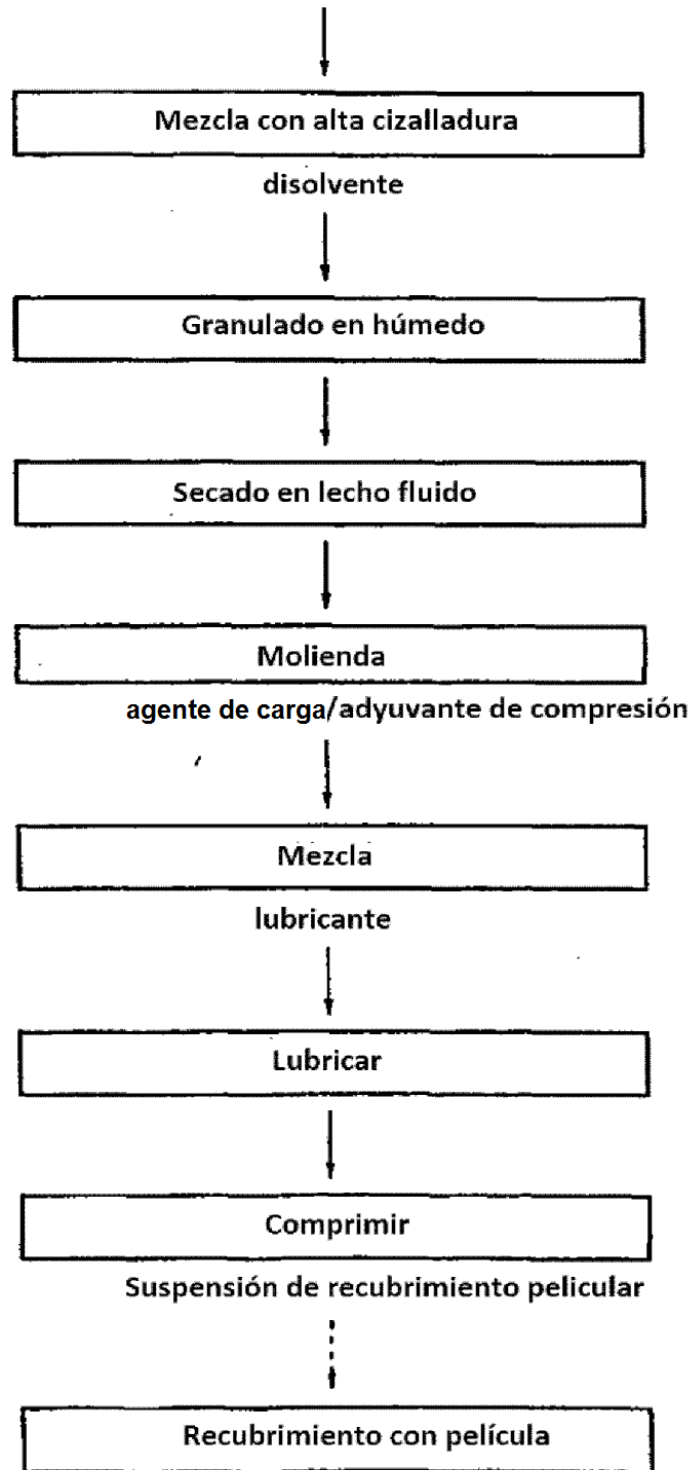
ESQUEMA 4



El comprimido se formula siguiendo la secuencia de etapas mostrados en el Esquema 5.

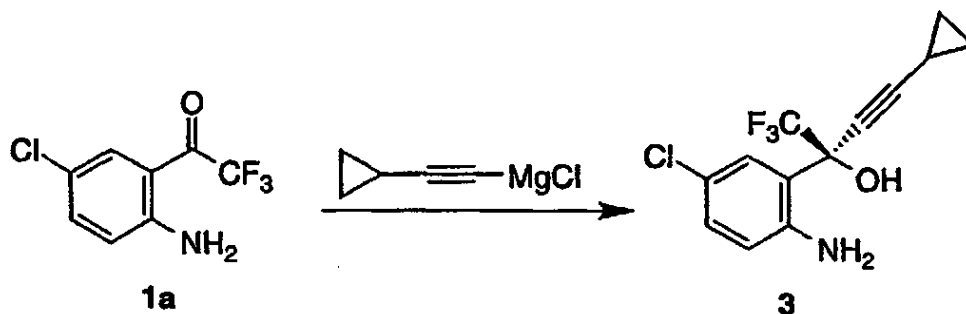
ESQUEMA 5

efavirenz, agente de carga/disgregante, superdisgregante, aglutinante, tensioactivo



Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la presente invención. Estos ejemplos se presentan para ilustrar la invención y no pretenden ser considerados como limitativos del ámbito de la invención.

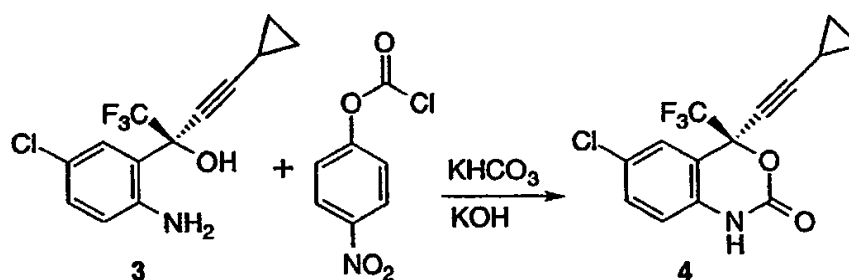
Ejemplo 1



Material	Cantidad	Mol	PM
Cetona 1a	1,00 kg g	4,47	223,58
(1R, 2S)-N-pirrolidinil norefedrina	1,35 kg	6,58	205,30
Ciclopropilacetileno	361,9 g	5,47	66,10
n-BuMgCl (2,0 M en THF)	2,68 l	5,37	
2,2,2-trifluoroetanol (99%)	429,5 g	4,29	100,04
ZnEt ₂ (0,892 M en hexano)	6,02 l	5,37	
THF	9,36 l		
K ₂ CO ₃ al 30%	550 ml		
ácido cítrico al 30%	2,0 l		
Tolueno (para cristalización, 2 ml/g de 4)	2,6 l		
Heptano (para cristalización, 4 ml/g de 4)	5,2 l		

5 A una solución de trifluoroetanol y (1R, 2S)-N-pirrolidinil norefedrina en THF (9 l) en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de dietilzinc en hexano a 0°C a una velocidad lo suficientemente lenta como para mantener la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 – 1 h. En otro matraz seco se preparó una solución de acetiluro de ciclopropil cloromagnesio como se describe a continuación: A acetiluro de ciclopropilo puro a 0°C se añadió una solución de cloruro de n-butilmagnesio a una velocidad lo suficientemente lenta como para mantener la temperatura \geq 30°C. La solución se agitó a 0°C durante ~ 40 min y se transfirió al reactivo de zinc a través de una cánula con lavado con 0,36 l de THF. La mezcla se enfrió hasta -10°C y se añadió la cetoanilida **1a**. La mezcla se agitó a -2 a -8°C durante 35 h, se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y se neutralizó con carbonato potásico al 30% durante 1,5 h. La mezcla se agitó durante 4 h y el sólido se extrajo por filtración y se lavó con THF (2 volúmenes del residuo). El sólido húmedo seguía conteniendo ~18% en peso de pirrolidinil norefedrina y se reservó para su estudio posterior. El filtrado y el lavado se combinaron y se trataron con ácido cítrico al 30%. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (1,5 l). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 2,5 l de tolueno y se reservaron para la recuperación de la norepinefrina. El extracto de tolueno se combinó con la solución orgánica y se concentró hasta ~ 2,5 l. El tolueno se añadió de forma continua y se destiló hasta que el THF ya no era detectable mediante CG. El volumen final se fijó en 3,9 l. Se añadió heptano (5,2 l) durante una hora. La suspensión se enfrió hasta 0°C, se dejó en reposo durante 1 h y se filtró. El sólido se filtró con heptano (2 volúmenes del residuo) y se secó para dar 1.234 Kg (95,2% rendimiento) del aminoalcohol **3** como un cristal blanco. El material es 99,8 A% puro y tiene un 99,3% ee.

Ejemplo 2

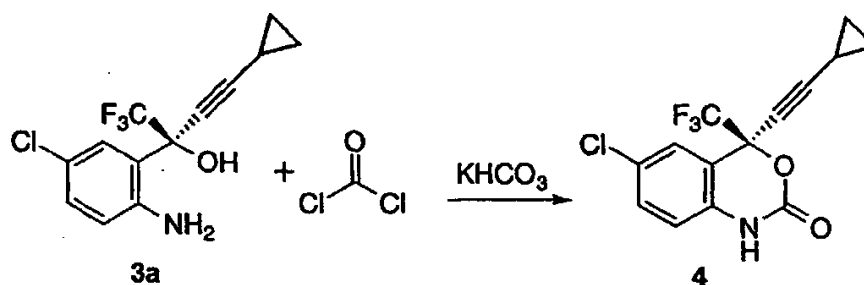


	PF	g	ml	mmol	equiv
aminoalcohol 8	289	100		346	1
cloroformiato de 4-nitrofenilo	201,6	73,2		363	1,05
KHCO ₃	100	45		450	1,3
2NKOH	56		346	692	2,0
H ₂ O			654		
MTBE			500		

5 A un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, línea de nitrógeno y termoacoplador, se añadió el aminoalcohol **3**, MTBE (500 ml) y KHCO₃ acuoso (45 g en 654 ml de H₂O). Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo sólido en 4 veces, a 25°C. Durante la adición, se controló el pH de solución. El pH se mantuvo entre 8,5 y 4 durante la reacción y al final fue de 8,0. La mezcla se agitó a 20-25°C durante dos horas. Se añadió KOH acuoso (2 N) durante 20 minutos, hasta que se alcanzó el pH de la capa acuosa 11,0.

Las capas se separaron y se añadió 500 ml a la capa de MTBE. Se añadió ácido acético 0,1N hasta que el pH era de 6-7. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml). En este punto, la mezcla de disolvente se cambió por EtOH/IPA y cristalizó como se describe en los EJEMPLOS 5 y 6.

Ejemplo 3



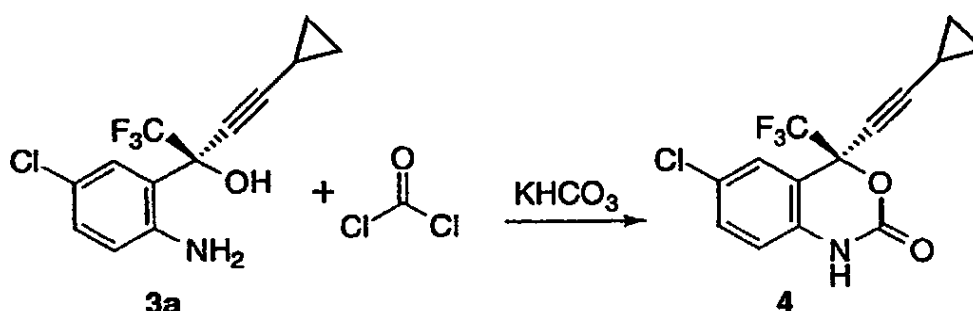
10

	PF	g	ml	mmol	equiv
aminoalcohol 3a	289	100		346	1
fosgeno (20% en peso en tolueno)	99	41	216	415	1,2
KHCO ₃	100	86,5		865	2,5
H ₂ O			500		
Tolueno			500		

A un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, una línea de nitrógeno y un termopar, se añadió el aminoalcohol sólido **3a**, tolueno (500 ml) y KHCO₃ acuoso (86,5 g en 500 ml de H₂O). Se añadió una solución de fosgeno a 25°C y la mezcla se agitó a 20-25°C durante dos horas.

15 Las capas orgánicas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml). En este punto, la mezcla de disolvente se cambió por EtOH/IPA y cristalizó como se describe en los EJEMPLOS 5 y 6.

Ejemplo 4



	PF	g	ml	mmol	equiv
aminoalcohol 3a	289	100		346	1
fosgeno (gas)	99				
KHCO ₃	100	86,5		865	2,5
H ₂ O			500		
MTBE			500		

A un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, una línea de nitrógeno y un termopar, se añadió el aminoalcohol sólido **3a**, MTBE (500 ml) y KHCO₃ acuoso (86,5 g en 500 ml de H₂O). Se hizo pasar lentamente gas fosgeno a través de la solución a 25°C hasta que se completó la reacción.

- 5 Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml). En este punto, la mezcla de disolvente se cambió por EtOH/IPA y cristalizó como se describe en los EJEMPLOS 5 y 6.

Ejemplo 5

Cristalización de efavirenz en 2-Propanol al 30% en agua usando una relación de 15 ml de disolvente por gramo de efavirenz utilizando la adición controlada de antidisolvente en una escala de 400 g.

- 10 Se disolvieron 400 g de material de partida de efavirenz en 1,8 l de 2-propanol. La solución se filtró para eliminar el material extraño. Se añadieron 1,95 l de agua desionizada (DI) a la solución durante 30 a 60 minutos. La solución se sembró con 10 g a 20 g de efavirenz (residuo húmedo Form II). El lecho de siembra se dejó reposar durante 1 hora. Para mezclar la suspensión se prefiere el uso de agitadores Intermig. Si es preciso (debido a la presencia de cristales extremadamente grandes o si la suspensión es muy espesa), la suspensión se moltura en húmedo durante 15 a 60 segundos. Se añadieron 2,25 l de agua DI a la suspensión durante 4 a 6 horas. Si es preciso (debido a la presencia de cristales extremadamente grandes o si la suspensión es muy espesa), la suspensión se moltura en húmedo durante 15 a 60 segundos durante la adición. La suspensión se dejó reposar durante 2 a 16 horas hasta que la concentración del producto en el sobrenadante se mantuvo constante. La suspensión se filtró para aislar un residuo húmedo cristalino. El residuo húmedo se lavó con 1 a 2 volúmenes de lecho de 2-propanol al 30% en agua y después dos veces con 1 volumen de lecho de DI cada uno. El residuo húmedo se secó en vacío a 50°C.

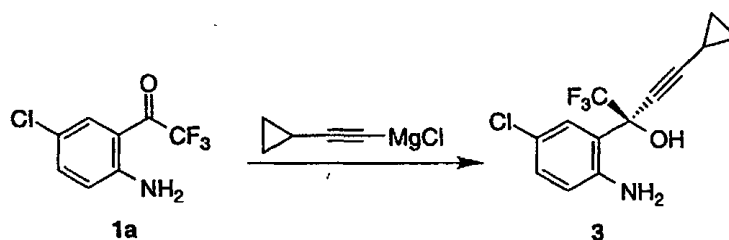
Ejemplo 6

Cristalización de efavirenz en 2-Propanol al 30% en agua usando una relación de 15 ml de disolvente por gramo de efavirenz utilizando un proceso semicontinuo en una escala de 400 g.

- 25 Se disolvieron 400 g de material de partida de efavirenz en 1,8 l de 2-propanol. Se produjo una suspensión irregular mezclando 20 g de efavirenz Form II en 0,3 l de 2-propanol al 30% (v/v) en agua o conservando parte de una suspensión de una cristalización previa en el cristalizador. El lote disuelto y 4,2 l de agua DI se añadieron simultáneamente a la suspensión irregular a velocidades constantes durante 6 horas para mantener una composición de disolvente constante en el cristalizador. Se prefiere el uso de agitadores Intermig durante la cristalización. Durante esta adición, la suspensión se moltura en húmedo cuando los cristales adquieren un tamaño excesivamente grande o la suspensión se vuelve demasiado espesa. La suspensión se dejó en reposo durante 2 a 16 horas hasta que la concentración del producto en el sobrenadante se mantenía constante. La suspensión se filtró para aislar un residuo húmedo cristalino. El residuo húmedo se lavó con 1 a 2 volúmenes de lecho de 2-propanol al 30% en agua y después dos veces con 1 volumen de lecho de DI cada uno. El residuo húmedo se secó en vacío a 50°C.

Ejemplo 7

- 35 Preparación del aminoalcohol **3** y aumento del ee – Procedimiento directo



Materiales	Cantidad	Mol	PM
Cetona 1	1,00 kg	4,47	223,58
(1R, 2S)-N-Pirrolidinil norefedrina	1,35 kg	6,58	205,30
Ciclopropil acetileno	361,9 g	5,47	66,10
n-BuMgCl (2,0 M en THF)	2,68 l	5,37	
Trifluoroetanol (99%)	429,5 g	4,29	100,04
ZnEt ₂ (0,892 M en hexano)	6,02 l	5,37	
THF	9,36 l		
K ₂ CO ₃ al 30%	1,2 l		
Ácido cítrico 1M	3,5 l		
Heptano	12 l		
Acetato de isopropilo (IPAc)	40 l		
HCl 12N	405 ml	4,88	
terc-Butil-metil-éter (MTBE)	6 l		
Tolueno	6,25 l		
Na ₂ CO ₃	1,2 kg	11,25	

5 Se añadió una solución de dietil zinc a una solución de trifluoroetanol (429,5 g, 4,29 mol) y (1R, 2S)-N-pirrolidinil norefedrina (1,35 kg, 6,58 mol) en THF (9 l), bajo atmósfera de nitrógeno, a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. En otro matraz seco se preparó una solución de acetiluro de ciclopropil cloromagnesio como se indica a continuación. A una solución de cloruro de n-butilmagnesio en THF (2 M, 2,68 l, 5,37 mol) se añadió ciclopropilacetileno puro a 0°C manteniendo la temperatura $\geq 25^{\circ}\text{C}$. La solución se agitó a 0°C durante 1 ~ 2 h. La solución de acetiluro de ciclopropil cloromagnesio se calentó a continuación hasta temperatura ambiente y se transfirió al reactivo de zinc a través de una cánula durante 5 min seguido de lavado del vaso con 0,36 l de THF. La mezcla resultante se dejó reposar a - 30°C durante 0,5 h y después se enfrió hasta 20°C. La cetanoilina **1** (1,00 kg, 4,47 mol) se añadió de una vez como un sólido y la mezcla resultante se agitó a 20-28°C durante 3 h.

10 La reacción se neutralizó con carbonato potásico ac. al 30% (1,2 l) y se dejó reposar durante 1 h. El residuo sólido se filtró y el residuo restante se lavó con THF (3 volúmenes del residuo). El filtrado y el lavado se combinaron y el disolvente se cambió por IPAc.

15 Se lavó la solución de IPAc del producto **3** y pirrolidinil norefedrina con ácido cítrico (3,5 l) y con agua (1,5 l). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con IPAc (2 l) y se reservaron para recuperar la norefedrina. A las capas orgánicas combinadas se añadió HCl 12N (405 ml, 4,88 mol), para formar una suspensión fina del aminoalcohol-sal HCl. La mezcla se dejó reposar durante 30 min a 25°C y después se secó azeotrópicamente.

La suspensión se dejó en reposo a 25°C durante 30 min y se filtró. El residuo se lavó con 2,5 l de IPAc y se secó a 25°C en vacío/atmósfera de nitrógeno durante 24 h para dar 1,76 kg de la sal HCl húmeda.

20 La sal se disolvió en una mezcla de MTBE (6 l) y Na₂CO₃ ac. (1,18 kg en 6,25 l de agua). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 1,25 l de agua. Para la capa orgánica se cambió el disolvente por tolueno.

Se añadió heptano (5 l) durante 1 h a 25°C . La suspensión se enfrió hasta 0°C, se dejó reposar durante 1 h y se filtró. El sólido se lavó con heptano (2 volúmenes de residuo) y se secó para dar 1,166 kg (90% rendimiento total) del aminoalcohol **3** como un sólido cristalino blanco.

25 Recuperación de norefedrina

La solución acuosa se alcalinizó hasta pH13 utilizando NaOH ac. al 50% y se extrajo con heptano (2 l). La solución de heptano se lavó con agua (1 l) y se concentró para eliminar el IPAc residual y el agua. El volumen final se ajustó hasta aproximadamente 3 l. La solución de heptano se enfrió hasta -20°C, se dejó en reposo durante 2 h y se filtró. El sólido se lavó con heptano frío (1 volumen de residuo) y se secó para dar 1,269 kg de sólido (recuperación 94%).

30 **Ejemplo 8**

Comprimido con 50% de fármaco efavirenz

Componente	Cant por lote
Núcleo del comprimido:	
efavirenz	950 g
celulosa microcristalina NF	380 g
hidroxipropilcelulosa LF NF	60,8 g
croscarmelosa sódica	95 g
laurilsulfato sódico	19 g
lactosa hidratada secada por pulverización (EG)*	19,8% p/p
estearato de magnesio (EG)*	1% p/p
agua	1,045 l
Material de recubrimiento pelicular por comprimido:	
hidroxipropilcelulosa LF NF	8,54 mg (2,5%)
hidroxipropilmetilcelulosa USP 6CPS	8,54 mg (2,5%)
dióxido de titanio USP	3,42 mg (1%)
agua	(94%)
* EG = extragranular	

5 Efavirenz (950 g) se mezcló con celulosa microcristalina (380 g), laurilsulfato sódico (19 g), hidroxipropilcelulosa (60,8 g) y croscarmelosa sódica (95 g) en un mezclador granulador de alta cizalladura Fielder de 10 l durante cuatro minutos. Se añadió al menos aproximadamente 1,1% en peso de agua por peso de efavirenz (1,045 l) para granular en húmedo la mezcla combinada durante aproximadamente 6 minutos a aproximadamente 8 minutos para aglomerar la mezcla utilizando una boquilla pulverizadora adecuada. La mezcla granulada se secó hasta un contenido de humedad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en un secador de lecho fluido Glatt WST-15. La mezcla desecada se molturó utilizando un tamiz redondo de 40G en un Comil. La mezcla molturada se mezcló en un mezclador en forma de V con lactosa durante 4 minutos (la cantidad calculada es la cantidad necesaria para que la composición final contenga 19,8% de lactosa en peso). La mezcla combinada se lubricó con estearato de magnesio (la cantidad calculada es la cantidad necesaria para que la composición final contenga 1% de estearato de magnesio en peso) en el mezclador en forma de V durante 3 minutos. La mezcla lubricada se comprimió utilizando una prensa beta para dar un comprimido con la forma deseada. Los comprimidos se recubrieron con película con una suspensión de recubrimiento acuoso que contiene 2,5% de hidroxipropilcelulosa (HPC), 2,5% de hidroximetilcelulosa (HPMC) y 1% de dióxido de titanio (TiO₂) y 94% de agua en porcentaje en peso en un recubridor de bandeja O'Hara de unos 50 cm hasta un peso de recubrimiento de aproximadamente 3,3% por comprimido. Obsérvese que el recubrimiento es la forma desecada de la suspensión.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende:
- 5 efavirenz, agente de carga/disgregante, superdisgregante, aglutinante, tensioactivo, diluyente/adyuvante para la compresión que comprende lactosa, lubricante y disolvente, en el que el efavirenz es cristalino, obteniéndose dicho comprimido mediante un procedimiento de granulación en el cual el superdisgregante y el disgregante se añaden intragranularmente y la lactosa se añade extragranularmente y en el que el comprimido:
- (i) comprende desde 1 hasta 75% de efavirenz en peso de la composición total del comprimido;
- 10 (a) a condición de que el comprimido no comprenda más del 10% en peso del peso total del superdisgregante o
(b) en el que el aglutinante es una hidroxipropilcelulosa o
- (ii) contiene 600 mg de efavirenz en la composición total del comprimido
- 15 2. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido está recubierto con película incluyendo combinaciones de uno, dos o tres de los siguientes: carboximetilcelulosa sódica, cera carnauba, acetato ftalato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar en polvo, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, Opadry y Opadry II, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, shellac, sacarosa, talco, dióxido de titanio y zeína.
- 20 3. Un comprimido, como el descrito en la reivindicación 2, en el que el recubrimiento pelicular comprende: hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio.
4. Un comprimido, como el definido en la reivindicación 2 ó 3, en donde la concentración del recubrimiento pelicular es de hasta el 10% de la cantidad de fármaco.
5. Un comprimido, como el definido en la reivindicación 4, en donde la concentración del recubrimiento pelicular es de 3,1% a 3,3% de la cantidad de fármaco.
- 25 6. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- en el que el aglutinante comprende: goma de acacia, ácido algínico, carbómero, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato sódico, almidón o zeína
- 30 7. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- en el que el agente de carga comprende: lactosa, carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcares comprimibles, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico, caolín, carbonato magnésico, óxido magnésico, maltodextrina, manitol, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado o sacarosa.
- 35 8. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- en el que el disgregante comprende: ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato sódico p almidón.
9. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- 40 en el que el superdisgregante comprende: carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, povidona, goma guar, polacrilina potásica y almidón pregelatinizado.
10. El comprimido, como se define en la reivindicación 6, en el que el disgregante es celulosa microcristalina.
11. El comprimido, como se define en la reivindicación 6 ó 7, en el que el superdisgregante es croscarmelosa sódica.
12. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- 45 en el que el tensioactivo comprende: laurilsulfato sódico, docusato sódico, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio o cetrimida.
13. El comprimido, como se define en la reivindicación 12, en el que el tensioactivo es laurilsulfato sódico.
14. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
- 50 en el que el diluyente/adyuvante para la compresión comprende además: carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcares compresibles, azúcar en polvo, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico dibásico dihidratado,

palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), caolín, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos, cloruro potásico, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco o fosfato cálcico tribásico.

- 5 15. El comprimido, como se define en la reivindicación 14, en el que el diluyente/adyuvante para la compresión es lactosa hidrogenada secada por pulverización.
- 10 16. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el lubricante comprende: estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato magnésico, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, talco o estearato de zinc.
17. El comprimido, como se define en la reivindicación 16, en el que el lubricante es estearato de magnesio.
18. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente comprende: agua, etanol o mezclas de los mismos.
19. El comprimido, como se define en la reivindicación 18, en el que el disolvente es agua.
- 15 20. El comprimido, como se define en la reivindicación 1, que comprende efavirenz, celulosa microcristalina NF, hidroxipropilcelulosa LF NF, croscarmelosa sódica, laurilsulfato sódico, lactosa hidrogenada secada por pulverización (EG) y estearato de magnesio (EG).
21. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, el cual se prepara mediante un procedimiento de granulación en húmedo.
- 20 22. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 20, el cual se prepara mediante un procedimiento de granulación en húmedo en el cual el efavirenz, agente de carga/disgregante, superdisgregante, aglutinante y tensioactivo se añaden intragranularmente y el diluyente/adyuvante para la compresión y un lubricante se añaden extragranularmente.
- 25 23. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que efavirenz es aproximadamente 50% en peso de la composición del comprimido.
24. El comprimido, como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, pero no en la reivindicación 1 (ii), el cual comprende 300 mg de efavirenz.
- 30 25. El comprimido, como se define en la reivindicación 24, que contiene aproximadamente 300 mg de efavirenz, aproximadamente 120 mg de celulosa microcristalina NF, aproximadamente 19,2 mg de hidroxipropilcelulosa LF NF, aproximadamente 30 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 6 mg de laurilsulfato sódico, aproximadamente 118,8 mg de lactosa hidrogenada secada por pulverización (EG) y aproximadamente 6 mg de estearato de magnesio (EG).
26. Un procedimiento de preparación de un comprimido que contiene 50% de fármaco que comprende los siguientes etapas:
- 35 (a) mezclar efavirenz cristalino con un agente de carga/disgregante, superdisgregante, aglutinante y tensioactivo;
- (b) añadir al menos 1,1% en peso de agua por peso de efavirenz para granular en húmedo la mezcla combinada con el fin de aglomerar la muestra;
- 40 (c) secar la mezcla granulada hasta un contenido de humedad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10%;
- (d) moler la mezcla desecada para granular hasta un tamaño uniforme;
- (e) mezclar la mezcla molturada con un agente de carga/adyuvante para compresión que comprende lactosa;
- (f) lubricar la mezcla combinada con un lubricante y
- (g) comprimir la mezcla lubricada para obtener un comprimido de la forma deseada.
- 45 27. El procedimiento definido en la reivindicación 26 que comprende la etapa adicional de recubrimiento pelicular del comprimido con una suspensión de recubrimiento pelicular para producir el comprimido recubierto con película deseado.
28. El procedimiento definido en la reivindicación 26 ó 27, en el que la mezcla granulada se seca hasta un contenido de humedad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%.
- 50 29. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 26, 27 ó 28 que comprende además
- (h) recubrir con película el comprimido con una suspensión de recubrimiento pelicular desde aproximadamente 3,1% hasta aproximadamente 8,8% en peso del comprimido.

30. El procedimiento definido en la reivindicación 29, en el que la mezcla combinada se granula en húmedo durante aproximadamente 6 minutos.
31. El procedimiento definido en la reivindicación 29 ó 30, en el que la suspensión de recubrimiento pelicular comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio.
- 5 32. El procedimiento definido en la reivindicación 29, 30 ó 31, en el que el comprimido se recubre con película con la suspensión de recubrimiento pelicular desde aproximadamente 3,1% hasta aproximadamente 3,3% en peso del peso del comprimido.