

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 415**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2010 E 10700233 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2389164**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco inhibidor de la polimerasa del VHC**

30 Prioridad:

21.01.2009 US 145999 P

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

27.10.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHATTERJI, ASHISH;
DESAI, DIPEN;
SANDHU, HARPREET K. y
SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 513 415 T3

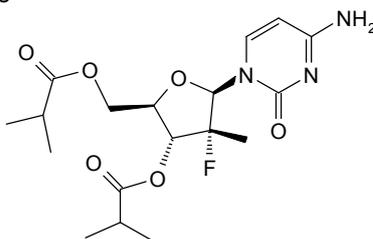
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco inhibidor de la polimerasa del VHC

5 La presente invención proporciona nuevas formulaciones de (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico e hidroxipropilcelulosa que proporcionan una elevada densidad aparente y un tamaño de gránulo reducido más adecuados para una compresión y flujo mejorados y para perfiles de disolución rápida.

10 El (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (compuesto 1) es un profármaco inhibidor de la polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC). El compuesto 1 puede prepararse tal como se describe en la patente WO n° 2007/065829. El virus de la hepatitis C es una enfermedad infecciosa transmitida por la sangre que afecta al hígado. La infección con frecuencia es asintomática, aunque, tras establecerse, la infección crónica puede provocar la inflamación del hígado (hepatitis crónica). No se encuentra disponible ninguna vacuna contra el virus de la hepatitis C.

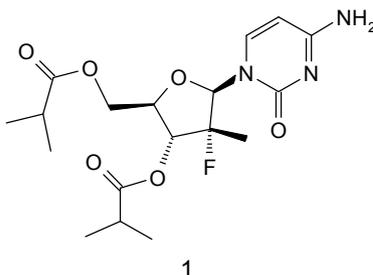


Compuesto 1

20 Se está evaluando clínicamente el compuesto 1 para el tratamiento de la infección hepática causada por el virus de la hepatitis C. La dosis diaria estimada es de 1 a 2 g, requiriendo que el producto farmacéutico presente una carga de fármaco elevada para conseguir el mejor régimen de tratamiento para el paciente. El compuesto 1 es una base débil con una pKa de 3,5, requiriendo de esta manera que el producto farmacéutico presente un perfil de liberación inmediata (IR) para superar las limitaciones de solubilidad dependiente del pH (ver la figura 1). Tal como se muestra en la figura 1, la solubilidad del fármaco cae drásticamente a pH>4, sugiriendo que la absorción del fármaco podría encontrarse limitada por la tasa de disolución a pHs fisiológicamente relevantes. La dosis elevada y la necesidad de un perfil de liberación inmediata se complican adicionalmente por la reducida densidad aparente de la sustancia farmacológica (0,04 a 0,3 g/cm³). Las tecnologías convencionales de fabricación que hacen uso de excipientes de utilización común requieren la utilización de múltiples etapas de densificación, así como de cantidades elevadas de excipientes, tales como ligantes. Además del procedimiento multietapa de fabricación, la elevada utilización de ligante presenta un impacto negativo sobre la disolución del producto, resultando en una biodisponibilidad más baja.

35 La disponibilidad de productos farmacéuticos que puedan fabricarse comercialmente y que proporcionen el mejor modo de tratamiento para el paciente es un componente crucial del proceso de desarrollo de un fármaco. La seguridad, eficacia y aceptabilidad del fármaco pueden resultar significativamente influidas por la selección de la forma de dosificación, que depende de la dosis y de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas del agente terapéuticamente activo. La utilización de las tecnologías de fabricación apropiadas y de excipientes farmacéuticamente aceptables puede resolver muchos problemas comunes en dichos compuestos. Por ejemplo, entre los enfoques utilizados con frecuencia para resolver los problemas biofarmacéuticos se incluyen tecnologías tales como la reducción del tamaño de partícula, la disolución en lípidos, la conversión a dispersiones sólidas o la utilización de formas amorfas. De manera similar, existen enfoques bien establecidos para controlar las malas propiedades de los particulados, por ejemplo las propiedades de flujo y de compactación, mediante la mezcla con excipientes y su procesamiento, por ejemplo mediante granulación y mediante la separación por tamaño de las partículas. Algunas tecnologías de fabricación tales como la granulación (seca/húmeda), la granulación en lecho fluido y la granulación de alto cizallamiento son enfoques utilizados comúnmente para resolver las dificultades de fabricación relacionadas con el flujo, la uniformidad del contenido y la compresión. De manera similar, se dispone de muchas tecnologías para resolver propiedades biofarmacéuticas pobres de los compuestos. Aunque se encuentran disponibles muchas tecnologías para resolver dichos problemas, la combinación de estos retos, tales como la dosis, la solubilidad y las propiedades fisicoquímicas pobres, puede comportar dificultades insuperables durante el desarrollo de productos adecuados. Por consiguiente, con frecuencia se utilizan nuevos enfoques para formular dichos productos, para conseguir resultados óptimos con respecto a la fabricabilidad, estabilidad, biodisponibilidad y comodidad para el paciente.

La presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto 1, proporcionado a continuación:



presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, hidroxipropilcelulosa presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, y por lo menos un excipiente presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p. El excipiente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de adyuvantes de compresión, desintegrantes, glidantes, lubricantes, agentes de recubrimiento con película y mezclas de los mismos.

La figura 1 proporciona un gráfico que ilustra el perfil de solubilidad según el pH del compuesto 1 a temperatura ambiente.

La figura 2 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del tipo de ligante y de su concentración sobre la densidad aparente de gránulos de compuesto 1.

La figura 3 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del tipo de ligante y de su concentración sobre los perfiles de compresión de compuesto 1.

La figura 4 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del tipo de ligante y de su concentración sobre el perfil de disolución *in vitro* (aparato USP II, 37°C, 50 rpm en 1.000 ml de HCl 0,005 N) de compuesto 1.

La figura 5 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del grado de la hidroxipropilcelulosa sobre el tamaño acumulativo de gránulo, medido utilizando un tamiz acústico ATM con la amplitud fijada a 6 durante 7 minutos, del compuesto 1.

La figura 6 proporciona un gráfico que ilustra el efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa sobre los perfiles de compresión, medidos utilizando un simulador de compactación Presstor[®] que simulaba Fette 2090 a 50 rpm, de compuesto 1.

La figura 7 proporciona un gráfico que ilustra el efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa sobre los perfiles de disolución de compuesto 1.

La figura 8 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del método de adición de ligante sobre los perfiles de disolución de compuesto 1.

La presente invención proporciona formulaciones de compuesto 1 con hidroxipropilcelulosa (HPC) como ligante que resuelven muchos problemas no deseables asociados al procesamiento y comportamiento del compuesto 1 y permiten la fabricación de formas de dosificación cómodas para el paciente. Las características clave de la presente invención son: (a) la utilización de hidroxipropilcelulosa como ligante al nivel de entre 1% y 4% p/p, (b) la carga de compuesto 1 al nivel de entre 50% y 95% p/p en el producto final, (c) la utilización de hidroxipropilcelulosa como agente activo en superficie, (d) una composición global y un procedimiento de preparación de la forma de dosificación final, (e) un perfil de disolución que proporciona un 80% de liberación de la unidad de dosificación del compuesto 1 en menos de 45 minutos, y (f) una biodisponibilidad mejorada del compuesto 1 en comparación con formulaciones preparadas utilizando métodos alternativos. El desarrollo de formas de dosificación adecuadas de compuesto 1 requiere la utilización de excipientes altamente funcionales que puedan proporcionar los atributos anteriormente indicados del compuesto 1 a niveles bajos de utilización. Se requieren ligantes convencionales al nivel de entre 5% y 10% p/p con el fin de proporcionar una densificación adecuada del compuesto 1, reduciendo de esta manera la carga farmacológica de compuesto 1 en el producto final. Inesperadamente, para el compuesto 1, se encontró que la hidroxipropilcelulosa proporcionaba la densidad de gránulos requerida con un nivel de ligante de tan sólo 1% a 4% p/p.

Tal como se utiliza en la presente invención, los términos y expresiones siguientes presentan los significados proporcionados a continuación.

El término "API" se refiere al ingrediente farmacéutico activo.

El término "excipientes" se refiere a una sustancia inactiva utilizada como portador para un ingrediente farmacéutico activo. Pueden utilizarse excipientes como adyuvantes de absorción del ingrediente farmacéutico activo, como agentes volumétricos de las formulaciones para ayudar en el procedimiento de fabricación, o como adyuvantes de

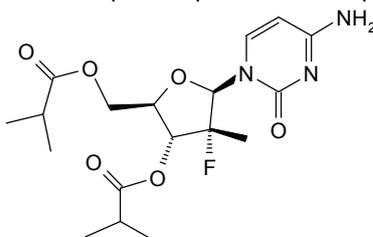
estabilización del ingrediente farmacéutico activo. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos se incluyen antiadherentes, ligantes, recubrimientos, desintegrantes, rellenos/diluyentes, saborizantes y colorantes, glidantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes.

- 5 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como portador, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, se refiere a que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.

10 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición de ácido convencionales o sales de adición de base que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Entre las sales de adición de base de muestra se incluyen aquéllas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, H. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª edición, 1995), páginas 196 y 1456-1457.

25 El término “profármaco” se refiere a compuestos que experimentan transformación antes de mostrar sus efectos farmacológicos. La modificación química de los fármacos para superar problemas farmacéuticos también se ha denominado “latenciación de fármaco”. La latenciación de fármaco es la modificación química de un compuesto biológicamente activo para formar un nuevo compuesto, que tras el ataque enzimático *in vivo* liberará el compuesto parental. Las alteraciones químicas del compuesto parental son suficientes para que la modificación de las propiedades fisicoquímicas afecte a la absorción, distribución y metabolismo enzimático. La definición de latenciación de fármaco también se ha extendido para incluir la regeneración no enzimática del compuesto parental. La regeneración tiene lugar como consecuencia de reacciones hidrolíticas, disociativas y otras reacciones no necesariamente mediadas por enzimas. Los términos profármaco, fármaco latenciado y derivados bioreversibles se utilizan intercambiamente. Se infiere que la latenciación implica un elemento de retardo temporal o componente temporal implicado en la regeneración de la molécula parental bioactiva *in vivo*. El término profármaco es general en el aspecto de que incluye derivados latenciados de fármaco, así como aquellas sustancias que se convierten, tras su administración, en la sustancia que se combina con los receptores. El término profármaco es un término genérico para agentes que experimentan biotransformación antes de mostrar sus actividades farmacológicas.

La presente invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto 1, indicado a continuación:



1

40 presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, hidroxipropilcelulosa presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, y por lo menos un excipiente presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p. El excipiente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de adyuvantes de compresión, desintegrantes, glidantes, lubricantes, agentes de recubrimiento con película y mezclas de los mismos.

45 Tal como se ha expuesto anteriormente, el compuesto 1 puede encontrarse presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, preferentemente entre aproximadamente 60% p/p y aproximadamente 90% p/p, más preferentemente entre aproximadamente 70% p/p y aproximadamente 85% p/p, y más preferentemente entre aproximadamente 75% p/p y aproximadamente 80% p/p.

50 La hidroxipropilcelulosa puede encontrarse presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, preferentemente entre aproximadamente 2% p/p y aproximadamente 3% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 2,5% p/p.

55 La hidroxipropilcelulosa (HPC) es un éter de celulosa no iónico soluble en agua formado mediante la reacción de la celulosa con óxido de propileno. Es soluble en muchos solventes orgánicos polares y en agua a menos de 38°C, aunque es insoluble en agua a más de 45°C. Presenta propiedades de formación de película, aunque proporciona flexibilidad y adhesión sin plastificadores debido a las bajas tensiones superficial e interfacial de las soluciones.

Presenta propiedades espesantes y estabilizantes y se encuentra disponible en un amplio abanico de viscosidades y pesos moleculares.

Preferentemente, las composiciones de la presente invención se presentan en forma de tableta. Una tableta es una mezcla de un ingrediente farmacéutico activo y excipientes (ingredientes inactivos), habitualmente en forma de polvos, comprimida o compactada formando un sólido. Entre los excipientes pueden incluirse ligantes (para ayudar a mantener la unidad de la tableta), adyuvantes de compresión, desintegrantes (para garantizar que la tableta se desintegra en el tracto digestivo), glidantes (adyuvantes de flujo), lubricantes (para garantizar el tableteo eficiente) y agentes formadores de película (para ocultar el sabor de los componentes de la tableta, para que la tableta sea más suave y fácil de deglutir, y para que sea más resistente al ambiente, extendiendo su vida de almacenamiento). La tableta comprimida es la forma de dosificación más popular para un ingrediente farmacéutico activo. En el procedimiento de tableteo, resulta importante que todos los ingredientes se encuentren en estado bastante seco, en polvo o granular, de tamaño de partícula bastante uniforme y de flujo libre. Los polvos de tamaños mixtos de partícula pueden segregarse debido a las vibraciones operacionales, que pueden resultar en tabletas de reducida uniformidad del contenido de fármaco o ingrediente farmacéutico activo.

Los adyuvantes de compresión pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 20% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 12% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de adyuvantes de compresión se incluyen lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón 1500 y lactosa anhidra. La celulosa microcristalina es un adyuvante de compresión preferente.

Los desintegrantes pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 10% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 8% y aproximadamente 1% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 6% y aproximadamente 2% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 3,5% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de desintegrantes se incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, celulosa e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. La croscarmelosa sódica es un desintegrante preferente.

Los glidantes pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 5% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 4% y aproximadamente 0,5% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 0,75% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 2% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de glidantes se incluyen talco, dióxido de silicio coloidal y almidón de maíz. El talco es un glidante preferente.

Los lubricantes pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 2% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 1,75% y aproximadamente 0,25% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 1,75% y aproximadamente 0,5% p/p, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 0,5% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 0,5% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de lubricantes se incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceite hidrogenado, polietilenglicol, estearilfumarato sódico y behenato de glicerilo. El estearato de magnesio es un lubricante preferente.

Los agentes de recubrimiento con película pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 5% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 4% y aproximadamente 1% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 2% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 2,5% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de agentes de recubrimiento con película se incluyen recubrimientos basados en hipromelosa o en alcohol polivinílico de dióxido de titanio, de talcio y opcionalmente de colorantes disponibles en varios sistemas completos de recubrimiento disponibles comercialmente, tales como la composición de recubrimiento con película Opadry® (Colorcon) y la composición de recubrimiento con película Advantia® (ISP) o puede producir mediante la mezcla de ingredientes individuales.

La composición de recubrimiento con película Opadry® (disponible de Colorcon, Inc.) es un sistema de recubrimiento con película de una etapa, que combina polímero, plastificador y pigmento, según resulte necesario, en un concentrado seco. El agente de recubrimiento proporciona capacidades de formación de película, incluyendo alta definición de logo, elevada resistencia ténsil y propiedades de adhesión. Opadry® es una composición de recubrimiento con película preferente según la presente invención.

Entre los métodos preferentes para preparar las composiciones de la presente invención se incluyen: granulación de alto cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento, granulación húmeda, granulación seca, secado en lecho fluido, molido, mezcla uniforme, compresión y recubrimiento con película, granulación en lecho fluido, compactación con rodillo y granulación por extrusión, con o sin utilización de fluido de granulación. Los modos más preferentes de granulación son la granulación de alto cizallamiento con secado en lecho fluido y granulación en lecho fluido, más preferentemente la granulación de alto cizallamiento. Las tabletas comprimidas se someten a gran presión con el fin

de compactar el material. En el caso de que no pueda obtenerse una mezcla suficientemente homogénea de los componentes con la mezcla simple, los ingredientes deben granularse antes de la compresión para garantizar una distribución uniforme del ingrediente farmacéutico activo en la tableta final. Se utilizan dos técnicas básicas para preparar polvos para la granulación en una tableta: la granulación húmeda y la granulación seca. Los polvos que pueden mezclarse bien no requieren granulación y pueden comprimirse en tabletas mediante compresión directa.

La granulación de alto cizallamiento es un medio eficaz para convertir polvos en gránulos densos para el tableteo o el recubrimiento. Para crear los gránulos, se añaden polvos a la taza de mezcla y se sella la taza. En caso necesario, puede añadirse un ligante seco con los polvos o dispersarse en el líquido de granulación. Un impulsor de gran tamaño gira a la velocidad deseada, haciendo girar los polvos formando un vórtice. Tras mezclar entre sí los polvos, se añade líquido al producto utilizando una bomba o un recipiente presurizado. Una tajadora situada en la taza gira a velocidades bastante elevadas, cortando los gránulos y extrayendo aire. La mezcla continúa hasta alcanzar el tamaño y densidad de gránulo finales deseados. El punto final con frecuencia se determina a partir del consumo de energía en el par de transmisión de la herramienta mezcladora principal. El producto granulado puede secarse en la taza de mezcla, en el caso de que esté dotada de secado al vacío, o descargarse para el secado en lecho fluido o el secado en hornos de aire forzado.

La granulación húmeda es un procedimiento de adición de un ligante o adhesivo líquido a la mezcla de polvos. La cantidad de líquido puede controlarse correctamente y la humectación excesiva provocará que los gránulos resulten excesivamente duros, mientras que la humectación excesivamente baja provocará que resulten excesivamente blandos y friable. Las soluciones acuosas presentan la ventaja de una manipulación más segura que los solventes.

La granulación seca es un procedimiento utilizado en el caso de que el producto que debe granularse sea sensible a la humedad y al calor. La granulación seca puede llevarse a cabo en una prensa utilizando herramientas de precompresión o en un compactador de rodillo, comúnmente denominado "chilsonator". Los equipos de granulación seca ofrecen un amplio abanico de presiones y tipos de rodillo para conseguir la densificación apropiada. Sin embargo, el procedimiento puede requerir etapas repetidas de compactación para conseguir el punto final de granulación apropiado.

El procesamiento en lecho fluido implica secado, enfriamiento, aglomeración, granulación y recubrimiento de los materiales particulados. Resulta ideal para un amplio abanico de productos tanto sensibles al calor como no sensibles al calor. Las condiciones uniformes de procesamiento se consiguen pasando un gas (habitualmente aire) a través de una capa de producto bajo condiciones controladas de velocidad para crear un estado fluidizado. En el secado en lecho fluido, se suministra calor mediante el gas de fluidización, aunque el flujo de gas no es necesario que sea la única fuente. Puede introducirse eficazmente calor a partir de superficies de calentamiento (paneles o tubos) sumergidos en la capa fluidizada. En el enfriamiento en lecho fluido, se utiliza gas frío (habitualmente aire ambiental o acondicionado). Puede resultar necesario el acondicionamiento del gas para alcanzar un enfriamiento suficiente del producto. La aglomeración y la granulación pueden llevarse a cabo de varias maneras, dependiendo del flujo que deba procesarse y de las propiedades de producto que deban conseguirse.

La compresión directa es un método utilizado en el caso de que resulte posible mezclar e introducir un grupo de ingredientes en una prensa tableteadora para preparar una tableta sin que ninguno de los ingredientes deba modificarse. Lo anterior no es un caso muy común, debido a que muchas tabletas presentan ingredientes farmacéuticos activos que no permiten la compresión directa debido a la concentración a la que se encuentran o a que los excipientes utilizados en la formulación no pueden someterse a compresión directa.

Las prensas de tabletas, también denominadas máquinas tableteadoras, pueden ser modelos de laboratorio pequeños y económicos que preparan una tableta cada vez (prensas de una única estación), no más de unos cuantos miles por hora, y que aplican únicamente una presión de aproximadamente media tonelada, y modelos industriales grandes computerizados (prensas giratorias o excéntricas multiestación) que pueden prepararse cientos de miles a millones de tabletas por hora aplicando una presión mucho mayor.

En la actualidad, muchas tabletas se recubren tras el prensado. Los recubrimientos de tableta modernos se basan en polímeros y en polisacáridos, incluyendo plastificadores y pigmentos. Los recubrimientos de tableta deben ser suficientemente estables y fuertes para sobrevivir a la manipulación de la tableta y no deben provocar que las tabletas se peguen entre sí durante el procedimiento de recubrimiento. Los recubrimientos resultan necesarios para las tabletas que presentan un sabor desagradable, y un acabado más suave facilita la deglución de las tabletas de mayor tamaño. Los recubrimientos de tableta también resultan útiles para extender la vida de almacenamiento de componentes que son sensibles a la humedad o a la oxidación. Los materiales opacos como el dióxido de titanio pueden proteger a activos sensibles a la luz frente a la fotodegradación.

Tabla 1

Sumario de los retos del producto y el perfil deseado del producto diana

Retos	Perfil del producto diana
Dosis elevada (1 a 2 g/día) para la dosificación crónica durante 3 meses	Forma de dosificación del menor tamaño posible en formato de fácil deglución
Solubilidad reducida a pH>4	Perfil de liberación inmediata para aprovechar la elevada solubilidad en el tracto gastrointestinal superior
Densidad aparente reducida	Procedimiento de fabricación simple y robusto
La biodisponibilidad depende de la composición y procedimiento de la forma de dosificación	Elevada biodisponibilidad, con baja variabilidad

5 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse según los ejemplos proporcionados a continuación. Los ejemplos se proporcionan con fines demostrativos, aunque no limitativos, de la preparación de las composiciones de la presente invención.

EJEMPLOS

10 Según la presente invención, los ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de ilustrar los métodos preferentes para la preparación de composiciones de compuesto 1 con utilización de hidroxipropilcelulosa como ligante a un nivel de entre 1% y 4% p/p.

15 Ejemplos I a III

Métodos convencionales para la preparación de composiciones de compuesto 1

20 Se seleccionó el formato de tableta como la forma de dosificación preferente para el compuesto 1. La fabricación de gránulos es una práctica común para la densificación de la baja densidad de fármacos para garantizar un procesamiento sin problemas para el procedimiento de tableteo. Pueden utilizarse varias tecnologías, solas o en combinación, para conseguir una granulación satisfactoria, tales como la compresión directa de polvos, el método de granulación seca o húmeda y los métodos de compactación con rodillo o de granulación por pulverización. La selección del procedimiento de granulación apropiado depende de las propiedades de los materiales de partida y de los gránulos resultantes, tales como el tamaño de partícula, la densidad y la propiedades de flujo, debido a que pueden presentar un efecto significativo sobre el procedimiento de fabricación de las tabletas y también pueden afectar a la disolución. Para el compuesto 1, resultan necesarios gránulos de densidad aparente adecuada, comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,3 g/cm³ y aproximadamente 0,6 g/cm³, preferentemente 0,35 g/cm³ o superior, y más preferentemente 0,4 g/cm³ o superior, para conseguir un flujo de polvos adecuado y una variación de peso más estrecha durante el procedimiento de tableteo. Aunque no se consiguió una densificación adecuada utilizando la granulación húmeda en los primeros ensayos, se seleccionó para su mejora posterior debido a su superior rendimiento en los primeros ensayos. Aunque no se consiguió una densificación adecuada utilizando la granulación húmeda en los primeros ensayos, se seleccionó para su mejora posterior debido a su superior rendimiento en los primeros ensayos.

35 La fabricación de tabletas convencionales con excipientes utilizados comúnmente, tales como ligante (povidona), desintegrante (croscarmelosa sódica), adyuvante de compresión (lactosa monohidrato y celulosa microcristalina) y métodos de fabricación estándares, tales como la granulación de alto cizallamiento, el secado en lecho fluido, el molido, la compresión y el recubrimiento con película no consiguieron proporcionar tabletas de calidad adecuada, particularmente con respecto a las propiedades de flujo y las variaciones de peso. Para mejorar el procedimiento de fabricación, el producto farmacéutico se fabricó utilizando una cantidad más alta de ligante (para obtener una densidad aparente más alta) y un procedimiento de densificación dual, es decir, granulación de alto cizallamiento seguida de granulación seca (precompresión) previamente a la compresión de la tableta. Sin embargo, la utilización de un nivel de ligante más alto y la doble densificación presentaron un impacto negativo sobre el proceso de disolución. Además, dicho producto también requirió la utilización de laurilsulfato sódico como agente humectante para conseguir el ligado del fármaco, así como adyuvante en la disolución. La utilización de laurilsulfato sódico no resulta deseable debido a efectos secundarios no deseados y a retos en el procesamiento posterior, por ejemplo una compresión pobre de las tabletas. Basándose en los ensayos iniciales, se encontró que el producto presentaba no sólo problemas complejos en el procedimiento de fabricación, sino también niveles variables de disolución.

50 Tabla 2

Composiciones convencionales evaluadas utilizando diferentes principios de granulación

Formulación ID	I	II	III
Composición de formulación/Principio	Granulación de alto cizallamiento	Compactación de rodillo (presión reducida)	Compactación de rodillo (presión elevada)

	%p/p		
Compuesto 1	80,0	80,0	80,0
Relleno	5,0	-	-
Desintegrante	7,5	1,0	1,0
Ligante	7,5	18,0	18,5
Lubricante	-	1,0	1,0
Adyuvante de compresión	-	-	-
Densidad aparente	0,32	0,25	0,27

Ejemplos IV-IX

Efecto del tipo y concentración de ligante sobre las composiciones de compuesto 1

- 5 Para mejorar la fabricación y comportamiento del producto, se optimizó adicionalmente el procedimiento de granulación húmeda. Se evaluaron varios ligantes disponibles comercialmente. Los ejemplos siguientes, proporcionados en la Tabla 3, muestran composiciones farmacéuticas de compuesto 1 con diferentes ligantes.

Tabla 3

10 Formulaciones con diferentes ligantes y concentraciones

	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	%p/p					
Compuesto 1	90,0	88,0	87,0	82,0	87,0	82,0
Lactosa monohidrato	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Croscarmelosa sódica	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa	2,0	4,0	-	-	-	-
PVP K 30	-	-	5,0	10,0	-	-
Hipromelosa	-	-	-	-	5,0	10,0
Densidad aparente (g/cm ³)	0,42	0,45	0,34	0,38	0,40	0,47
Características del gránulo Diámetro (d63.2 micrómetros)	424	698	574	567	707	1069

15 Las composiciones IV a IX se fabricaron utilizando métodos convencionales de granulación húmeda utilizando un granulador de alto cizallamiento y secado en lecho fluido. Se añadió ligante a la mezcla de polvos secos y se utilizó agua como fluido de granulación que se eliminó durante el procesamiento. Pueden añadirse externamente adyuvante de compresión celulosa microcristalina (MCC), glidante (talco), desintegrante (croscarmelosa sódica o crospovidona) y lubricante (estearato de magnesio) para conseguir una composición optimizada de la tableta. Tal como se resume en la Tabla 3 y se muestra en la figura 2, la densidad aparente de los gránulos resultantes resulto influida por el tipo de ligante. El incremento de la densidad aparente asociada al incremento del tamaño de partícula para la hipromelosa fue un resultado esperado. De manera similar, también es comprensible la falta de influencia significativa de la polivinilpirrolidona (PVP) sobre el tamaño de gránulo o la densidad. Sin embargo, el incremento significativo de la densidad aparente con la hidroxipropilcelulosa (HCP, Klucel[®], distribuida por la división Aqualon de Hercules Incorporated, Wilmington, DE.), con un tamaño menor de gránulo fue un resultado sin precedentes. Aunque la hidroxipropilcelulosa es un ligante utilizado comúnmente, no existen datos que sugieran propiedades superiores de densificación de la hidroxipropilcelulosa para fármacos de baja densidad aparente con un crecimiento razonable de los gránulos. Además, las formulaciones fabricadas utilizando povidona e hipromelosa (HPMC) también mostraron características pobres de compresión, quizás debido a una granulación insuficiente o excesiva (figura 3). Este efecto se atribuyó a la granulación superior, así como a la compactabilidad superior de la hidroxipropilcelulosa.

30 Este análisis se extendió adicionalmente para evaluar el efecto del ligante sobre el comportamiento de disolución de la forma de dosificación final. Las tabletas se comprimieron a una dureza deseada hasta alcanzar un peso de activo diana de 500 mg. Se estudió la disolución utilizando un aparato de disolución USP II. Tal como se muestra en la figura 4, el comportamiento de disolución de la formulación de hidroxipropilcelulosa fue superior al de la formulación que contenía polivinilpirrolidona como ligante.

35 Tal como se muestra en los Ejemplos IV-IX, la utilización de hidroxipropilcelulosa en composiciones de compuesto 1 proporciona varias ventajas al garantizar un procesamiento de producto y robustez superiores, por ejemplo, (a) una

densidad aparente más alta, (b) un tamaño de partícula que resulta más adecuado para una compresión y flujo mejorados, (c) una buena compresión, y (d) perfiles de disolución más rápidos. En resumen, la combinación de dichas ventajas con respecto al procesamiento y rendimiento de las composiciones de compuesto 1 es única y no podía haberse predicho.

Ejemplos X a XIII

Efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa sobre las composiciones de compuesto 1

Para someter a ensayo adicionalmente los beneficios de la hidroxipropilcelulosa para formas de dosificación de compuesto 1, se diseñó un estudio adicional tal como se detalla en la Tabla 4. Se evaluaron cuatro grados diferentes de hidroxipropilcelulosa, tal como la suministra Aqualon (Wilmington Delaware) como Klucel® LF (HPC-LF, hidroxipropilcelulosa-LF), Klucel® EF (HPC-EF, hidroxipropilcelulosa-EF), Klucel® HF (HPC-HF, hidroxipropilcelulosa-HF), y Klucel® MF (HPC-MF, hidroxipropilcelulosa-MF).

Klucel® se proporciona como una línea de productos de hidroxipropilcelulosa que se proporciona en una amplia diversidad de intervalos de viscosidad y pesos moleculares y que distribuye la división Aqualon de Hercules Incorporated, Wilmington, DE.

Nombre	Intervalos de viscosidad (cps)*	Peso molecular
Klucel® EF Pharm	300 a 600 (al 10% p/p)	80,000
Klucel® LF Pharm	75 a 150 (al 5% p/p)	95,000
Klucel® MF Pharm	4.000 a 6.500 (al 2% p/p)	850,000
Klucel® HF Pharm	1.500 a 3.000 (al 1% p/p)	1,150,000

*Concentración en agua, % en peso. Viscosidades determinadas a 25°C utilizando un viscosímetro Brookfield L VF

Fuente: Hoja de datos de Signet Chemical Corp. 2002

Las composiciones X a XIII se fabricaron utilizando un procedimiento de granulación húmeda de alto cizallamiento convencional. Se añadieron diferentes grados de hidroxipropilcelulosa a la mezcla de polvos secos y se utilizó agua como el fluido de granulación, que se eliminó durante el procesamiento. Se añadieron externamente adyuvante de compresión (MCC), glidante (talco), desintegrante (croscarmelosa sódica, crospovidona) y lubricante (estearato de magnesio) para conseguir una composición optimizada de la tableta.

Tabla 4

Efecto del tipo y grado de hidroxipropilcelulosa sobre el procesamiento y comportamiento del producto

	X	XI	XII	XIII
Compuesto 1	89,0	89,0	89,0	89,0
Lactosa monohidrato	5,6	5,6	5,6	5,6
Croscarmelosa sódica	2,7	2,7	2,7	2,7
HPC- LF	2,7	-	-	-
HPC- EF	-	2,7	-	-
HPC- HF	-	-	2,7	-
HPC- MF	-	-	-	2,7
Densidad aparente (g/cm ³)	0,42	0,50	0,45	0,44
Diámetro característico (d _{63,2}) micrómetros	424	353	314	368

Se evaluó el comportamiento de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa utilizando su efecto sobre la densidad aparente de los gránulos, el tamaño de gránulo, la compresión y la disolución, manteniendo todos los demás parámetros constantes. Tal como se expone en la Tabla 4, la densidad aparente diana de 0,4 g/cm³ se consiguió con todos los grados. Se observaron algunas variaciones entre diferentes grados, sin embargo no pudieron describirse basándose ni en el peso molecular ni en la viscosidad en solución (tal como se resume en la Tabla 5). Aunque todos los grados resultaron aceptables en los aspectos de densidad aparente y tamaño de partícula, se observaron algunas diferencias de comportamiento de compresión y de disolución. El perfil de compresión con Klucel® EF se encontraba en el rango inferior de aceptabilidad, sugiriendo que podría resultar necesaria una cantidad más alta de Klucel® EF para conseguir propiedades similares de los gránulos a las obtenidas con Klucel® LF. De manera similar, la menor disolución de la formulación XI también podría atribuirse a un ligado inadecuado de las partículas. Basándose en los resultados, resulta evidente que todos los grados de hidroxipropilcelulosa resultan aceptables en el producto de compuesto 1, aunque su nivel de uso podría requerir su optimización respecto a la compresión y la disolución. Klucel® LF (HPC-LF) es la hidroxipropilcelulosa más preferente.

Tabla 5
Diferentes grados de ligantes y su peso molecular y viscosidad en solución a diferentes concentraciones

Polímero	Peso molecular (kDa)	Concentración (%) p/v	Viscosidad (mPa·s)
PVP K 30	30	2%	1,8-3,0
HPMC	10	2%	2,2-4,5
HPC-EF	80	2%	6,3-8,0
HPC-LF	95	2%	15-30
HPC-MF	850	2%	4.000-6.500 ^a
HPC-HF	1.150	1%	1.500-3.000 ^a
PVP K 90	90	10%	300-700 ^b

^{a, b}: Valores citados en la literatura.

^a: Boletín técnico de Aqualon, Klucel®

^b: Polivinilpirrolidona Kollidon® para la industria farmacéutica, 8ª edición, páginas 22-23.

La hidroxipropilcelulosa preferente presenta una viscosidad comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1.500 mPa·s a una concentración de entre 1% y 5% p/p en agua a 25°C con un peso molecular comprendido en el intervalo de entre 80.000 y 1.150.000 daltons, más preferentemente 95.000 daltons.

Ejemplos XIV a XV

Modo de adición de ligante a composiciones de compuesto 1

Los Ejemplos XIV y XV se prepararon para evaluar el efecto del modo de adición de ligante durante la granulación húmeda utilizando la densidad aparente de gránulos y el perfil de disolución. La adición de ligante seco en masa de polvos es el método preferente debido a que elimina la necesidad de una etapa de preparación de una solución.

Tabla 6

Efecto del método de modo de adición de ligante sobre las composiciones de compuesto 1

	XIV (%p/p)	XV (% p/p)
Compuesto 1	87,5	92,0
Relleno (lactosa monohidrato)	8,5	6,0
Crospovidona	2,0	2,0
HPC-LF en forma de solución al 5% en agua	2,0	
HPC-LF en forma de ligante seco en masa de polvos		2,0
Densidad aparente de los gránulos (g/cm ³)	0,33	0,35

Ejemplos XVI a XIX

Efecto de la concentración de HPC-LF sobre las composiciones de compuesto 1

Las composiciones XVI a XIX muestran el abanico de formulaciones que pueden prepararse utilizando un procedimiento de granulación húmeda y composiciones para producir tabletas de diferentes concentraciones de dosis. Pueden añadirse diferentes grados de hidroxipropilcelulosa en forma de una solución de ligante o la mezcla de polvos secos y puede utilizarse agua como un fluido de granulación que puede extraerse durante el procesamiento. Se añadieron externamente adyuvante de compresión (MCC, almidón 1500, azúcares reductores y no reductores), glidante (talco, sílice coloidal, silicatos), desintegrante (croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, L-HPC) y lubricante (estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil-fumarato sódico, behenato de glicerilo) para conseguir una composición optimizada de la tableta. Las tabletas pueden recubrirse utilizando composiciones estándares de recubrimiento con película, tales como un recubrimiento basado en hipromelosa de dióxido de titanio y talco.

Tabla 7

Efecto de la concentración de hidroxipropilcelulosa sobre el compuesto 1

Compuesto 1	XVI	XVII	XVIII	XIX
	89,0	90,00	50,0	82,5

Lactosa monohidrato	6,0	2,5	45,0	11,5
Croscarmelosa sódica	2,5	2,5	2,5	5,5
HPC- LF	2,5	5,0	2,5	2,5
Densidad aparente	0,42	0,45	-	0,44

Ejemplos XXI a XXII

Comportamiento *in vivo* de las formulaciones seleccionadas de compuesto 1

- 5 Las composiciones farmacéuticas se evaluaron adicionalmente para su comportamiento *in vivo* en comparación con las formulaciones indicadas en la Tabla 8. La “formulación anterior” indicada en la Tabla 8 se fabricó utilizando un procedimiento de granulación de 2 etapas para conseguir la densidad aparente diana. Dichas formulaciones también presentan laurilsulfato sódico como el agente humectante para incrementar la humectabilidad y la disolución de la composición con el fin de superar algunos de los problemas del compuesto 1 indicados en la Tabla 1. Por otra parte, la “formulación innovadora” requería un procedimiento de únicamente 1 etapa para conseguir la densidad aparente diana. La “formulación innovadora” contiene un nivel más alto de API, así como niveles más bajos de ligante y de desintegrante en comparación con la “formulación anterior”. La “formulación innovadora” también resultó en una tableta más pequeña (tamaño y peso) debido a las modificaciones anteriormente indicadas.
- 10
- 15 Las formulaciones posteriores consiguieron AUC (~10%) y C_{max} (~50%) más altas en comparación con formulaciones anteriores en estudios con monos. Además, la T_{max} para las formulaciones innovadoras fue más corto en monos (Tabla 9). Los datos farmacocinéticos (PK) del estudio de voluntarios humanos sanos proporcionó observaciones similares a las informadas en el estudio farmacocinético con monos (Tabla 10). El comportamiento superior de las formulaciones nuevas en el perfil farmacocinético en comparación con las formulaciones anteriores que contienen laurilsulfato sódico como agente humectante también fue un resultado inesperado. Parte de dicho efecto puede atribuirse a las propiedades activas en superficie de la hidroxipropilcelulosa; sin embargo, su comparabilidad y superioridad respecto al laurilsulfato sódico como agente humectante fueron inesperadas. Por lo tanto, la capacidad de la hidroxipropilcelulosa de proporcionar una mejor disolución y biodisponibilidad representa una ventaja significativa del producto, además del procesamiento favorable.
- 20
- 25

Tabla 8

Método de fabricación y composiciones para el compuesto 1 evaluadas para el comportamiento farmacocinético *in vivo* en estudios con monos y voluntarios humanos

	XXI	XXII
Ingredientes	Formulación anterior	Formulación innovadora
	% p/p/tab	
Compuesto 1	73.5	77.0
Povidona K30,	5.9	-
Klucel® LF	-	2.3
Laurilsulfato sódico	0.9	-
Croscarmelosa sódica	6.9	3.8
Celulosa microcristalina	8.8	12.3
Dióxido de silicio coloidal	1.0	-
Talco	-	1.8
Estearato de magnesio	1.0	0.5
<i>Composición de recubrimiento</i>		
Amarillo Opadry 03K 12429	2.0	2.3
Método de fabricación	Procesamiento multietapa utilizado para conseguir la densidad aparente diana de los gránulos	Procedimiento de 1 etapa: la granulación húmeda proporcionó la densidad aparente diana de los gránulos

Tabla 9

Farmacocinética promedio comparativa de las composiciones de compuesto 1 obtenidas tras la administración de dosis única a monos *Cynomolgus* macho alimentados

Dosis	Tableta de 500 mg	Tableta de 500 mg
Formulación	Formulación anterior (Granulación húmeda/pregranulación)	Formulación innovadora (Granulación húmeda)
C _{max} (µg/mL)	6,0 (2,6)	9,1 (3,7)
AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	60,2 (27,1)	67,7 (18,2)
T _{max} (h)	7,4 (1,5)	5,8 (3,8)

5

Tabla 10

Farmacocinética promedio comparativa de las composiciones de compuesto 1 obtenidas tras la administración de dosis única a voluntarios humanos sanos

Dosis	Tableta de 500 mg	Tableta de 500 mg
Formulación	Formulación anterior (Granulación húmeda/pregranulación)	Formulación innovadora (Granulación húmeda)
C _{max} (µg/mL)	8,3 (0,65)	10,1 (0,8)
AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	56,9 (3,2)	69,3(3,9)
T _{max} (h)	1,65 (0,25)	1,51(0,23)

10

Ejemplo XX

Composición y método de fabricación preferentes

15

Basándose en la evaluación de diferentes ligantes, sus concentraciones y el modo de adición en el producto y el comportamiento *in vivo*, se exponen en la Tabla 11 las composiciones de formulación siguientes a modo de realización preferente de la presente invención.

Tabla 11

Composición y método de fabricación preferentes para composiciones de compuesto 1

20

Ejemplo XX	% p/p	
Ingredientes	Composición preferente	Intervalo
Compuesto 1	77	50-95
Celulosa microcristalina (MCC) (o adyuvante de compresión adecuado)	12,0	0-49
Croscarmelosa sódica (o desintegrante adecuado)	3,5	0-10
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	2,5	1-10
Talco (o glidante adecuado)	2,0*	0-5
Estearato de magnesio (o lubricante adecuado)	0,5*	0-2

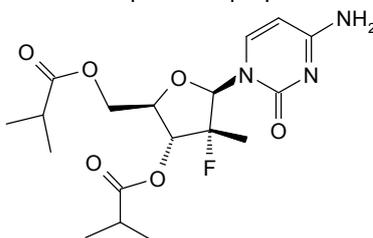
ES 2 513 415 T3

Composición de recubrimiento con película Opadry® (or suitable film-coating composition)*	2,5	0-5
Método de fabricación preferente	Granulación húmeda acuosa de alto cizallamiento, secado en lecho fluido, molido, mezcla uniforme, compresión y recubrimiento con película	

*Composición completa de recubrimiento con película suministrada por Colorcon (PA)

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 proporcionado a continuación:



1

- 5 presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y 95% p/p, hidroxipropilcelulosa presente en una cantidad comprendida entre 1% p/p y 4% p/p, y por lo menos un excipiente presente en una cantidad de, como máximo, 49% p/p.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto 1 se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 60% p/p y 90% p/p.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el compuesto 1 se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 70% p/p y 85% p/p.
- 15 4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, en la que hidroxipropilcelulosa se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 1,5% p/p y 4% p/p.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que hidroxipropilcelulosa se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 2% p/p y 3% p/p.
- 20 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el excipiente se selecciona de entre el grupo que consiste de adyuvantes de compresión, desintegrantes, glidantes, lubricantes, agentes de recubrimiento con película y mezclas de los mismos.
- 25 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el adyuvante de compresión se selecciona de entre el grupo que consiste de lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón 1500 y lactosa anhidra.
- 30 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el adyuvante de compresión se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, 49% p/p.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el desintegrante se selecciona de entre el grupo que consiste de croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, celulosa e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
- 35 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el desintegrante se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, 10% p/p.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el glidante se selecciona de entre el grupo que consiste de talco, dióxido de silicio coloidal y almidón de maíz.
- 40 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el glidante se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 5% p/p.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el lubricante se selecciona de entre el grupo que consiste de estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite hidrogenado, polietilenglicol, estearil-fumarato sódico y behenato de glicerilo.
- 45 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el lubricante se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, 2% p/p.
- 50 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente de recubrimiento con película se selecciona de entre el grupo que consiste de recubrimiento basado en hipromelosa o alcohol polivinílico de dióxido de titanio y talco.
- 55 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el recubrimiento se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, 5% p/p.
17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que la composición se

ES 2 513 415 T3

encuentra en forma granular y presenta una densidad aparente de aproximadamente $0,35 \text{ g/cm}^3$ o superior.

5 18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la hidroxipropilcelulosa presenta una viscosidad comprendida en el intervalo de entre 5 y 1.500 mPa·s a una concentración de entre 1% y 5% p/p en agua a 25°C con un peso molecular comprendido en el intervalo de entre 80.000 y 1.150.000 daltons.

19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición se presenta en forma de tableta.

10 20. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el virus de la hepatitis C (VHC).

21. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la utilización en terapia.

Figura 1

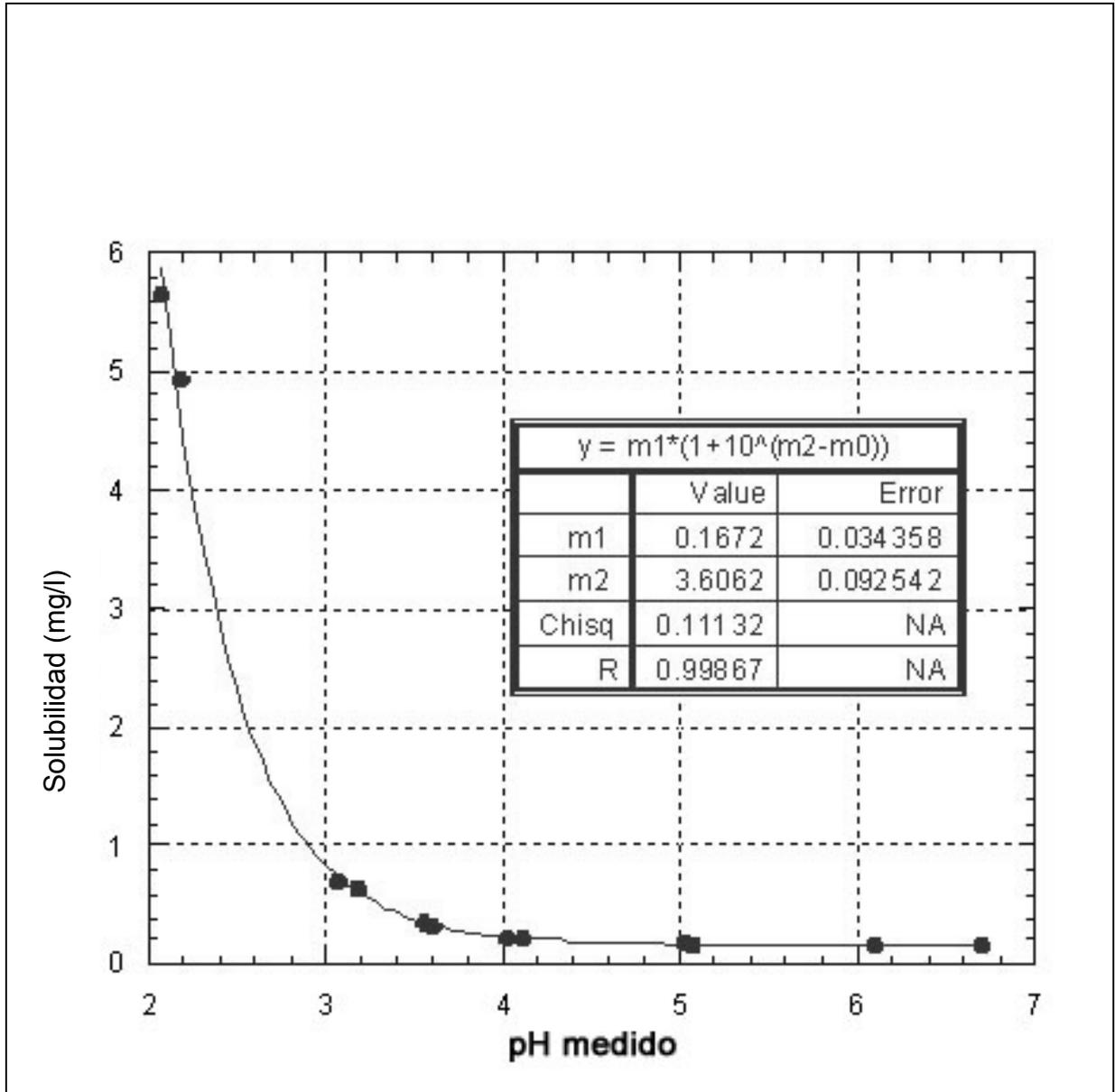


Figura 2

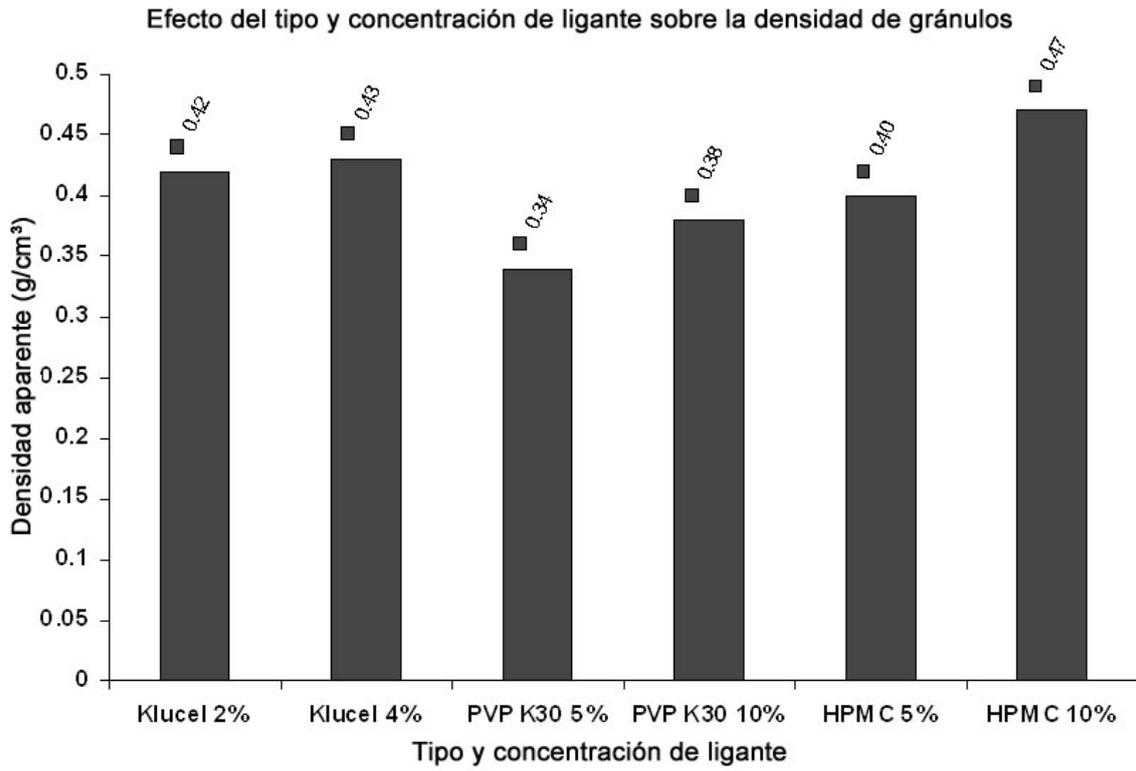


Figura 3

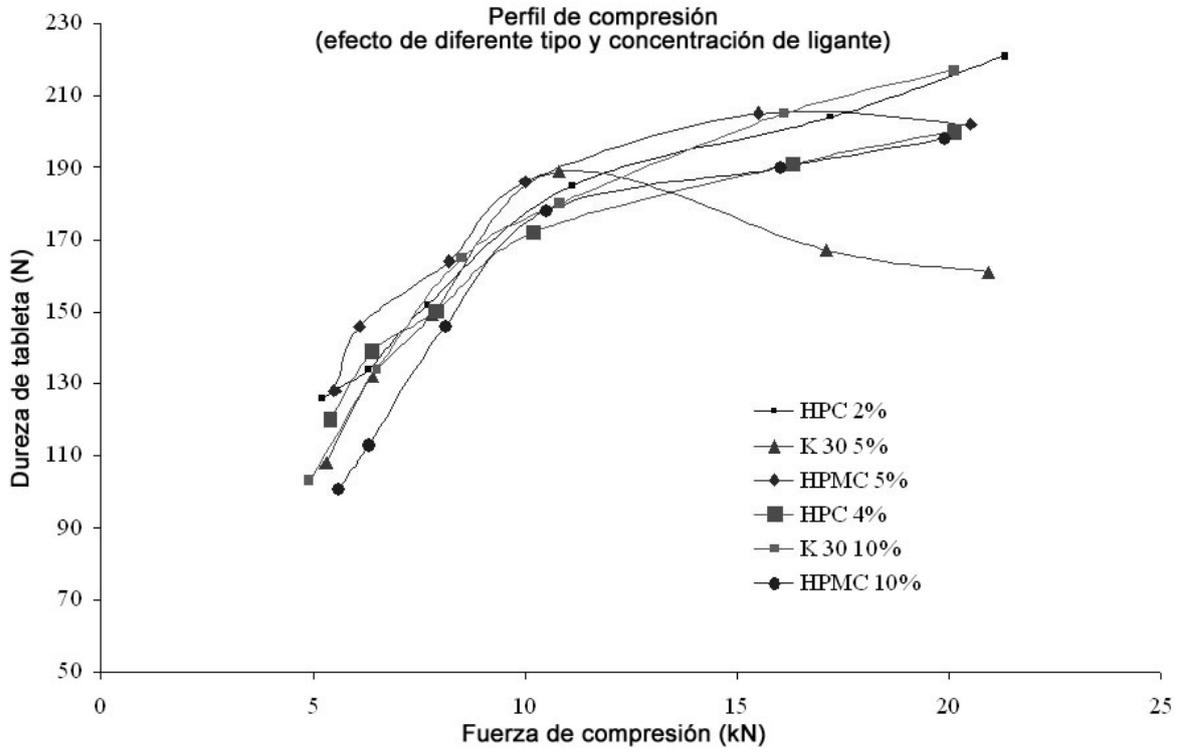


Figura 4

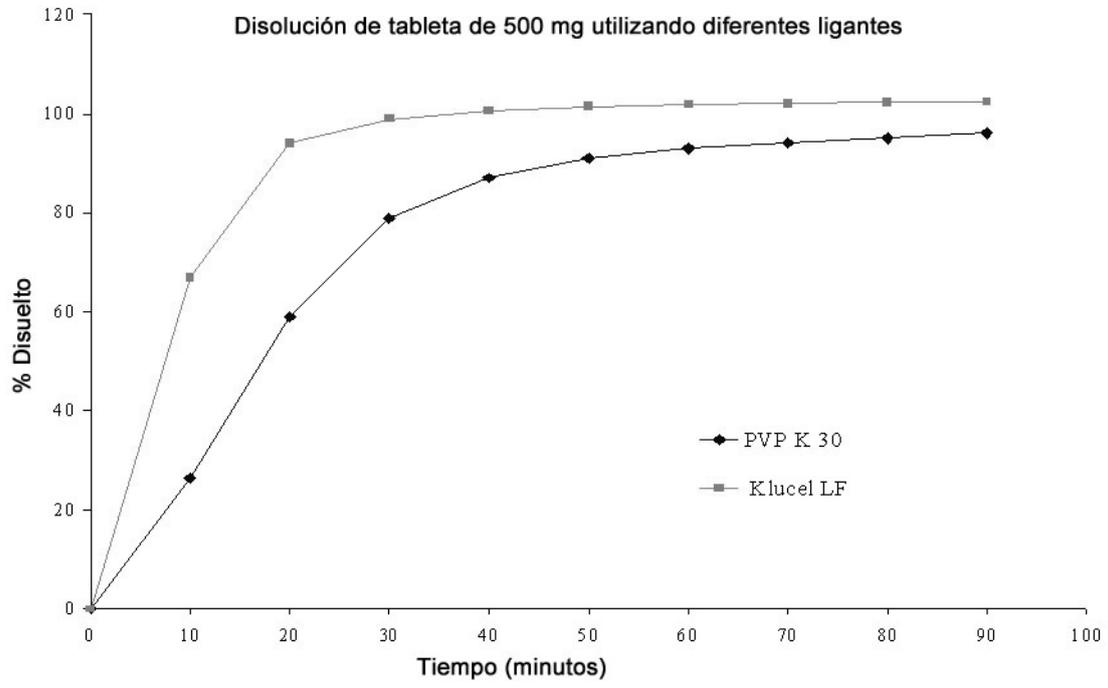


Figura 5

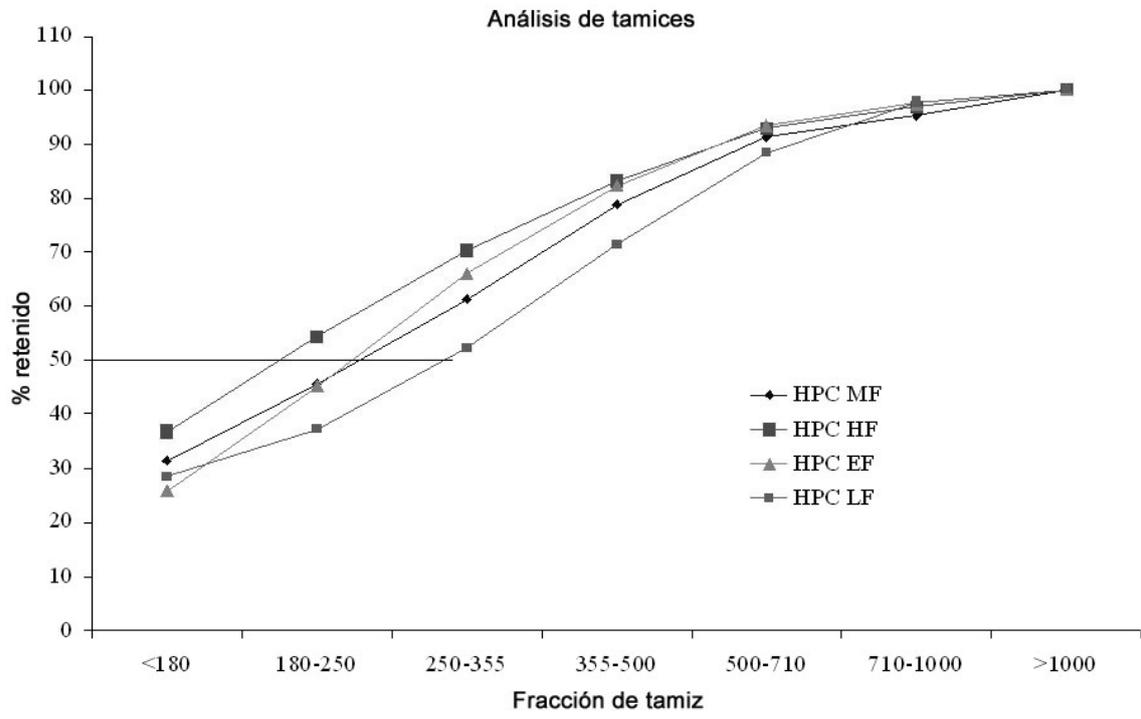


Figura 6

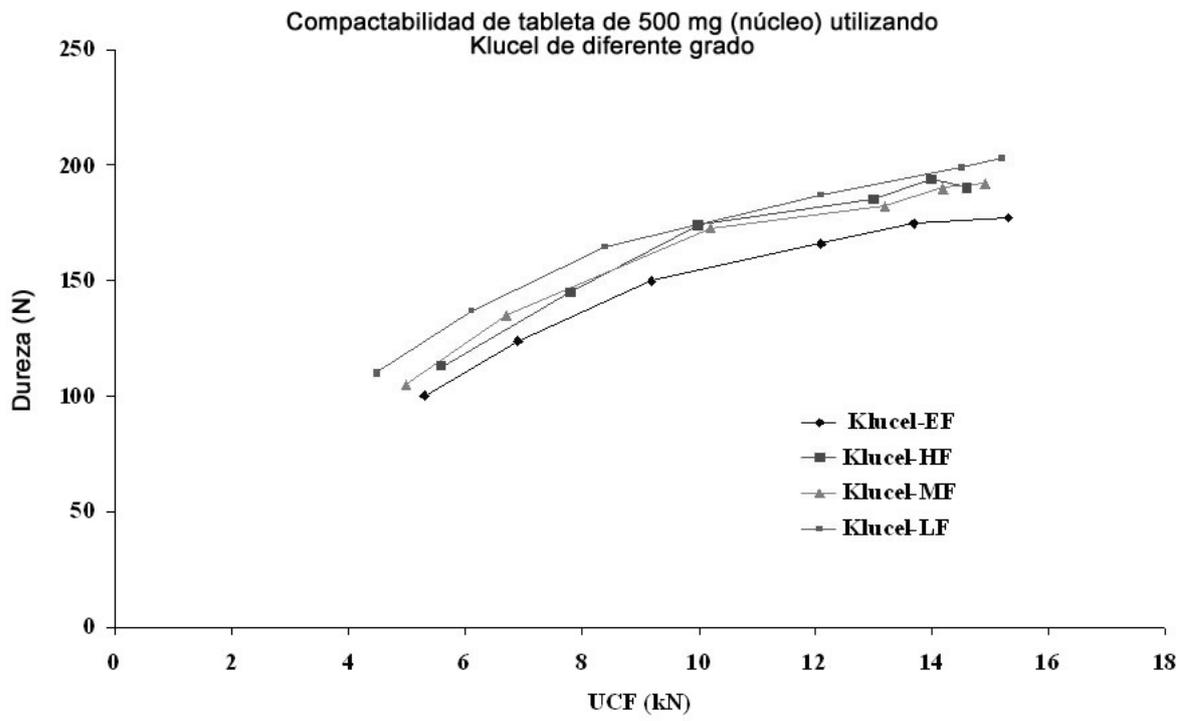


Figura 7
 Efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa
 sobre los perfiles de disolución

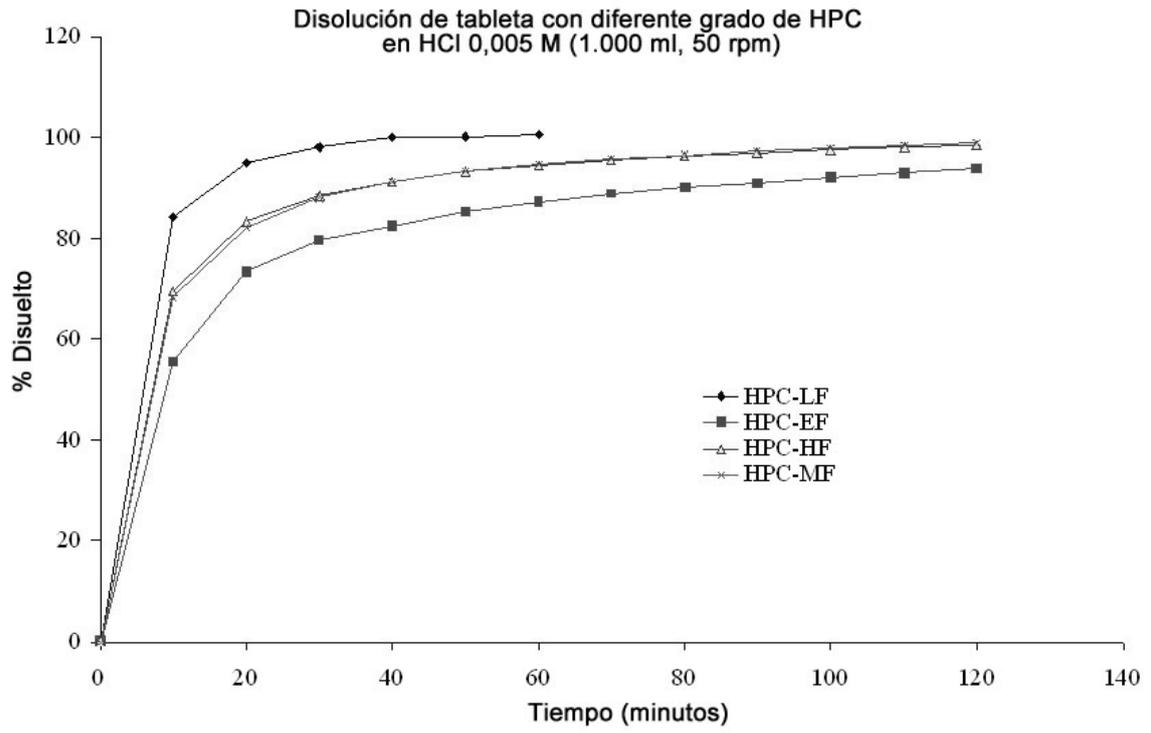


Figura 8

