

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 443**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 11779654 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2637643**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar infecciones del HCV**

30 Prioridad:

**09.11.2010 EP 10190461**

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

**20.02.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEIMINER, ANDREAS;  
LINDENSTRUTH, KAI;  
MILLER, DAVE ALAN;  
SCHEUBEL, EMMANUEL y  
SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 529 443 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica para tratar infecciones del HCV

5 La presente invención proporciona nuevas formulaciones para el tratamiento de infecciones del VHC (= HCV), que contienen el 4-fluor-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxilato de (Z)-(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo-[14.3.0.0<sup>4,6</sup>]nonadec-7-en-18-ilo, que a continuación se denominará "compuesto I", o sus sales farmacéuticamente aceptables. El compuesto I tiene actividad como agente antiviral.

10 El compuesto I es un análogo de péptido, ya conocido para el tratamiento de la infección del HCV. El compuesto puede utilizarse solo o en combinación con una cantidad de uno o más agentes antivirales adicionales, eficaz para lograr una respuesta antiviral sostenida en el paciente. El compuesto I inhibe la actividad enzimática de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV). Estos compuestos se han descrito en el documento WO 2005/037214.

15 El compuesto I está disponible en las formas cristalina y amorfa y tiene propiedades físico-químicas dependientes del pH, en particular la solubilidad y permeabilidad, dentro del intervalo fisiológico. Debido a sus limitaciones de solubilidad y permeabilidad, se considera el compuesto I como compuesto del grupo 4 del Sistema de clasificación biofarmacéutica (absorción oral limitada por la solubilidad y permeabilidad).

20 Los ácidos débiles, que tienen propiedades físico-químicas dependientes del pH, plantean retos especiales a los científicos formuladores. En el caso de fármacos que tienen una solubilidad y biodisponibilidad limitadas por la velocidad de disolución, este reto es significativo. Las estrategias generales para mejorar la biodisponibilidad incluyen la reducción del tamaño de partícula del fármaco, el uso de co-disolventes o de agentes complejantes, la dispersión del fármaco en matrices hidrófilas, el uso de sistemas de liberación de fármacos basados en lípidos, por ejemplo los sistemas de liberación de fármacos autoemulsionantes, las microemulsiones, los sistemas micelares, la dispersión sólida y molecular y se han debatido ampliamente, p.ej. en Choi y col., Drug Dev. Ind. Pharm., vol. 29(10), 1085-1094, 2003; Yueksel y col., Eur. J. Pharm. and Biopharm., vol. 56(3), 453-459, 2003 y en la patente US-6,632,455.

30 El reto de biodisponibilidad que plantea el compuesto I no es simplemente el resultado de la baja solubilidad, sino que se debe a su tendencia específica las interacciones cohesivas entre las partículas en medios acuosos. Si la forma salina cristalina del compuesto I se coloca en medio ácido, entonces se disocia rápidamente, formando el ácido libre amorfo. Debido a su carácter hidrófobo, estas partículas amorfas se agregan, reduciendo la superficie de contacto con el medio acuoso. Esta asociación suelta conduce rápidamente a la aglomeración de partículas y a la formación de partículas de estructuras mayores. Este fenómeno se traduce en una reducción marcada de la superficie específica del compuesto I en el entorno acuoso y por consiguiente en una disminución de la velocidad de disolución.

35 Esta interacción de las partículas en medio acuoso es lo que limita primariamente la biodisponibilidad del compuesto I. Existe, pues, demanda de nuevas formulaciones que puedan superar este problema con el fin de mejorar la absorción oral y la eficacia terapéutica del compuesto I.

40 De modo sorprendente, los inventores presentes han encontrado que una composición farmacéutica granulada que contengan partículas farmacológicas del compuesto I y por lo menos un poloxámero supera los inconvenientes de la técnica v y proporciona una mejor dispersabilidad del compuesto I, que en último término redundará en una mayor eficacia farmacocinética, es decir, una absorción oral mayor y menos variable del compuesto I. La presente invención proporciona, pues, una composición farmacéutica sólida del compuesto I que tiene una mayor eficacia farmacocinética, es decir, una mayor biodisponibilidad, una variabilidad reducida y un efecto reducido de los alimentos. La velocidad de disolución del compuesto I en medio acuoso de las formulaciones que contienen poloxámero es de modo sorprendente independiente del tamaño de partícula del fármaco. Esto es contrario a las teorías de la técnica anterior, según las cuales la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, que se presentan en forma de dispersiones de partículas cristalinas en un poloxámero o en otras matrices hidrófilas similares, dependen en gran manera del tamaño de partícula API.

55 Las tecnologías de fabricación, por ejemplo la granulación húmeda y seca, la granulación en lecho fluidizado, la extrusión de masa fundida caliente, el secado por atomización, la coagulación por atomización, la evaporación de disolventes y la granulación de alto cizallamiento, son estrategias útiles para obtener la composición farmacéutica granulada según la presente invención mediante un mezclado íntimo. En una forma de ejecución de la presente invención, la composición farmacéutica granulada se fabrica por extrusión de masa fundida caliente. De modo sorprendente se ha encontrado que la extrusión de masa fundida caliente permite resolver un gran número de problemas de fabricación y de fluidez del material pulverulento, que son típicos de los procesos de granulación, en los que se agregan un floculante y polvos de mala compresión, por ejemplo la sustancia farmacológica del compuesto I. La extrusión de masa fundida caliente consigue resultados óptimos en lo que respecta a la idoneidad para la fabricación, estabilidad, biodisponibilidad y aceptación por parte del paciente de la composición farmacéutica granulada según la presente invención.

65

Los términos siguientes se emplean aquí para indicar los significados siguientes.

El término “API” significa un ingrediente farmacéuticamente activo.

5 El término “excipiente” indica una sustancia inactiva empleada como vehículo del ingrediente farmacéuticamente activo. Los excipientes pueden utilizarse para facilitar la absorción del ingrediente farmacéuticamente activo, para aumentar el volumen de las formulaciones con el fin de facilitar el proceso de fabricación o para ayudar a estabilizar el ingrediente farmacéuticamente activo. Con el fin de maximizar las características físicas de las tabletas, la formulación puede contener además otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo antiadherentes, aglutinantes, cargas de relleno/diluyentes, desintegrantes, estabilizantes, auxiliares de compresión, lubricantes, auxiliares de granulación, auxiliares reológicos y similares. El recubrimiento de membrana puede contener además otros excipientes de recubrimiento, por ejemplo agentes de opacidad, pigmentos, colorantes y similares. La elección de estos materiales y las cantidades a utilizar se consideran contempladas dentro de la técnica.

15 El término “diluyente” o “carga de relleno” se emplea aquí para indicar un excipiente inerte, que se añade para ajustar el volumen, con el fin de producir un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes comunes incluyen el fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manita, cloruro sódico, almidón y azúcar en polvo. Los diluyentes del tipo manita, lactosa, sorbita, sucrosa e inositol en cantidades suficientes facilitan la desintegración de la tableta y se emplean a menudo en las tabletas masticables. La celulosa microcristalina (AVICEL®) se ha empleado como excipiente para la granulación húmeda y para formulaciones de compresión directa.

25 El término “poloxámero” indica un copolímero de tres bloques no iónicos, formado por una cadena hidrófoba central de poli(óxido de propileno) (PPO) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de poli(óxido de etileno) (PEO), cada cadena de PPO o de PEO puede tener un peso molecular diferente. Los poloxámeros se conocen también con el nombre comercial de Pluronic. Un poloxámero especial es el Poloxámero 188, un poloxámero, cuya cadena PPO tiene un peso molecular de 1800 g/mol y un contenido de PEO del 80% (p/p). Los poloxámeros se suministran dentro de un amplio espectro de pesos moleculares, puntos de fusión y carácter hidrófilo y en las formulaciones farmacéuticas se emplean normalmente como agentes humectantes para mejorar la biodisponibilidad.

30 El Poloxámero 188 (Lutrol™ F68) es un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno y figura en la monografía NF como poloxámero 188. Los poloxámeros se suministran dentro de un amplio espectro de pesos moleculares, puntos de fusión y carácter hidrófilo y en las formulaciones farmacéuticas se emplean normalmente como agentes humectantes para mejorar la biodisponibilidad. Los suministra la empresa BASF (NJ, EE.UU.). El Lutrol™ F68 empleado en esta invención tiene un peso molecular en torno a los 8400 daltones, un punto de fusión de 52° a 54°C, un HLB (equilibrio hidrófilo-hidrófobo) de 18-29 y un tamaño medio de partícula comprendido entre 1 micra y 500 micras.

40 El término “aglutinante” se emplea aquí para indicar un excipiente que se añade para impartir propiedades cohesivas al polvo, lo cual permite que la tableta comprimida conserve su integridad. Los materiales que se emplean habitualmente como aglutinantes incluyen al almidón, gelatina y azúcares, por ejemplo la sucrosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa. En algunas formulaciones pueden utilizarse también como aglutinantes las gomas naturales y sintéticas, incluidas las gomas de acacia, alginato sódico, goma panwar, goma ghatti, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etilcelulosa y la hipromelosa.

45 El término “lubricante” se emplea aquí para indicar un excipiente que se añade para impedir la adhesión del material de la tableta a la superficie de los moldes y de los punzones (machos). Los lubricantes empleados habitualmente incluyen al talco, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y PEG. Los lubricantes solubles en agua incluyen el benzoato sódico, mezclas de benzoato sódico y acetato sódico, cloruro sódico, leucina y Carbowax 4000.

50 El término “deslizante” (glidant) se emplea aquí para indicar un excipiente que se añade para mejorar las características reológicas del polvo de la tableta. El dióxido de silicio coloidal (AEROSIL®) es un deslizante habitual. El talco puede servir como combinación de lubricante/deslizante.

55 El término “desintegrante” se emplea aquí para indicar un excipiente que se añade para facilitar la rotura y desintegración después de la administración. El almidón de maíz y el almidón de patata secados y pulverizados son los desintegrantes más populares. Han de tener mucha afinidad con el agua e hincharse cuando se humedecen, lo cual provoca la rotura de la tableta. Un grupo de materiales conocidos como super-desintegrantes incluyen a la croscarmelosa sódica, una celulosa reticulada, la crospovidona, un polímero reticulado y el almidón-glicolato sódico, un almidón reticulado. La crospovidona (POLYPLASDONE®) es un homopolímero de N-vinil-pirrolidona, reticulado, sintético, insoluble, pero que se hincha rápidamente.

65 El término “farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo un vehículo, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable, indica que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto concreto.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y se forman con ácidos inorgánicos u orgánicos o con base inorgánicas u orgánicas apropiados, no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición de bases incluyen las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amonio cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para convertirlo en una sal es un técnica ya conocida que emplean los químicos farmacéuticos para obtener una mejor estabilidad física y química, mejor carácter higroscópico y mejor solubilidad de los compuestos, véase, p.ej., H. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6<sup>a</sup> ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

El término “extragranular” indica los ingredientes de las tabletas que se añaden a una mezcla fundida caliente o una mezcla granulada húmeda (es decir, el primer componente granular) del compuesto I y un aglutinante. Sin embargo, por razones de claridad, una tableta o cápsula puede contener más de un componente granular.

El término “respuesta viral sostenida” (SVR; también denominada “respuesta sostenida” o “respuesta duradera”), se emplea aquí para indicar la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento contra la infección del HCV, en términos de concentración de HCV en el suero. En general, una “respuesta viral sostenida” indica un RNA de HCV no detectable (p.ej. inferior a 500, inferior a 200 o inferior a 200 copias de genoma por mililitro de suero) en el suero del paciente durante un período por lo menos de un mes, por lo menos de dos meses, por lo menos de tres meses, por lo menos de cuatro meses, por lo menos de cinco meses o por lo menos de seis meses, después de haber cesado el tratamiento.

El término “extrusión de masa fundida caliente” o “HME” indica un proceso término, que se ha importado de la industria de los plásticos para fabricar sistemas de matriz para fines farmacéuticos. Normalmente se incluye el compuesto terapéutico en forma de polvo o de gránulos dentro de la formulación y se dispersa en un vehículo termoplástico fundido, por ejemplo una cera o un polímero, durante el proceso. Los procesos térmicos suponen trabajar a temperaturas elevadas y aplicar fuerzas de cizallamiento. Después de la solidificación, el material puede molerse para obtener polvos que después se procesan o se comprimen para formar tabletas, minibarras o cilindros para la posterior esferonización.

En la figura 1 se describe esquemáticamente el proceso de fabricación de la composición farmacéutica granulada según la presente invención, que contiene el compuesto I y por lo menos un poloxámero, dicho compuesto I, por lo menos un poloxámero y opcionalmente una carga de relleno soluble en agua se mezclan por un proceso de extrusión de masa fundida caliente, se muelen y se tamizan antes de la incorporación de otros ingredientes (excipientes) requeridos para forma de dosificación oral final.

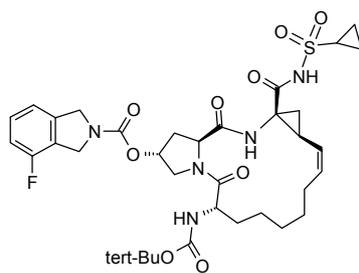
La figura 2(A) se refiere a gránulos del compuesto I-poloxámero 188 fabricados por HME y la figura 2(B) a gránulos de compuesto I-PEG 8000 fabricados por HME, ambos suspendidos en HCl 0,1 N durante dos horas. Las figuras 2(A) y 2(B) demuestran la eficacia del poloxámero 188 en lo tocante a conservar una suspensión final de las partículas del compuesto I en medio ácido. Mantener la suspensión del compuesto I en ácido finamente dispersada es esencial para mejorar la absorción oral del compuesto I, ya que asegurar que el fármaco se halla en una forma fácilmente soluble cuando llega al tracto intestinal.

En la figura 3 se incluye los efectos de disolución comparativos de: (1) las tabletas extruidas en masa fundida, producidas con arreglo al ejemplo 1 (indicadas mediante triángulos), (2) las cápsulas de gelatina blanda, que contienen una solución del compuesto I (indicada mediante estrellas) y (3) una tableta que contiene una dispersión amorfa del compuesto I producida por secado de atomización (indicada mediante círculos).

En la figura 4 se recogen los resultados de los ensayos de disolución comparando la liberación del compuesto I en tampón acetato de pH 5,0 en la figura 4(A) y en tampón acetato de pH 7,5 en la figura 4(B) a partir de tabletas producidas con arreglo al ejemplo 2, que contienen el compuesto I micronizado y en forma no micronizada (tal cual).

En la figura 5 se recogen los resultados de los ensayos de disolución de tabletas del compuesto I que contienen gránulos extruidos de masa fundida, de tamaños variables.

En una primera forma de ejecución, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica granulada que contiene un compuesto de la fórmula (I)



(también llamada "compuesto I") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un poloxámero, en donde el por lo menos un poloxámero es poloxámero 188. El compuesto I puede estar presente en estado cristalino o amorfo.

5 En una forma alternativa de ejecución, por lo menos un poloxámero es el poloxámero 188. La composición farmacéutica granulada según la presente invención contiene con preferencia del 20 al 50% p/p del compuesto I y del 20 al 40 % p/p del poloxámero 188.

10 En otra forma alternativa de ejecución, la composición farmacéutica granulada según la presente invención contiene además una carga de relleno intragranular, por ejemplo el fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manita, cloruro sódico, almidón y azúcar en polvo. Con preferencia se añade la manita como carga de relleno intragranular en una cantidad de hasta el 80 % p/p e incluso con mayor preferencia en una cantidad hasta el 40 % p/p. Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica granulada que contiene el 40% p/p del compuesto I, un 23% p/p del poloxámero 188 y un 37% p/p de manita.

15 En otra forma alternativa adicional de ejecución, la composición farmacéutica granulada según la presente invención es una composición binaria, que contiene un compuesto de la fórmula (I) en una cantidad del 20 al 80% p/p y un poloxámero en una cantidad del 20 al 80% p/p. Con preferencia, dicha composición binaria contiene un compuesto de la fórmula (I) en una cantidad del 40 al 60% p/p y un poloxámero en una cantidad del 40 al 60% p/p.

20 La composición farmacéutica granulada según la presente invención puede fabricarse por un proceso de extrusión de masa fundida caliente (HME). Por lo tanto, la presente invención proporciona también un método para la fabricación de una composición farmacéutica granulada que contiene el compuesto I y por lo menos un poloxámero por HME. Para la extrusión de masa fundida caliente se emplea normalmente extrusoras monohusillo o de doble husillo, de varios tamaños y con una o varias zonas de temperatura. La energía aportada al sistema de extrusión, ya sea en forma de calor externo suministrado a diferentes zonas de temperatura, ya sea en forma de energía mecánica de los husillos en rotación, debería ser suficiente para mantener fundido el polímero. Sin embargo, la energía aplicada al sistema de extrusión no debería ser tan grande que provocara la degradación del polímero o de los demás componentes de la formulación. El diámetro y la forma del macarrón extruido se gobierna fundamentalmente con el diámetro y la geometría del orificio de la boquilla, pero puede influirse también en ellos mediante las propiedades viscoelásticas del polímero fundido. Son apropiadas las boquillas circulares, de diámetro comprendido entre 500 y 4000 micras. Los macarrones extruidos pueden cortarse formando lentejas (pellets) cilíndricas en estado caliente o bien, después de enfriarse a temperatura ambiente, pueden seguir esferonizándose. Se han desarrollado diversas tecnologías para la posterior conversión en lentejas y en esferas en métodos continuo o semicontinuo, que son bien conocidos en la técnica.

25 Mediante ensayos "in vitro" se ha demostrado que la composición farmacéutica granulada según la presente invención aumenta la dispersabilidad del compuesto I en un entorno acuoso, debido a la interacción específica entre las partículas de fármaco y por lo menos un poloxámero. Se ha encontrado que la dispersabilidad y la disolución del compuesto I de esta composición son independientes del tamaño de partícula del fármaco. Finalmente se ha encontrado que la composición intensifica la absorción oral del compuesto I en los humanos con respecto al modelo de formulación basado en la solución.

30 En la composición farmacéutica granulada según la presente invención se impide la aglomeración de las partículas en medio acuoso, lo cual se traduce en una mejor biodisponibilidad. Además se reduce al mínimo el efecto de los alimentos en la eficacia farmacocinética del producto. La forma física preferida del poloxámero 188, es la de material finamente dividido en partículas con el fin de permitir un mezclado íntimo. Aparte del poloxámero 188 hay otros poloxámeros idóneos, que incluyen el poloxámero 407 y el poloxámero 338. Pueden añadirse también otros tensioactivos no iónicos, por ejemplo la TPGS de vitamina E (Eastman Kodak), el Gelucire 44/14, Gelucire 50/13 (Gattefosse, NJ), Solutol HS15, Lutrol F77, Cremophor RH40 (BASF, NJ), dipalmitato de sucrosa y diestearato de sucrosa (Croda, NJ).

35 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere también a una forma de dosificación oral, formada por la composición farmacéutica granulada descrita previamente. La forma de dosificación oral es con preferencia una tableta o una cápsula y puede contener excipientes adicionales, por ejemplo cargas de relleno, aglutinantes,

desintegrantes, lubricantes, antiadherentes, deslizantes, colorantes, recubrimientos poliméricos y plastificantes. La forma de dosificación oral puede contener también un recubrimiento de tipo película para la liberación inmediata.

5 Las tabletas convencionales, fabricadas por las técnicas habituales de compresión de tabletas y recubrimiento, requieren el uso de diversos porcentajes de excipientes además del o de los agentes activos para optimizar las propiedades físicas de los ingredientes que permiten la fabricación adecuada de la tableta y de un producto final, que se administre fácilmente al paciente. Estos excipientes pueden incluir cargas de relleno, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes, deslizantes, colorantes, recubrimientos poliméricos y plastificantes. Las cargas de relleno o diluyentes son agentes voluminadores inertes, que proporcionan un material suficiente que  
10 puede comprimirse para convertir el polvo en tableta.

Los recubrimientos de membrana pueden contener además otros excipientes de recubrimiento, por ejemplo agente que confieren opacidad, pigmentos, colorantes y similares. La elección de estos materiales y las cantidades a utilizar pertenecen al estado de la técnica. Con el fin de minimizar el endurecimiento y la rotura del recubrimiento de membrana suele ser deseable el uso de un plastificante combinado con el material polimérico de recubrimiento. Los  
15 ejemplos de plastificantes que pueden utilizarse según la invención incluyen a: la triacetina, el propilenglicol, polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 1.000, el ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales y minerales, ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> y similares.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la fabricación de la composición farmacéutica granulada y las formas de dosificación sólidas, por ejemplo tabletas y cápsulas, según la presente invención. Los ejemplos y preparaciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención.

Ejemplo 1

25 Evaluación de la dispersabilidad de gránulos que contienen el compuesto I y, como aglutinantes, el poloxámero 188 y PEG 8000

Los gránulos del compuesto I empleando como aglutinante el poloxámero 188 o el PEG 8000 pueden producirse por extrusión de masa fundida caliente. La composición de las dos formulaciones granuladas se recoge en la tabla 1. Los componentes de estas formulaciones pueden mezclarse en una mezcladora convencional de materiales pulverulentos. Después se procesa la mezcla de polvo por extrusión de masa fundida caliente empleando un sistema de extrusión de doble husillo (HAAKE MiniLab) a 70°C, con una velocidad de giro de los husillos de 200 rpm. A continuación puede molerse el macarrón extruido en un molino convencional de martillos (L1A Lab Scale FitzMill) con que tiene un inserto de pantalla (tamiz) de 2,0 mm.  
35

Tabla 1

	gránulos de poloxámero	gránulos de PEG
ingrediente	% p/p	% p/p
compuesto I, sal sódica	40	40
D-manita pulv.	37	37
poloxámero 188	23	--
PEG 8000	--	23

La dispersabilidad relativa de estos gránulos se evalúa con arreglo al método siguiente:

40 Se añaden dos gramos del compuesto I-poloxámero 188 y compuesto I-PEG 8000 extruidos por HME a dos vasos de precipitados separados que contienen 250 ml de HCl 0,1 N y se mezclan durante dos minutos con agitador magnético. Se dejan las suspensiones en reposo durante dos horas sin agitación, se evalúan cualitativamente y se fotografían. Los resultados de este análisis se recogen en la figura 2.

45 (A) se refiere a los gránulos de compuesto I-poloxámero 188 HME y (B) a los gránulos del compuesto I-PEG 8000 HME suspendidos en HCl 0,1 N durante dos horas. Las imágenes (A) y (B) demuestran la eficacia del poloxámero 188 en lo que respecta a mantener una suspensión fina de las partículas del compuesto I en medio ácido. El mantenimiento de la suspensión finamente dispersada del compuesto I en el ácido es fundamental para mejorar la absorción oral del compuesto I, ya que asegura que el fármaco se halla en una forma que se disolverá rápidamente cuando llegue al tracto intestinal. La interacción específica del compuesto I y el poloxámero 188 en medio acuoso es la causa fundamental que explica la excelente dispersabilidad de estos gránulos HME. La aglomeración que conduce a la sedimentación, observada en los gránulos de PEG, es típica de las formulaciones producidas por medios convencionales o que no contienen por lo menos un poloxámero.  
50

55 Ejemplo 2

Formulaciones de tabletas del compuesto I fabricadas por extrusión de masa fundida caliente

La granulación del compuesto I puede realizarse por un proceso de extrusión de masa fundida caliente. Es el método más preferido, porque proporciona una mezcla íntima del compuesto I con por lo menos un poloxámero, con

preferencia el poloxámero 188, que se traduce en una composición farmacéutica granulada más uniforme y robusta y en último término en la forma de dosificación oral final. Dado que el proceso de extrusión de masa fundida caliente es continuo, proporciona además ventajas adicionales cuando se debe extrapolar a una escala industrial de producción de la forma de dosificación oral final. En la tabla 2 se presenta una forma de dosificación oral final típica, que contiene una composición farmacéutica granulada según la presente invención. El correspondiente proceso de fabricación es representado esquemáticamente en la figura 1.

Tabla 2

Ingrediente	cantidad (mg/tab.)	%p/p
compuesto I (sal sódica)	103,00	17,48
D-manita pulv.	95,28	16,17
poloxámero 188	59,23	10,05
peso intragranular total	257,51	43,70
manita (Parreck M200)	240,34	40,78
croscarmelosa sódica	22,89	3,88
talco	22,89	3,88
estearilfumarato sódico	22,89	3,88
dióxido de silicio coloidal	5,72	0,97
peso total del núcleo	572,24	97,09
Opadry II marrón	17,17	2,91
peso total de la tableta	589,41	100,00

Se mezclan los componentes intragranulares, el compuesto I y el poloxámero 188, en una mezcladora común (arca o dos cáscaras). Se introduce el polvo resultante en una extrusora común (American Leistritz, modelo Micro-18 extrusora de doble husillo para laboratorio), empleando una alimentación común de pérdida de peso, que aporta 75 g/min, manteniendo la velocidad de rotación del husillo en 290 rpm. La extrusora de doble husillo está equipada con husillos de la geometría apropiada, que acarrearán y mezclan los componentes intragranulares a lo largo del cilindro. El cilindro está formado por siete bloques de temperatura controlada más la boquilla, que se mantienen a las temperaturas siguientes: 35, 45, 60, 60, 60, 45, 40, 40°C. Se transportan los macarrones extruidos que salen de la boquilla mediante una cinta transportadora equipada con un sistema de enfriamiento por aire. Se recogen los materiales extruidos, se muelen en un molino de martillos empleando un tamiz de 2,0 mm, con velocidad media. Se mezclan los granúlos con los excipientes externos en una mezcladora apropiada. Se comprime la mezcla final para formar tabletas, empleando para ello una máquina compresora de tabletas. Los núcleos pueden recubrirse seguidamente con una película convencional en bandejas de recubrimiento con salida de aire.

## Ejemplo 3

Ensayos de disolución de varios modelos de formulación del compuesto I

El ensayo de disolución de las muestras referenciadas en la figura 3 se efectúa en un sistema de disolución inteligente fuera de línea llamado SOTAX AT7 (SOTAX, Allschwil, Suiza) configurado con paletas (USP app. 2, rot paddle), bomba peristáltica para la instalación automática de entrada y distribución de muestras de medios que se envasan en los viales de HPLC. La disolución se realiza a 37°C en 900 ml de tampón acetato 10 mM de pH 5,0 y tampón fosfato 10 mM de pH 7,5, respectivamente, ensayando 3 ó 6 unidades por ciclo, aplicando una velocidad de paleta de 50 rpm. Después de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min se introducen las muestras (1,5 ml) en la zona central, entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta rotatoria, pero a más de 1 cm de distancia de la pared del recipiente. Los tubos y filtros relevantes se enjuagan con 25 ml de solución de muestra en circuito cerrado antes de realizar el muestreo. Todas las muestras se filtran a través de un prefiltro de cánula (35 µm) u otro dispositivo equivalente y un filtro de fibra de vidrio de 1 µm (p.ej. Pall Acrodisc) antes del envasado en botellas para el posterior análisis HPLC.

Los análisis HPLC se realizan en un sistema HPLC Agilent de la serie 1100 u otro equivalente en modo de elución isocrática, efectuando la detección UV a 215 nm. El caudal de la bomba, la temperatura de la columna y el volumen inyectado se fijan en consigna en 1,5 ml/min, 15°C y 5 µl. La separación cromatográfica se realiza en una columna C18 de fase inversa, dimensiones: 50 x 4,6 mm. La fase móvil consiste en una mezcla 53:47 en volumen de tampón fosfato amónico 20 mM de pH 7,0 y acetonitrilo. Los resultados se indican en forma de % de recuperación, porcentaje referido a la concentración nominal especificada de la muestra ensayada en cuestión que se está investigando, tomando en consideración el volumen de muestra retirado (corrección de volumen).

En la figura 3 se representa la eficacia comparativa de disolución de: (1) tabletas extruidas en masa fundida, producidas con arreglo al ejemplo 1 (triángulos), (2) cápsulas de gelatina blanda que contienen una solución del compuesto I (estrellas) y (3) una tableta que contiene una dispersión amorfa del compuesto I producida mediante secado por atomización (círculos).

Los resultados de disolución ponen claramente de manifiesto la velocidad de disolución sorprendentemente rápida del compuesto I en el caso de las tabletas extruidas de una masa fundida (HME) después de transitar por un fluido gástrico simulado y desembocar en un tampón acetato de pH 5,5. Un aspecto especialmente sorprendente de estos resultados de disolución es que la tableta HME, que contiene el fármaco en forma sustancialmente cristalina, presenta un perfil de disolución similar al que tiene una cápsula de gelatina blanda y una tableta secada por atomización, que en ambos casos contienen el fármaco en una forma predominantemente molecular y/o amorfa.

Considerando que el compuesto I es una molécula BCS 4, este resultado es particularmente sorprendente porque la conversión de estos tipos de fármacos en una forma amorfa o molecular suele conllevar un incremento sustancial de la velocidad de disolución, que la sitúa por encima de las formas cristalinas. Las mejores propiedades de disolución implican una mejor eficacia farmacocinética en los mamíferos, que en último término mejora la eficacia de la molécula en lo tocante a su indicación terapéutica.

#### Ejemplo 4

##### Evaluación farmacocinética en humanos de diferentes modelos de formulación del compuesto I

Tabla 3

	Cápsula blanda que contiene líquido (referencia)	Formulación HME
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	35,7 (73%)	42,7 (30%)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml)	40,0 (44%)	48,1 (25%)
T <sub>máx</sub> (h)	1,00 (0,50-3,00)	1,00 (0,50-1,50)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,70 (28%)	1,75 (29%)

Nivel medio en plasma humano (CV%), excepto para T<sub>máx</sub> (mediana e intervalo)

En la tabla 3 se demuestra que se puede conseguir un aumento de biodisponibilidad con la composición farmacéutica granulada según la presente invención y de modo más específico con la composición farmacéutica granulada obtenida con arreglo al ejemplo 3. Esta formulación HME contiene el compuesto I en forma cristalina no disuelta. De modo sorprendente, la formulación HME tiene valores AUC elevados y variabilidad reducida, si se compara con la cápsula blanda que contiene líquido, en la que el compuesto I ya está disuelto. Esto indica un gran beneficio, debido a la oclusión íntima del API en el poloxámero 188 que es un polímero hidrófilo. La escasa variabilidad de la formulación HME conduce a niveles constantes en la sangre, asociados con una reducción de efectos secundarios potenciales.

#### Ejemplo 5

##### Nivel en plasma de perro

Tabla 4

	tableta de 100 mg de compuesto I a partir de gránulos HME sin manita	tableta de 100 mg de compuesto I a partir de gránulos HME con manita
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	658 (64)	2760 (1180)
AUC (ng*h/ml)	605 (86)	2180 (911)

Nivel medio en plasma de perro (CV)

En la tabla 4 se recoge la comparación de los niveles del compuesto I en plasma de perro. La comparación entre las tabletas que contienen el compuesto I con y sin manita indica que la carga de relleno hidrófila manita conduce a niveles en plasma más elevados respecto a la AUC. Estos resultados indican que, además del poloxámero 188, también la carga de relleno manita en combinación con el poloxámero 188 sigue aumentando la biodisponibilidad del compuesto I.

#### Ejemplo 6

##### Ensayo de disolución de tabletas HME producidas con diversos tipos de tamaños de partícula de la sal sódica del compuesto I

El ensayo de disolución de las muestras referenciadas en la figura 4 se efectúa en un sistema de disolución inteligente fuera de línea llamado SOTAX AT7 (SOTAX, Allschwil, Suiza) configurado con paletas (USP app. 2, rot paddle), bomba peristáltica para la instalación automática de entrada y distribución de muestras de medios que se envasan en los viales de HPLC. La disolución se realiza a 37°C en 900 ml de tampón acetato 10 mM de pH 5,0 y

tampón fosfato 10 mM de pH 7,5, respectivamente, ensayando 3 ó 6 unidades por ciclo, aplicando una velocidad de paleta de 50 rpm. Después de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min se introducen las muestras (1,5 ml) en la zona central, entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta rotatoria, pero a más de 1 cm de distancia de la pared del recipiente. Los tubos y filtros relevantes se enjuagan con 25 ml de solución de muestra en circuito cerrado antes de realizar el muestreo. Todas las muestras se filtran a través de un prefiltro de cánula (35 µm) u otro dispositivo equivalente y un filtro de fibra de vidrio de 1 µm (p.ej. Pall Acrodisc) antes del envasado en botellas para el posterior análisis HPLC.

Los análisis HPLC se realizan en un sistema HPLC Agilent de la serie 1100 u otro equivalente en modo de elución isocrática, efectuando la detección UV a 215 nm. El caudal de la bomba, la temperatura de la columna y el volumen inyectado se fijan en consigna en 1,5 ml/min, 15°C y 5 µl. La separación cromatográfica se realiza en una columna C18 de fase inversa, dimensiones: 50 x 4,6 mm. La fase móvil consiste en una mezcla 53:47 en volumen de tampón fosfato amónico 20 mM de pH 7,0 y acetonitrilo. Los resultados se indican en forma de % de recuperación, porcentaje referido a la concentración nominal especificada de la muestra ensayada en cuestión que se está investigando, tomando en consideración el volumen de muestra retirado (corrección de volumen).

En la figura 4 se representan los resultados de los ensayos de disolución comparando la liberación del compuesto I en la figura 4(A) en tampón acetato de pH 5,0 y en la figura 4(B) de pH 7,5, a partir de tabletas producidas según el ejemplo 2, que contienen formas micronizadas y tal cual del compuesto I.

De modo más específico, la figura 4 ilustra que la velocidad de disolución del compuesto I a partir de las tabletas producidas con arreglo al ejemplo 2 es independiente del tamaño de partícula del API. La distribución de tamaños de partícula del compuesto I obtenida después de un proceso de cristalización (tal cual), sin ninguna manipulación mecánica posterior es: 1,5 µm para d(0,1), 5,0 µm para d(0,5), 34,7 µm para d(0,9). La distribución de tamaños de partícula del compuesto I obtenida por micronización del API tal cual es: 0,8 µm para d(0,1), 1,3 µm para d(0,5), 2,2 µm para d(0,9). Por consiguiente, la micronización produce una reducción significativa del tamaño de partícula del compuesto I. La teoría convencional relativa a mejorar las propiedades de disolución de los fármacos poco solubles en agua dice que la velocidad de disolución aumenta a medida que disminuye el tamaño de partícula. Esto se basa en la ecuación de Noyes-Whitney que indica que la cantidad de masa soluble que entra en fase de solución en un disolvente durante un intervalo de tiempo determinado es directamente proporcional a la superficie específica del soluto. Reduciendo el tamaño de partícula por micronización, la superficie específica del compuesto I aumenta de modo significativo. Sin embargo, no se observa el aumento correspondiente de la velocidad de disolución a partir de las tabletas producidas en el ejemplo 2, si se comparan con el API tal cual.

#### Ejemplo 7

##### Ensayo de disolución de tabletas del compuesto I producidas a partir de gránulos HME de tamaños de partícula variables

En la figura 5 se recogen los resultados de los ensayos de disolución de tabletas del compuesto I que contienen gránulos extruidos de una masa fundida caliente, de tamaños variables. Los gránulos empleados en este estudio se obtienen por métodos de extrusión de masa fundida caliente y molienda, descritos en el ejemplo 2. Se dividen los gránulos molidos por tamizado según tamaños de partícula. Después se fabrican las tabletas a partir de los gránulos de diversos tamaños de partícula. Las tabletas se producen también de modo similar al ejemplo 2.

El ensayo de disolución de las muestras referenciadas en la figura 5 se efectúa en un sistema de disolución inteligente fuera de línea llamado SOTAX AT7 (SOTAX, Allschwil, Suiza) configurado con paletas (USP app. 2, rot paddle), bomba peristáltica para la instalación automática de entrada y distribución de muestras de medios que se envasan en los viales de HPLC. La disolución se realiza a 37°C en 900 ml de tampón acetato 10 mM de pH 5,0, ensayando 3 ó 6 unidades por ciclo, aplicando una velocidad de paleta de 50 rpm. Después de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min se introducen las muestras (1,5 ml) en la zona central, entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta rotatoria, pero a más de 1 cm de distancia de la pared del recipiente. Los tubos y filtros relevantes se enjuagan con 25 ml de solución de muestra en circuito cerrado antes de realizar el muestreo. Todas las muestras se filtran a través de un prefiltro de cánula (35 µm) u otro dispositivo equivalente y un filtro de fibra de vidrio de 1 µm (p.ej. Pall Acrodisc) antes del envasado en botellas para el posterior análisis HPLC.

Los análisis HPLC se realizan en un sistema HPLC Agilent de la serie 1100 u otro equivalente en modo de elución isocrática, efectuando la detección UV a 215 nm. El caudal de la bomba, la temperatura de la columna y el volumen inyectado se fijan en consigna en 1,5 ml/min, 15°C y 5 µl. La separación cromatográfica se realiza en una columna C18 de fase inversa, dimensiones: 50 x 4,6 mm. La fase móvil consiste en una mezcla 53:47 en volumen de tampón fosfato amónico 20 mM de pH 7,0 y acetonitrilo. Los resultados se indican en forma de % de recuperación, porcentaje referido a la concentración nominal especificada de la muestra ensayada en cuestión que se está investigando, tomando en consideración el volumen de muestra retirado (corrección de volumen).

Los perfiles de disolución de las tabletas producidas a partir de gránulos extruidos de masa fundida caliente, de tamaños de partícula muy variables, son sobreimponibles. Esto demuestra que la disolución del compuesto I a partir de las tabletas aquí descritas es independiente del tamaño de los gránulos. En las operaciones convencionales de

granulación de compuestos poco solubles, la disolución depende en gran manera de la distribución de los tamaños de partícula de los gránulos.

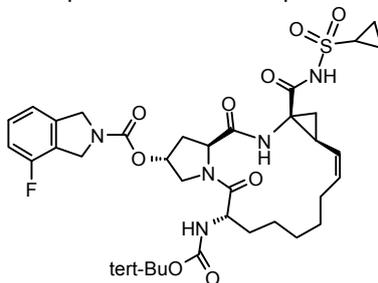
5 Las características presentadas en la descripción previa o en las reivindicaciones siguientes, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función descrita, o un método o un proceso para alcanzar el resultado descrito, si procede, pueden utilizarse por separado o en cualquier combinación de dichas características para llevar a la práctica la invención en diversas formas de la misma.

10 La invención presente se ha descrito con algo de detalle a guisa de ilustración y ejemplo, para fines de claridad y de comprensión. Es obvio para los expertos que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, se da por supuesto que la descripción anterior tiene fines ilustrativos y no restrictivos. El alcance de la invención se determinará, pues, no con referencia a la descripción anterior, sino que se determinará con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance total de los equivalentes, a los que se refieren las reivindicaciones.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica granulada que contiene un compuesto de la fórmula (I)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un poloxámero en donde el por lo menos un poloxámero es poloxámero 188.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1 que contiene además una carga de relleno intragranular, elegida con preferencia entre el grupo formado por el fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manita, almidón-cloruro sódico y azúcar en polvo.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que la carga de relleno intragranular es la manita, con preferencia en una cantidad de hasta el 80 % p/p y con mayor preferencia en una cantidad de hasta el 40 % p/p.
- 15 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 que contiene del 20 al 50% p/p del compuesto de la fórmula (I) y del 20 al 40 % p/p del poloxámero 188.
5. La composición según la reivindicación 4, que contiene un 40% p/p del compuesto de la fórmula (I) y un 23% p/p del poloxámero 188.
- 20 6. La composición según la reivindicación 5, que contiene un 40% p/p del compuesto de la fórmula (I), un 23% p/p del poloxámero 188 y un 37% p/p de manita.
- 25 7. La composición según la reivindicación 1 ó 2, que es una composición binaria formada por un compuesto de la fórmula (I) en una cantidad del 20 al 80% p/p y un poloxámero en una cantidad del 20 al 80% p/p y con preferencia formada por un compuesto de la fórmula (I) en una cantidad del 40 al 60% p/p y un poloxámero en una cantidad del 40 al 60% p/p.
- 30 8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, obtenida por extrusión de masa fundida caliente.
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que el compuesto de la fórmula (I) está presente en forma cristalina.
- 35 10. Una forma de dosificación oral que contiene la composición de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.
11. La forma de dosificación oral de la reivindicación 10 que además contiene por lo menos un excipiente elegido entre el grupo formado por cargas de relleno, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes, deslizantes, colorantes, recubrimientos poliméricos y plastificantes.
- 40 12. La forma de dosificación oral de la reivindicación 10 ú 11, que es una tableta o una cápsula, que contiene con preferencia un recubrimiento de tipo película de liberación inmediata.
- 45 13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 para uso en el tratamiento de infecciones del HCV.
14. Una forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 12 para uso en el tratamiento de infecciones del HCV.

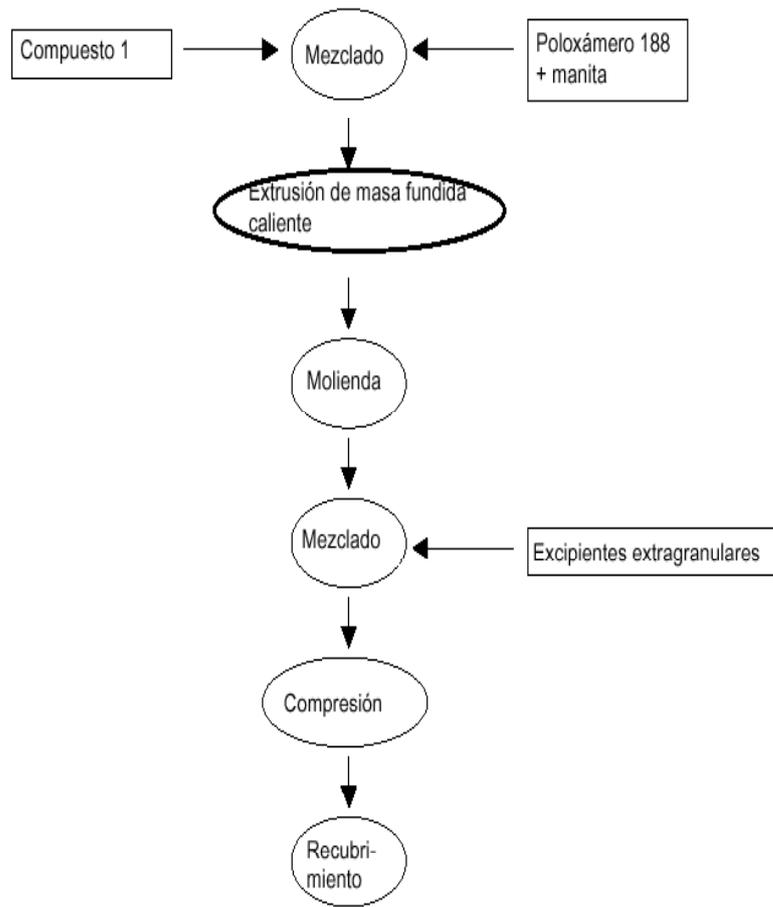


Figura 1

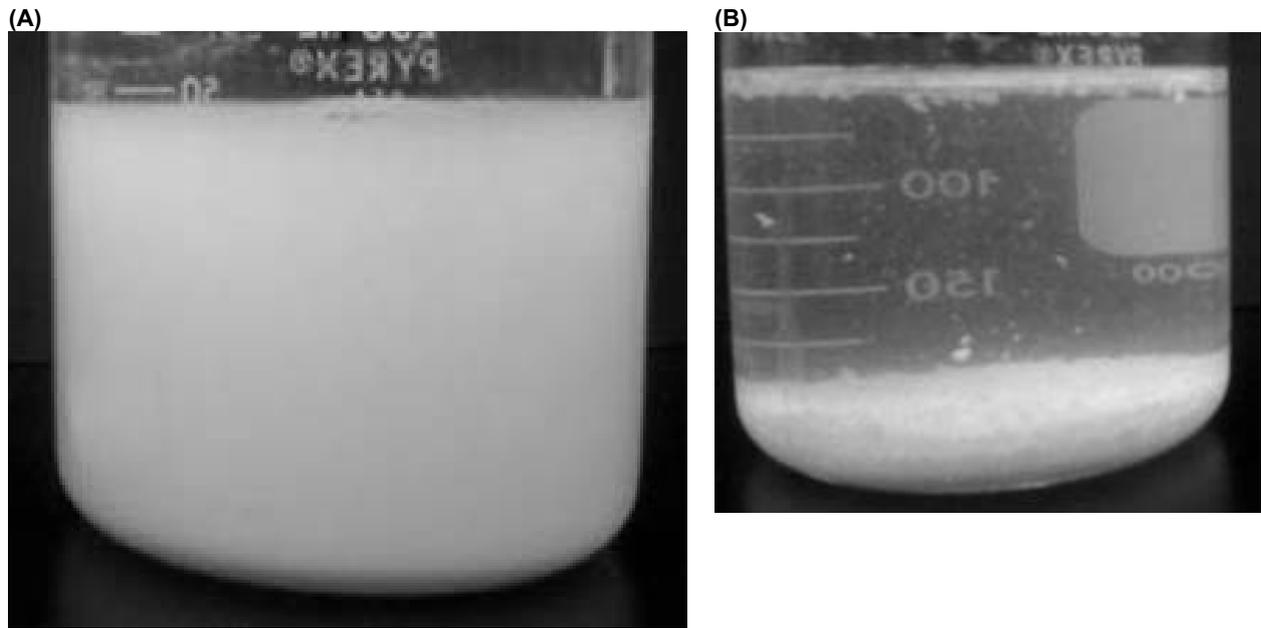


Figura 2

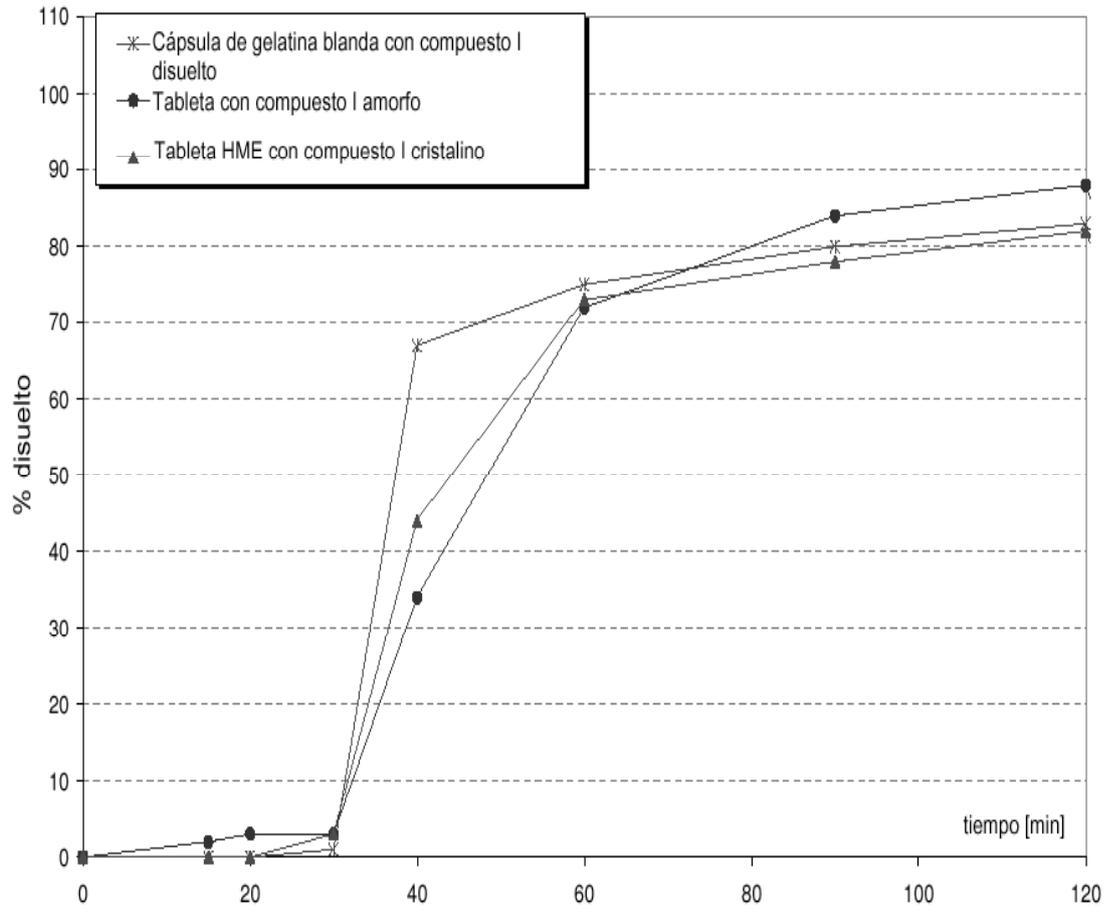


Figura 3

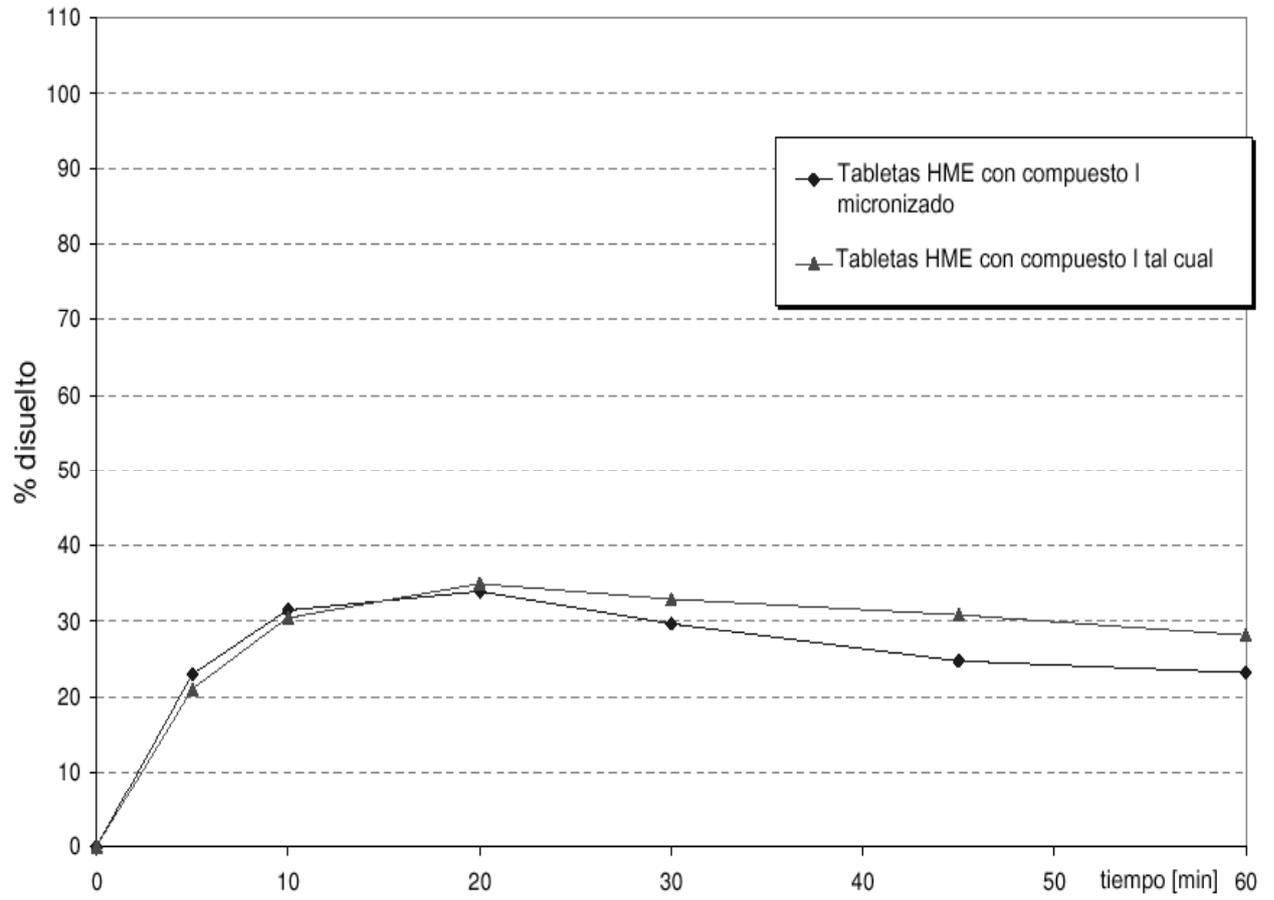


Figura 4A

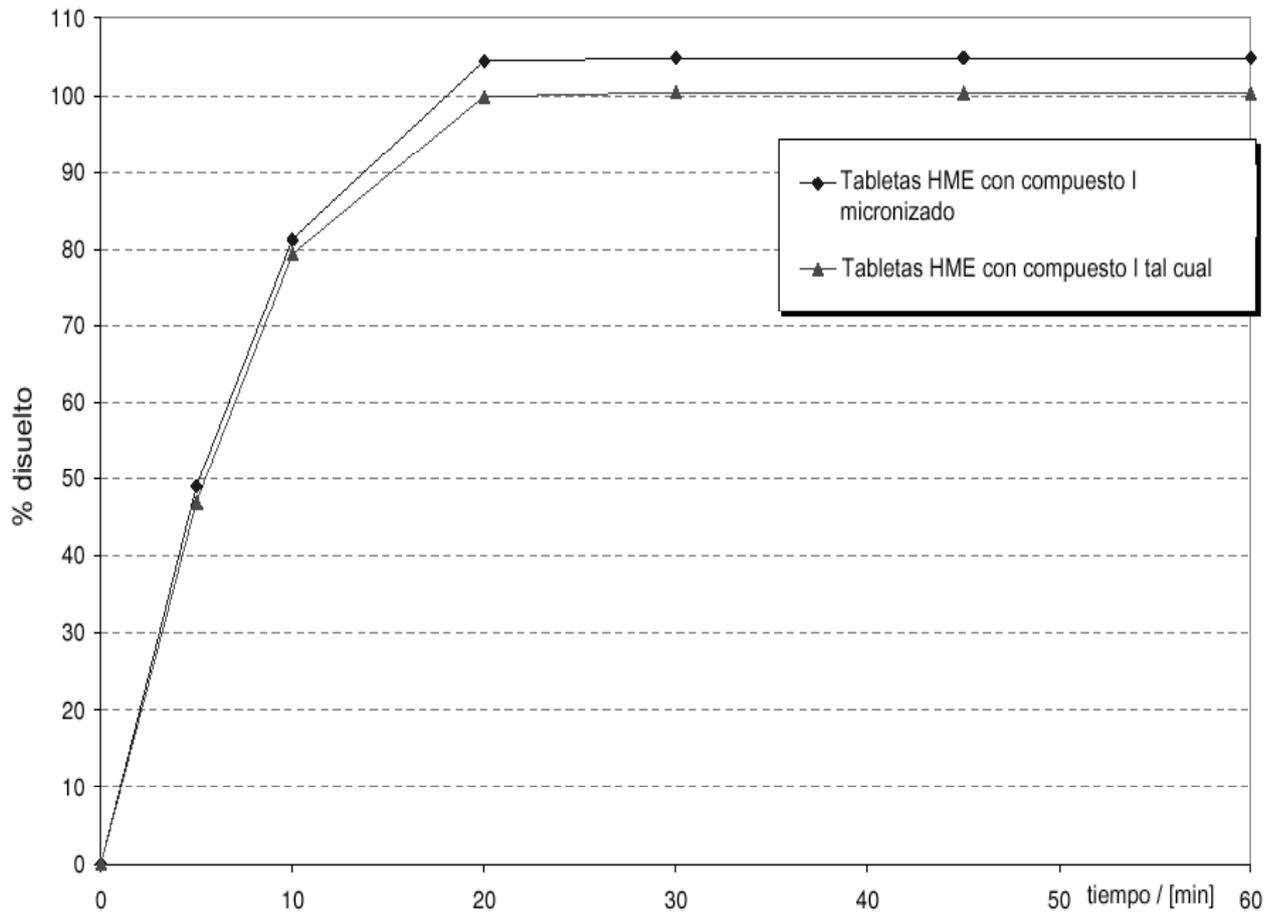


Figura 4B

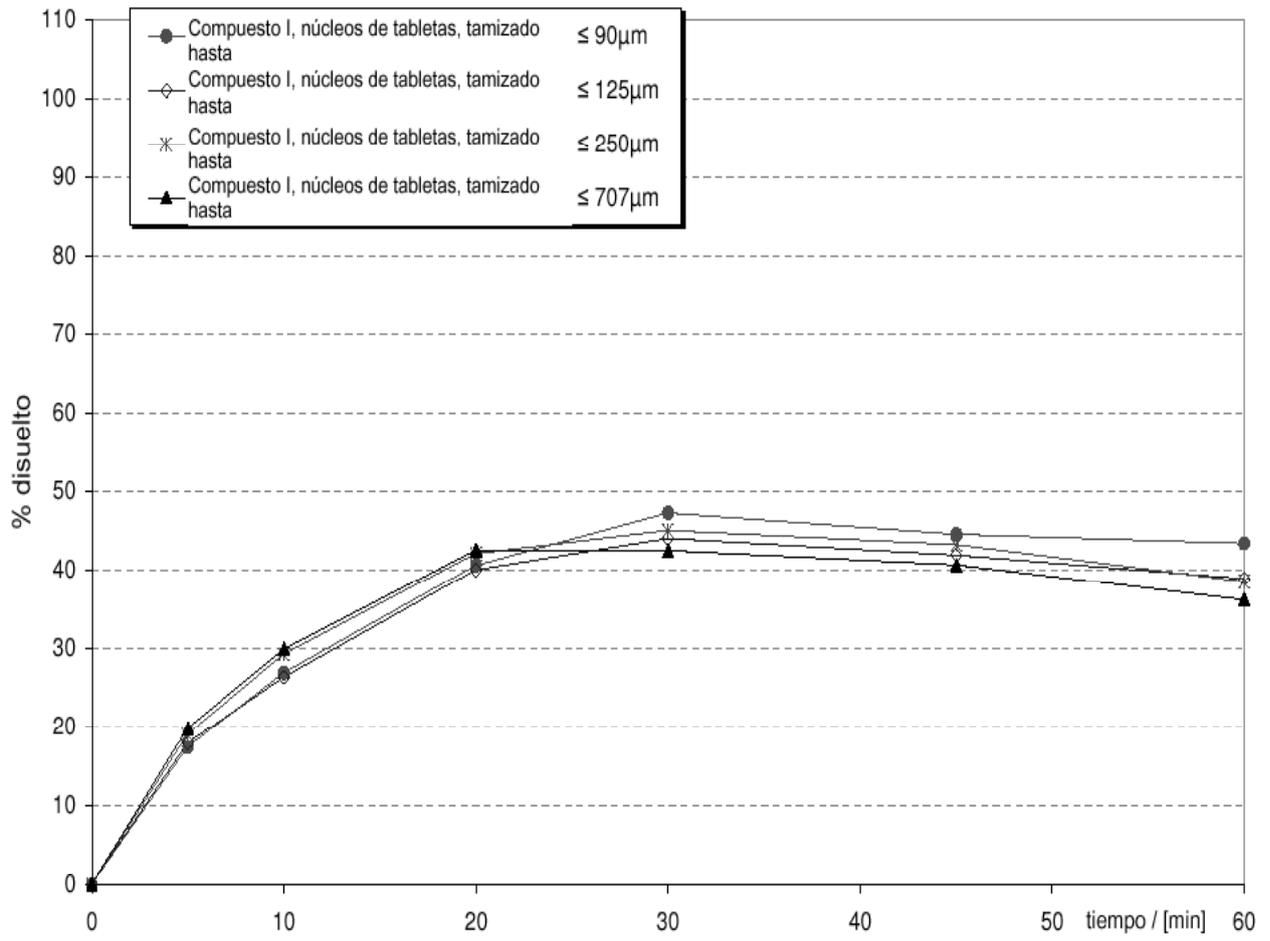


Figura 5