

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 886**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2010 E 10703766 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2393485**

54 Título: **Comprimidos bicapa que comprenden elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir**

30 Prioridad:

06.02.2009 US 150652 P
06.02.2009 US 150655 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

OLIYAI, REZA;
MENNING, MARK M. y
KOZIARA, JOANNA M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 886 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).

mejorar las formas farmacéuticas sólidas que comprenden los compuestos de Fórmulas I, II, III y IV que tienen una estabilidad química, estabilidad física, características de liberación o uniformidad de la dosis mayores o aceptables. También hay una necesidad de procesos mejorados para preparar formas farmacéuticas sólidas de las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmulas I, II, III y IV.

5

Sumario de la invención

La presente invención proporciona formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos) que comprenden los compuestos de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III y la sal de Fórmula IV y métodos para preparar las formas farmacéuticas sólidas. El solicitante ha descubierto que los comprimidos preparados a modo bicapa tienen propiedades superiores a los comprimidos estructurados alternativamente. Este descubrimiento representa un avance en el desarrollo de la terapia de combinación para el tratamiento de infecciones virales tales como el VIH.

10

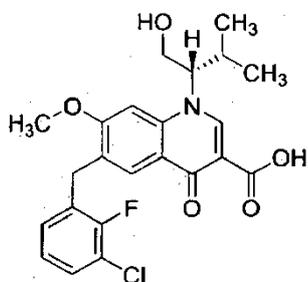
Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa en la que;

15

a) la primera capa comprende:

un compuesto de Fórmula I:

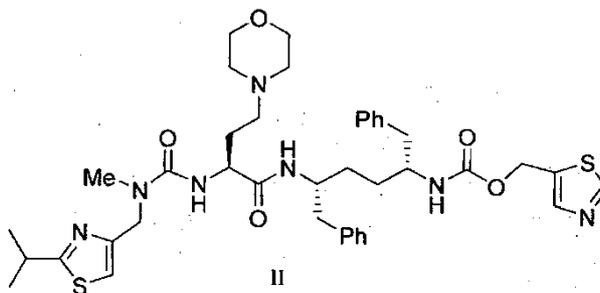
20



I ;

y un compuesto de Fórmula II:

25



II ;

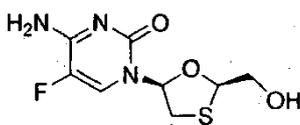
y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable;

30

b) la segunda capa comprende:

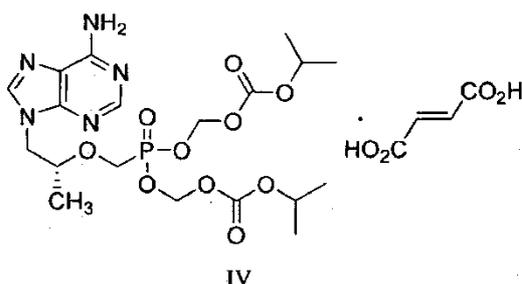
un compuesto de Fórmula III:

35



III ;

y una sal de fórmula IV:



y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 150 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula I; 150 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula III y 300 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula IV.

10 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 150 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula I; 150 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula III y 300 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula IV.

15 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende 150 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula I; 150 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula III y 300 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula IV.

20 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que consiste en 150 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula I; 150 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula III y 300 mg \pm 5 % del compuesto de fórmula IV como principios farmacéuticamente activos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que consiste en 150 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula I; 150 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula III y 300 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula IV como principios farmacéuticamente activos; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención proporciona un comprimido que consiste en lo siguiente:

Componentes	Formulación del Compuesto de Fórmula II 150 mg	
	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	13,9	200,0
Sal de fórmula IV	20,9	300,0
Compuesto de Fórmula I	10,4	150,0
Compuesto de Fórmula II	10,4	150,0
Dióxido de silicio coloidal	12,0	172,5
Lactosa monohidrato	0,8	10,9
Celulosa microcristalina	20,8	299,5
Hidroxipropilcelulosa	0,5	7,5
Hidroxipropilcelulosa	0,6	9,0
Laurilsulfato sódico	0,8	11,3
Croscarmelosa sódica	7,3	104,3
Estearato de magnesio	16	22,4
Total	100	1437

30 La invención también proporciona métodos para la preparación de comprimidos de la invención que se describen en la presente memoria, así como composiciones intermedias y artículos que son útiles para preparar composiciones de la invención. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un método para preparar un comprimido de la invención que comprende: comprimir una composición que comprende el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II para proporcionar una primera capa prensada; añadir el compuesto de fórmula III y la sal de fórmula IV a la primera capa prensada y comprimir para proporcionar el comprimido de la invención. En una
35 realización de la invención, la composición que comprende el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II

se comprime para proporcionar una capa blanda; se añade una mezcla que comprende el compuesto de fórmula III y la sal de fórmula IV a la capa blanda para proporcionar una combinación final y la combinación final se comprime para proporcionar el comprimido de la invención. En una realización, los métodos de la invención pueden comprender además el recubrimiento del comprimido.

5 La invención también proporciona los métodos ilustrados en las Figuras 2 y 3 y en los Ejemplos de la presente memoria, que son útiles para la preparación de composiciones intermedias y comprimidos de la invención.

Breve descripción de las figuras

10 La FIG. 1. ilustra un comprimido de la invención.
La FIG. 2. ilustra la preparación de composiciones de la invención.
La FIG. 3. ilustra la preparación de composiciones de la invención.

15 Descripción detallada

Los valores específicos enumerados a continuación para los intervalos y términos son sólo ilustrativos, no excluyen otros valores.

20 Cantidades de compuesto y proporciones en peso del compuesto

Los comprimidos de la invención comprenden compuestos de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III y la sal de Fórmula IV. Los pesos y las proporciones descritas en la presente memoria se refieren a la terapia de combinación como se describe. Se entiende que las cantidades de los diferentes compuestos pueden variar permaneciendo dentro del
25 alcance de la invención. En una realización, la cantidad del compuesto de Fórmula I en un comprimido de la invención es $150 \text{ mg} \pm 10 \%$. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula I en un comprimido de la invención es $150 \text{ mg} \pm 5 \%$. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula I en un comprimido de la invención es $150 \text{ mg} \pm 2 \%$. En una realización, la cantidad del compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $150 \text{ mg} \pm 10 \%$. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $150 \text{ mg} \pm 5 \%$. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $150 \text{ mg} \pm 2 \%$. En una realización de la cantidad del compuesto de Fórmula III en un comprimido de la invención es $200 \text{ mg} \pm 10 \%$. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula III en un comprimido de la invención es $200 \text{ mg} \pm 5 \%$. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula III en un comprimido de la invención es $200 \text{ mg} \pm 2 \%$. En una realización, la cantidad de la sal de Fórmula IV en un comprimido de la invención es $300 \text{ mg} \pm 10 \%$. En otra realización, la cantidad de la sal de Fórmula IV en un comprimido de la invención es $300 \text{ mg} \pm 5 \%$. En otra realización, la cantidad de la sal de Fórmula IV en un comprimido de la invención es $300 \text{ mg} \pm 2 \%$.

También debe entenderse que las diversas proporciones en peso de los compuestos entre sí dentro de la terapia de
40 combinación como se describe pueden variar permaneciendo dentro del alcance de la invención. En una realización, la proporción en peso entre el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $1 \pm 0,8$. En otra realización, la proporción en peso entre el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $1 \pm 0,5$. En otra realización, la proporción en peso entre el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $1 \pm 0,3$. En otra
45 realización, la relación en peso entre el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II en un comprimido de la invención es $1 \pm 0,1$.

Formulaciones farmacéuticas

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse con vehículos convencionales. Si bien es posible que los principios activos de la composición se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Como se describe en la presente memoria las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender compuestos de Fórmulas I, II, III y IV junto con uno o más vehículos aceptables. El vehículo (s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor de los mismos. Por consiguiente, en una realización, la solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmulas I, II, III y IV y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente memoria, el término vehículo incluye excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, conservantes, agentes tensioactivos, agentes dispersantes y similares. El término vehículo también incluye agentes tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Además, estos términos incluyen los valores mencionados en la presente memoria, así como los valores de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán generalmente excipientes, deslizantes, cargas y aglutinantes. Todas las formulaciones pueden contener opcionalmente excipientes tales como los descritos
65 en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (APHA Publicaciones, Washington, DC). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina,

hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa y ácido esteárico. El pH de las formulaciones oscila entre 3 y 11, pero es normalmente de 7 a 10.

5 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellos adecuados para las vías de administración descritas en la presente memoria. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en el Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio(s) activo con el vehículo que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se pueden preparar
10 poniendo uniforme e íntimamente en asociación el principio(s) activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto (por ejemplo, como una forma farmacéutica unitaria).

15 Un vehículo particular que se puede utilizar en combinación con el compuesto de Fórmula II es una partícula de sílice. Generalmente, las partículas de sílice comprenden una sílice ahumada hidrófila granular que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micras y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g (determinado según DIN 66 131 con nitrógeno). Las partículas de sílice también tienen generalmente un volumen de poros de 0,5 a 2,5 ml/g, en el que menos de aproximadamente el 5 % del volumen total de poros tiene un diámetro de poro de menos de 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Además, las partículas de sílice tienen generalmente un pH en el
20 intervalo de 3,6 a 8,5 y una densidad compactada 220 a 700 g/l.

Un material de sílice específico (partículas) que es particularmente útil en las composiciones de la invención es AEROPERL® 300 (sílice ahumada), que está disponible en Evonik Degussa AG, Dusseldorf, Alemania. Sin embargo, también se pueden utilizar otros materiales que tengan propiedades físicas y químicas similares a los
25 materiales de sílice descritos en la presente memoria, por ejemplo, silicato de calcio (tales como Zeopharm) o aluminometasilicato de magnesio (como Neusilin). Las partículas de sílice que tienen un diámetro medio de grano de 10 a 120 micras son útiles. Las partículas de sílice que tienen un diámetro medio de grano de 20-40 micras son también útiles. Las partículas de sílice que tienen un área superficial BET de 40 a 400 m²/g son útiles. Las partículas de sílice que tienen un área superficial BET de al menos 150 m²/g o al menos 200 m²/g o al menos 250 m²/g o al
30 menos 275 m²/g son también útiles.

En una realización, el compuesto de Fórmula II se asocia (es decir, se recubre en los poros y en la superficie) con las partículas de sílice antes de combinarlo con los otros componentes de las composiciones de la invención. En una
35 realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice es 20 % ± 15 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice es 50 % ± 10 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice es 45 % ± 15 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice es 100 % ± 20 %. En una realización de la
40 invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice es 85 % ± 15 %.

Carga

El compuesto de Fórmula II se puede cargar en las partículas de sílice usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula II se puede cargar en las partículas de sílice:
45

- a) pulverizando una solución del compuesto (por ejemplo, una solución del compuesto en un disolvente alcohólico tal como etanol) sobre las partículas de sílice;
- b) combinando el compuesto de Fórmula II, un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente volátil tal como diclorometano) y las partículas de sílice, evaporando el disolvente y aislando el material sólido resultante o
50 c) combinando el compuesto de Fórmula I y un disolvente volátil adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) y las partículas de sílice, añadiendo un antidisolvente (por ejemplo, un disolvente altamente no polar tal como hexanos o heptano) y aislando el material sólido resultante (como se ilustra en el Ejemplo 4).

55 El compuesto de Fórmula II se puede combinar con un disolvente adecuado y una pluralidad de partículas de sílice para proporcionar una mezcla. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula II se puede combinar con el disolvente adecuado con mezcla concurrente. Generalmente, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice antes de la combinación es de aproximadamente 50 % ± 10 %. En una realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice antes de la
60 combinación es de aproximadamente 20 % ± 10 %. En otra realización de la invención, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula II respecto a las partículas de sílice antes de la combinación es de aproximadamente 30 % ± 10 %. Se puede usar cualquier disolvente en el que sea soluble el compuesto de Fórmula II. Generalmente, el disolvente comprende un disolvente orgánico volátil, tal como, por ejemplo, un alcohol (C₁-C₆) (por ejemplo etanol).

65 Un compuesto de Fórmula II también se puede cargar en un material de sílice disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado para proporcionar una solución que comprende el compuesto de Fórmula II; añadiendo

partículas de sílice a la solución para proporcionar una mezcla; opcionalmente agitación o removiendo la mezcla; añadiendo un antidisolvente a la mezcla y aislando la mezcla sólida que comprende el compuesto de Fórmula II sobre las partículas de sílice. Los disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos tales como cetonas (por ejemplo, acetona), alcoholes (por ejemplo etanol) e hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano).

5 Antidisolventes adecuados incluyen disolventes altamente no polares (por ejemplo, hexano o heptano). La mezcla sólida final puede aislarse por cualquier técnica de separación adecuada (por ejemplo filtración).

Uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden combinar con la mezcla para proporcionar una segunda mezcla. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir cargas, aglutinantes y disgregantes. Con el fin de mejorar la procesabilidad de la mezcla en el proceso de granulación acuosa posterior, puede ser beneficioso seleccionar cargas y disgregantes que son compatibles con este proceso acuoso. Por ejemplo, se vio que la celulosa microcristalina (carga) y la croscarmelosa sódica (disgregante) eran particularmente compatibles con el proceso de granulación acuosa posterior. Se vio que la hidroxipropilcelulosa (aglutinante) también era particularmente compatible con el proceso de granulación posterior. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de la celulosa microcristalina respecto al peso total de la segunda mezcla es de aproximadamente $50\% \pm 20\%$. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de la hidroxipropilcelulosa respecto al peso total de la segunda mezcla es $2\% \pm 1\%$. En una realización de la invención, el porcentaje en peso de la croscarmelosa sódica es $5\% \pm 2\%$. Después de la adición de los excipientes farmacéuticamente aceptables, la segunda mezcla se puede mezclar, por ejemplo, usando un mezclador mecánico, tal como un granulador de alta cizalladura (Niro-Fielder, modelo PMA-25).

10
15
20

Se puede añadir agua a la segunda mezcla para proporcionar un granulado húmedo, el cual posteriormente se puede desaglomerar, por ejemplo, con un tamiz de malla 20. El secado usando, por ejemplo, un secador de lecho fluido (Fluid Air, modelo 20), proporciona un material seco que comprende partículas sólidas. En una realización, el material seco tiene menos de aproximadamente 10,0 % de contenido de humedad según lo determinado por la pérdida por desecación (LOD). En otra realización, el material seco tiene menos de aproximadamente 5,0 % de contenido de humedad según lo determinado por la pérdida por desecación (LOD). En otra realización, el material seco tiene menos de aproximadamente 1,0 % de contenido de humedad según lo determinado por la pérdida por desecación (LOD). El tamaño de estas partículas puede reducirse, por ejemplo, utilizando un tamiz de malla 40 o un molino adecuado (Quadro Comil, modelo 197/S) para proporcionar una tercera mezcla.

25
30

Se puede combinar un lubricante/deslizante farmacéuticamente adecuado (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, o almidón pregelatinizado) con la tercera mezcla para proporcionar una cuarta mezcla. En una realización, el porcentaje en peso del estearato de magnesio respecto al peso total de la cuarta mezcla es $1\% \pm 0,5\%$.

35

En una realización, la invención proporciona una composición preparada por los métodos descritos en la presente memoria. La invención también proporciona un producto preparado por cualquiera de las etapas del proceso descritas en la presente memoria.

40

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como comprimidos, conteniendo cada una cantidad predeterminada de los principios activos; como un polvo o gránulos.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo.

45
50

Los comprimidos de la invención pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Los comprimidos que contienen los principios activos en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, como almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma acacia y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo la microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

55
60

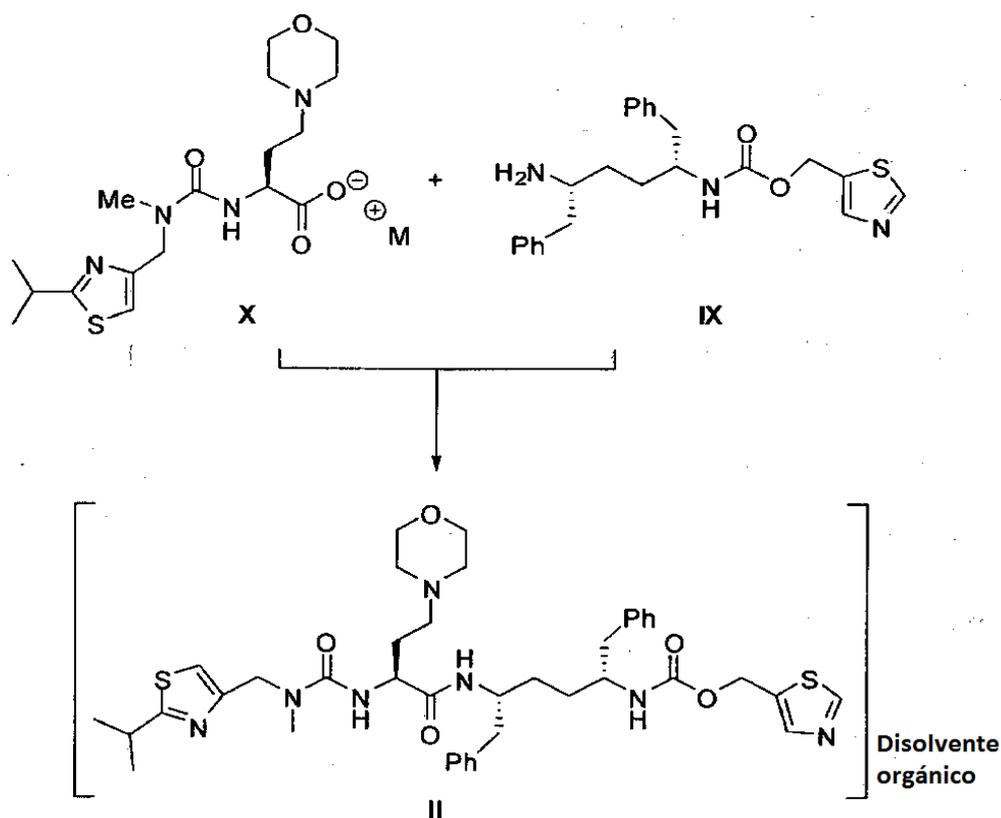
El documento WO 2005/113508 proporciona ciertas formas cristalinas específicas del compuesto de Fórmula I (en particular, véanse las páginas 12-62 del mismo). Las formas cristalinas específicas se identifican en el mismo como

65

Forma cristalina II y Forma cristalina III. La Forma cristalina II tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción característicos en ángulos de difracción 2θ ($^{\circ}$) de 6,56, 13,20, 19,86, 20,84, 21,22 y 25,22, medido en un difractómetro de polvo de rayos X. La Forma cristalina III tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos de difracción característicos en ángulos de difracción 2θ ($^{\circ}$) de 8,54, 14,02, 15,68, 17,06, 17,24, 24,16 y 25,74, medido en un difractómetro de polvo de rayos X. En una realización, las composiciones de la invención incluyen un compuesto de fórmula I que está en la Forma cristalina II o la Forma cristalina III.

Preparación de un compuesto de Fórmula II y Precarga sobre sílice

10 Un compuesto de Fórmula II o una sal del mismo se puede preparar mediante el acoplamiento de una sal de ácido de fórmula X en la que M es un contraión con una amina de fórmula IX para formar la amida correspondiente de Fórmula II como se describe en el documento WO 2008/103949 (por ejemplo, véase la página 254).



15 Esta reacción de formación de amida puede llevarse a cabo en condiciones estándar. Por ejemplo, se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, EDC•HCl y HOBT). Otros reactivos y condiciones de acoplamiento de amida adecuados son conocidos en el campo. La reacción generalmente puede llevarse a cabo a una temperatura desde aproximadamente -30 $^{\circ}$ C hasta aproximadamente 20 $^{\circ}$ C. La solución de reacción final que contiene el compuesto de Fórmula II en diclorometano (DCM) se puede utilizar directamente en los procesos ilustrados en la Figura 2 para proporcionar composiciones representativas de la invención, o la solución de diclorometano del compuesto se puede combinar con etanol y la mezcla resultante puede ser destilada para eliminar el diclorometano, dejando una solución del compuesto de Fórmula II en etanol. Esta solución en etanol se puede combinar con las partículas de dióxido de silicio y evaporarse (como se ilustra en la columna izquierda de la Figura 2) para proporcionar una composición que comprende el compuesto de Fórmula II cargado en partículas de dióxido de silicio. Alternativamente, la solución en diclorometano del compuesto se puede combinar con partículas de dióxido de silicio, se puede añadir un antidisolvente y la mezcla resultante se puede filtrar y secar (como se ilustra en la columna de la derecha de la Figura 2) para proporcionar una composición que comprende el compuesto de Fórmula II cargado.

35 La Figura 1 muestra una sección transversal de un comprimido (101) de la invención. El comprimido incluye una primera capa (103) que comprende un compuesto de Fórmula I y un compuesto de Fórmula II. El comprimido también incluye una segunda capa (105) que comprende un compuesto de Fórmula III y una sal de Fórmula IV. La Figura 2 ilustra los procesos que se pueden utilizar para preparar un comprimido que comprende un compuesto de fórmula II.

La Figura 3 ilustra un procedimiento para preparar un comprimido bicapa de la invención. Este proceso se detalla en el Ejemplo 1.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos.

5

Ejemplos

Ejemplo 1: Formación del comprimido.

10 El procedimiento de fabricación de un comprimido de combinación de dosis fija que contiene los compuestos de Fórmulas I, II, III y IV incluye las siguientes etapas: 1) granulación en lecho fluido y secado del compuesto de Fórmula I, 2) granulación de alta cizalladura y secado en lecho fluido del compuesto de Fórmula II o el compuesto de Fórmula II cargado en partículas de sílice, 3) granulación en seco del compuesto de Fórmula III y granulación en seco de la sal de fórmula IV, 4) molienda de la granulación en seco del compuesto de Fórmula III y molienda de la granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 5) combinación del compuesto de Fórmula III y la sal de fórmula IV, 6) combinación del compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II, 7) compresión de la bicapa con una capa que consiste en la mezcla de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II y la otra capa que consiste en la mezcla de los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV para formar un comprimido, 8) recubrimiento del comprimido y 9) acondicionamiento del comprimido recubierto

20

El control del peso durante el proceso para un comprimido bicapa era superior en comparación con una configuración de comprimido de tres capas. El control del peso bicapa de la capa que contiene los compuestos de Fórmula I y Fórmula II estaba entre 100,2 % y 100,8 % del peso medio diana de la capa. Los pesos medios del comprimido total estaban entre 99,5 % y 100,7 % del peso medio diana del comprimido. El valor de la desviación estándar relativa (DER) para la capa que contiene los compuestos de Fórmula I y Fórmula II estaba entre 1,4 % y 2,2 %, mientras que la DER para el comprimido total estaba entre 0,7 % y 1,2 %. Estos bajos valores de DER indican una variabilidad de peso muy baja durante el proceso de compresión del comprimido bicapa. La friabilidad al comienzo y al final del proceso de compresión era de 0,0 %. No se observaron comprimidos desportillados, decapados o rotos durante la compresión bicapa.

30

Las significativas diferencias en cuanto a propiedad del material y compresibilidad entre las capas 1 y 2 tenían el riesgo de que se produjese una separación de capas durante el proceso de compresión de los comprimidos usando el procedimiento de precarga de Fórmula II en un soporte sólido. Sin embargo, los comprimidos resultantes estaban intactos, sin defectos y resistieron el proceso de recubrimiento pelicular agresivo.

35

Como se describió anteriormente, una mezcla intermedia que es útil para preparar una capa de un comprimido de la invención es una composición que comprende el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una composición que comprende el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II. Los compuestos de fórmula I y II pueden estar presentes en cualquiera de las cantidades o proporciones descritas en la presente memoria que son útiles para la preparación de comprimidos de la invención. Por ejemplo, las siguientes tablas ilustran componentes representativos y proporciones en peso para composiciones intermedias que se pueden utilizar para preparar los comprimidos de la invención.

40

Componentes	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula I	26,77	150,0
Compuesto de Fórmula II	13,39	75,0
Dióxido de silicio coloidal	15,40	86,3
Lactosa monohidrato	1,94	10,9
Celulosa microcristalina	29,32	164,3
Hidroxipropilcelulosa	1,34	7,5
Hidroxipropilcelulosa	0,80	4,5
Laurilsulfato sódico	2,01	11,3
Croscarmelosa sódica	8,03	45,1
Estearato de magnesio	1,00	5,6
Total	100,0	560

45

Componentes		
	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula I	23,61	150,0
Compuesto de Fórmula II	15,74	100,0
Dióxido de silicio coloidal	18,10	115,0
Lactosa monohidrato	1,71	10,9
Celulosa microcristalina	28,26	179,5
Hidroxipropilcelulosa	1,18	7,5
Hidroxipropilcelulosa	0,94	6,0
Laurilsulfato sódico	1,77	11,3
Croscarmelosa sódica	7,67	48,8
Estearato de magnesio	1,00	6,4
Total	100,0	635

Componentes		
	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula I	19,10	150,0
Compuesto de Fórmula II	19,10	150,0
Dióxido de silicio coloidal	21,97	172,5
Lactosa monohidrato	1,38	10,9
Celulosa microcristalina	26,74	210,0
Hidroxipropilcelulosa	0,96	7,5
Hidroxipropilcelulosa	1,15	9,0
Laurilsulfato sódico	1,43	11,3
Croscarmelosa sódica	7,16	56,3
Estearato de magnesio	1,00	7,9
Total	100,0	785

5 También se intentó fabricar el comprimido como un tricapa. Durante la compresión de tres capas, el comprimido fue fabricado con una capa de compuesto de Fórmula I, una segunda capa que contiene el compuesto de Fórmula II y una tercera capa que contiene una mezcla del compuesto de Fórmula III y la sal de Fórmula IV. El intento inicial era aplicar el compuesto de Fórmula II como la primera capa, seguido por el compuesto de Fórmula I en la segunda capa, y por último la tercera capa de una mezcla del compuesto de Fórmula III y la sal de Fórmula IV. El peso de la capa que contiene el compuesto de Fórmula II era demasiado pequeño, lo que resultó en una capa muy delgada del comprimido lo que provocó una colisión de los punzones superior e inferior durante el proceso de compresión. El peso de la capa que contiene el compuesto de la Fórmula I era similar al peso de la capa que contiene el compuesto de Fórmula II, de modo que la colisión del punzón evitaría la configuración inversa. El peso de la mezcla que contiene los compuestos de Fórmula III y IV era lo suficientemente grande como para presentar un espesor de capa que impedía la colisión del punzón durante el proceso de compresión. A esta capa le siguió una segunda capa que contiene el compuesto de Fórmula I y tercera capa que contiene el compuesto de Fórmula II.

10 No se observaron defectos graves en los comprimidos durante el proceso de compresión de los comprimidos que implica el proceso de las tres capas. También hubo dificultad en controlar el peso del comprimido con esta configuración de tres capas. Además, la segunda y tercera capas se separaron del núcleo del comprimido. Para la configuración del comprimido de tres capas no se pudo fabricar un comprimido intacto sin defectos.

15 La combinación de todos los compuestos de Fórmula I, II, III, y IV en una mezcla para producir un comprimido monocapa compromete la estabilidad química de la Fórmula IV. Además, las combinaciones inapropiadas de los compuestos de Fórmula I, II, III, o IV en un comprimido bicapa también puede comprometer la estabilidad química de la Fórmula IV. Por ejemplo, la Fórmula IV en presencia de dióxido de silicio de la formulación de la Fórmula II descompondrá la Fórmula IV y la Fórmula IV en presencia de laurilsulfato sódico de la formulación de la Fórmula I descompondrá Fórmula IV.

Ejemplo 2

La siguiente tabla ilustra composiciones representativas de la invención que son útiles en la preparación de comprimidos de la invención.

5

Componentes	Formulación del Compuesto de Fórmula II 75 mg		Formulación del Compuesto de Fórmula II 100 mg	
	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	16,5	200,0	15,5	200,0
Sal de fórmula IV	24,7	300,0	23,3	300,0
Compuesto de Fórmula I	12,4	150,0	11,7	150,0
Compuesto de Fórmula II	6,2	75,0	7,8	100,0
Dióxido de silicio coloidal	7,1	86,3	8,9	115,0
Lactosa monohidrato	0,9	10,9	0,8	10,9
Celulosa microcristalina	20,9	253,8	20,9	269,0
Hidroxiopropilcelulosa	0,6	7,5	0,6	7,5
Hidroxiopropilcelulosa	0,4	4,5	0,5	6,0
Laurilsulfato sódico	0,9	11,3	0,9	11,3
Croscarmelosa sódica	7,7	93,1	7,5	96,8
Estearato de magnesio	1,7	20,1	16	20,9
Total	100	1212	100	1287

Ejemplo 3

La tabla siguiente ilustra una composición representativa de la invención que es útil en la preparación de comprimidos de la invención.

10

Componentes	Formulación del Compuesto de Fórmula II 150 mg	
	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	13,9	200,0
Sal de fórmula IV	20,9	300,0
Compuesto de Fórmula I	10,4	150,0
Compuesto de Fórmula II	10,4	150,0
Dióxido de silicio coloidal	12,0	172,5
Lactosa monohidrato	0,8	10,9
Celulosa microcristalina	20,8	299,5
Hidroxiopropilcelulosa	0,5	7,5
Hidroxiopropilcelulosa	0,6	9,0
Laurilsulfato sódico	0,8	11,3
Croscarmelosa sódica	7,3	104,3
Estearato de magnesio	16	22,4
Total	100	1437

Ejemplo 4

La tabla siguiente ilustra una composición representativa de la invención que es útil en la preparación de comprimidos de la invención.

15

Componentes	Formulación del Compuesto de Fórmula II 150 mg	
	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	14,8	200,0
Sal de fórmula IV	22,2	300,0

Compuesto de Fórmula I	11,1	150,0
Compuesto de Fórmula II	11,1	150,0
Lactosa monohidrato	0,8	10,9
Celulosa microcristalina	19,5	267,1
Dióxido de silicio coloidal	11,1	150,0
Croscarmelosa sódica	6,1	81,75
Hidroxipropilcelulosa	0,6	7,5
Laurilsulfato sódico	0,8	11,25
Estearato de magnesio	16	21,5
Peso del núcleo del comprimido	100	1350

Ejemplo 5

5 Se realizó un estudio farmacocinético de determinación de la dosis que implica el compuesto de Fórmula II. Las dosis del compuesto de Fórmula II para el estudio de determinación de la dosis incluían 50 mg, 100 mg y 200 mg. Los datos farmacocinéticos para el compuesto de Fórmula II obtenidos en el estudio de determinación de la dosis de 100 mg se proporcionan en la tabla siguiente.

Datos FC para el compuesto de Fórmula II (estudio de determinación de la dosis; dosis de 100 mg; n = 11)	
AUC _{tau} (ng.h/ml)	3440 (34,3)
C _{max} (ng/ml)	563 (30,7)
T _{1/2} (h)	3,12 (2,55, 3,36)
CL/F (L/h)	33,2 (43,6)
Q1 = primer cuartil; Q3 = tercer cuartil Los datos presentados como media aritmética (% CV); T _{1/2} presentado como mediana (Q1, Q3); % CV, coeficiente de variación porcentual	

10 También se realizó un estudio farmacocinético de las dos combinaciones de dosis fija de los compuestos de Fórmula I / Fórmula II / Fórmula III / Fórmula IV. Las dosis para la combinación de dosis fija de los compuestos de Fórmula I / Fórmula II / Fórmula III / Fórmula IV fueron de 150 mg / 100 mg / 200 mg / 300 mg (dosis A) y 150 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg (Dosis B) respectivamente. Los datos farmacocinético para el compuesto de Fórmula II del estudio con las dos combinaciones de dosis fijas (Dosis A y B) de la dosis se proporciona en la siguiente tabla.

15

Datos FC para el compuesto de Fórmula II (estudio de combinación de dosis fija)		
Media (CV %) FC	Dosis A (n = 43)	Dosis B (n = 42)
AUC _{tau} (ng.h/ml)	515 (31,7)	10,400 (35,1)
C _{max} (ng/ml)	855 (27,6)	1570 (29,7)
C _{tau} (ng/ml)	10,8 (83,6)	23,3 (103)

20

La exposición global, medida por el área bajo la curva (AUC), fue de 1,5 a 2 veces mayor para el compuesto de Fórmula II en el estudio de combinación de dosis fija (Dosis A) frente a la exposición medida por el área bajo la curva (AUC) para el estudio de determinación de la dosis que implica la dosis de 100 mg del compuesto de Fórmula II. Debido a este aumento en la exposición al compuesto de Fórmula II, o se requiere menos del compuesto de Fórmula I para proporcionar un efecto antiviral equivalente, o la misma cantidad del compuesto de Fórmula I proporcionará un aumento del efecto antiviral cuando el compuesto de Fórmula I se administra con el compuesto de Fórmula II. Este aumento inesperado en la exposición al compuesto de Fórmula II, también sugiere que se requiere menos compuesto de Fórmula II para conseguir una exposición eficaz al compuesto de Fórmula II.

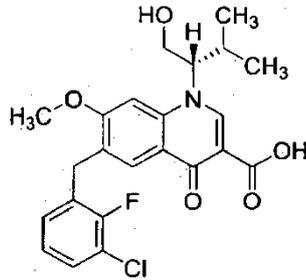
25

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa en el que;

5 a) la primera capa comprende:

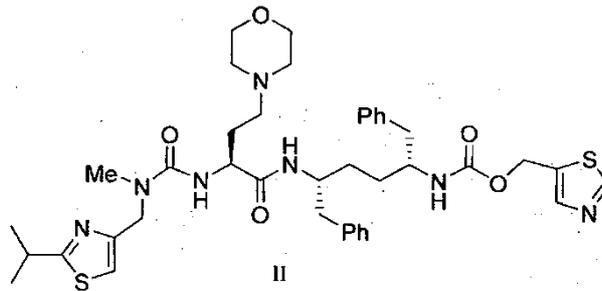
un compuesto de Fórmula I:



I ;

10

y un compuesto de Fórmula II:

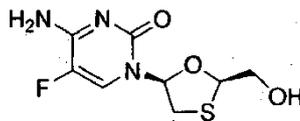


II ;

15

y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable; y b) la segunda capa comprende:

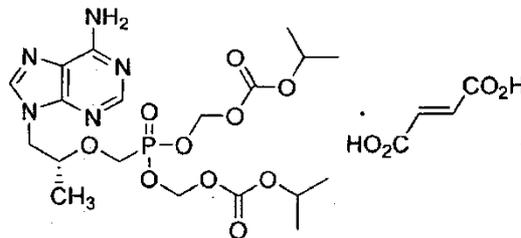
un compuesto de Fórmula III:



III ;

20

y una sal de fórmula IV:



IV ;

25

y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. El comprimido de la reivindicación 1 en el que la primera capa está en contacto con la segunda capa.

30 3. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que la proporción en peso entre el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II es $1,0 \pm 0,5$.

4. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que la primera capa comprende además una pluralidad de partículas de sílice.
5. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que el compuesto de Fórmula II está asociado con partículas de sílice.
6. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende 150 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula I; 150 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula II; 200 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula III y 300 mg \pm 10 % del compuesto de Fórmula IV.
7. El comprimido de la reivindicación 6 que comprende 150 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula I.
8. El comprimido de la reivindicación 6 que comprende 150 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula I.
9. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que comprende 150 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula II.
10. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que comprende 150 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula II.
11. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que comprende 200 mg \pm 5 % del compuesto de Fórmula III.
12. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que comprende 200 mg \pm 2 % del compuesto de Fórmula III.
13. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 que comprende 300 mg \pm 5 % de la sal de Fórmula IV.
14. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 6-12 que comprende 300 mg \pm 2 % de la sal de Fórmula IV.
15. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que está formulado en una forma farmacéutica unitaria.
17. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que está formulado para la administración una vez al día.
18. Un método para preparar un comprimido como se describe en la reivindicación 1 que comprende: comprimir una composición que comprende el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula II para proporcionar una primera capa prensada; añadir el compuesto de fórmula III y la sal de fórmula IV a la primera capa prensada y comprimir para obtener el comprimido.
19. Un comprimido como se describe en la reivindicación 1 que consiste en lo siguiente:

Componentes	Formulación del Compuesto de Fórmula II 150 mg	
	% p/p	mg/comprimido
Compuesto de Fórmula III	13,9	200,0
Sal de fórmula IV	20,9	300,0
Compuesto de Fórmula I	10,4	150,0
Compuesto de Fórmula II	10,4	150,0
Dióxido de silicio coloidal	12,0	172,5
Lactosa monohidrato	0,8	10,9
Celulosa microcristalina	20,8	299,5
Hidroxipropilcelulosa	0,5	7,5
Hidroxipropilcelulosa	0,6	9,0
Laurilsulfato sódico	0,8	11,3
Croscarmelosa sódica	7,3	104,3

ES 2 548 886 T3

Estearato de magnesio	16	22,4
Total	100	1437,

20. Un comprimido preparado como se describe en la reivindicación 18.

Figura 1

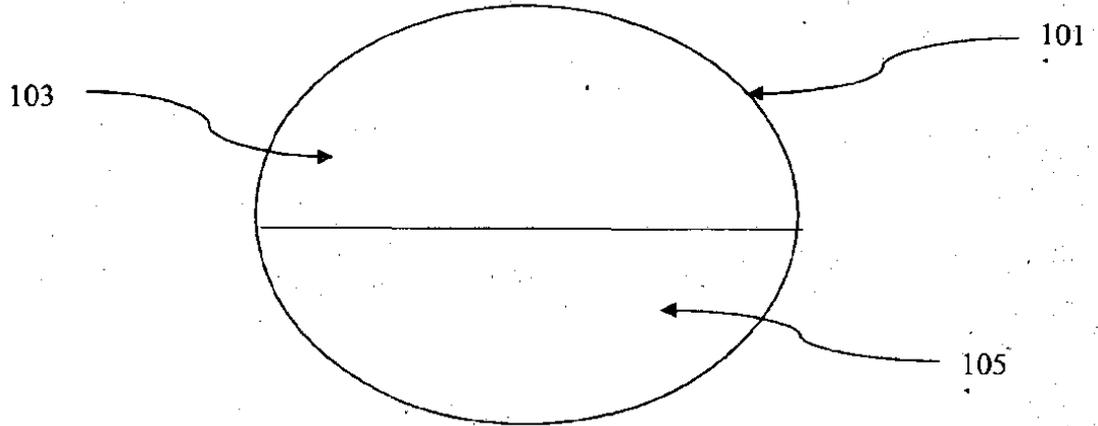


Figura 2

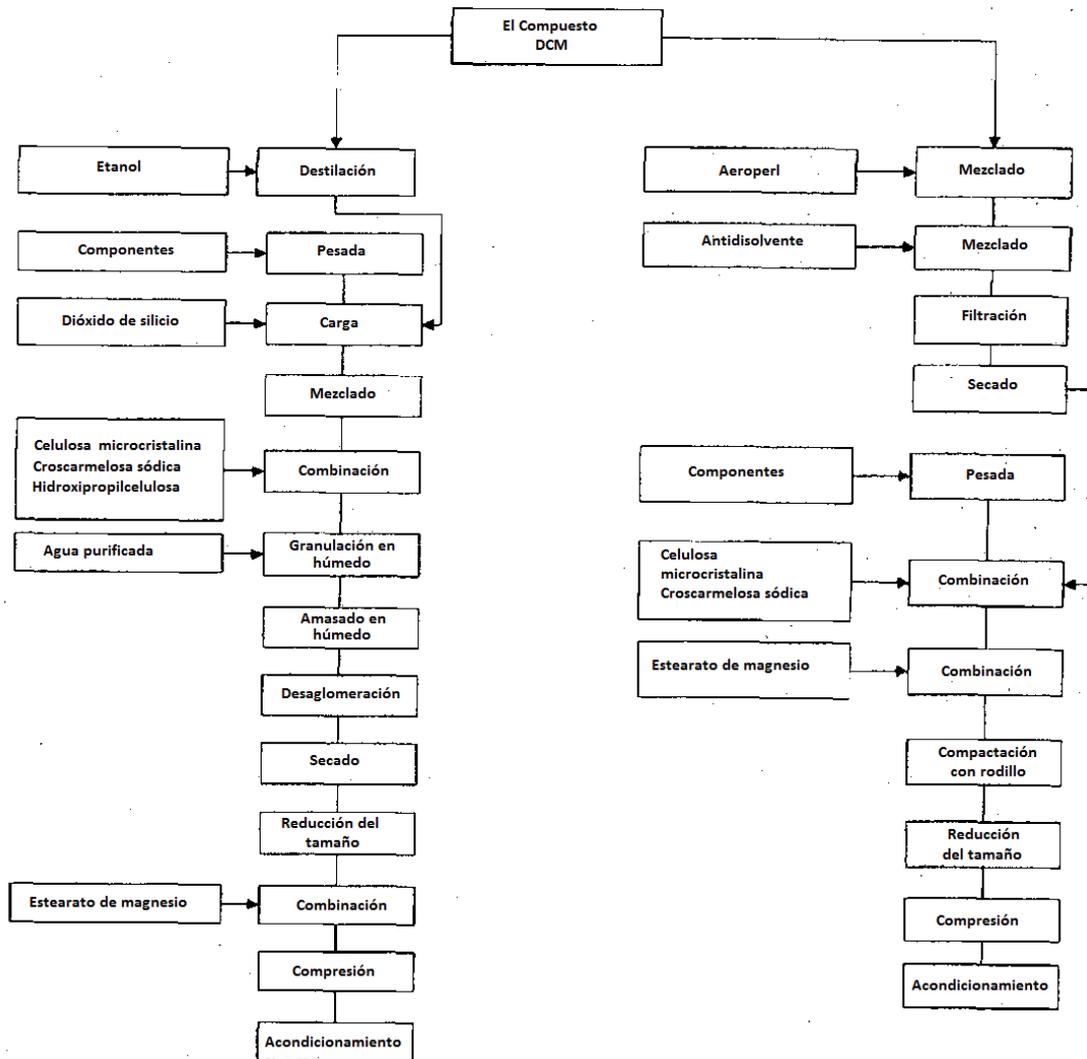


Figura 3

