

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 836**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2008 E 08756672 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2155169**

54 Título: **Formulación de liberación prolongada de nevirapina**

30 Prioridad:

08.06.2007 US 942765 P

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

22.06.2016

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 Ingelheim , DE**

72 Inventor/es:

**CAPPOLA, MICHAEL, L.;
SIENKIEWICZ, SVETLANA;
SNOW, GLENN, CHARLES y
CHEN, FENG-JING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 574 836 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de liberación prolongada de nevirapina

Antecedentes de la invención**(1) Campo de la invención**

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende nevirapina.

(2) Descripción de la técnica relacionada

10 Nevirapina, u 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona, es un agente conocido para el tratamiento de una infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 1), el cual actúa a través de una inhibición específica de la transcriptasa inversa de VIH-1. Su síntesis y uso se describen en diversas publicaciones que incluyen, *inter alia*, la patente de EE.UU. 5.366.972 y la patente europea 0429987B1. Comprimidos Viramune®, un producto farmacológico que comprende nevirapina, han sido aprobados, en muchos países, para uso en el tratamiento de una infección por VIH-1.

15 Los documentos US 2002/006439, WO 00/35419 y WO 2007/047371 describen sistemas de administración farmacéutica alternativos que comprenden formas de dosificación indiferentes de Nevirapina e hipromelosa en diferentes cantidades, pero de uso no especificado. El procedimiento de preparación y los perfiles de liberación difieren de la presente invención.

20 El documento US 2002/068085 describe un producto farmacéutico anti-viral que comprende tres formas de dosificación que tienen diferentes perfiles de liberación. Los productos se pueden utilizar para la administración de diferentes agentes antivirales, entre otros para Nevirapina, y comprende 4-20% de hipromelosa como componente de liberación retardada. Tanto las formas de dosificación como el procedimiento de preparación difieren de la presente invención (véase el párrafo [0056], reivindicaciones).

25 El documento WO 2006/024668 describe una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1), (1-a) o (1-b), y (b) uno o más de otros agentes antirretrovirales tales como nevirapina. Ejemplos de composición del comprimido comprenden Nevirapina, Hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, pero en diferentes concentraciones (Véase pág. 23, línea 21 – línea 36, ejemplos y reivindicaciones).

30 El documento WO 00/59477 describe una formulación (comprimido) de matriz de liberación controlada que comprende un ingrediente activo tal como Nevirapina 0,01-50% (p/p), hidroxipropilcelulosa 25-62% (p/p) o hidroxipropil-metilcelulosa 0-16% (p/p). En los ejemplos se describe una baja concentración (11,5%) de Hipromelosa 2208, mientras que Nevirapina se menciona como activa en amplias listas de compuestos activos, pero no específicamente en el contexto de un ejemplo. Para la preparación se utiliza un proceso de compactación en lugar de un proceso de granulación (véase pág. 13, línea 18 – pág. 14, línea 17, pág. 21, líneas 20-25, ejemplos Comprimido 1 – Comprimido 5, y reivindicaciones).

35 El documento WO 2006114709 describe el uso de tecnología de granulación para la preparación de una combinación de dosis fija ternaria de Lamivudina, Zidovudina y Nevirapina. Se preparan granulados individuales con los fármacos individuales. Se utilizan concentraciones de ingredientes mucho más bajas: 20% de nevirapina, 12% de lactosa, 8% de Hipromelosa no especificada y 8% de estearato de Mg. Hipromelosa se utiliza en la granulación de diferentes compuestos activos y no tiene lugar una molienda de granulación seca (véanse los ejemplos 1, 4 y las reivindicaciones).

40 Los comprimidos Viramune®, actualmente comercializados, son una formulación de liberación inmediata (IR - siglas en inglés) que se pretende sean administrados dos veces al día con el fin de mantener un nivel en sangre, terapéuticamente apropiado, del ingrediente activo, nevirapina. Para la comodidad de los pacientes y para ayudar a asegurar un cumplimiento apropiado de la dosis, ha existido una antigua necesidad, no cumplida, de una formulación de nevirapina, administrada por vía oral, de liberación prolongada (XR - siglas en inglés) que pudiera ser administrada sólo una vez al día, al tiempo que siguiera manteniendo un nivel en sangre terapéuticamente apropiado del ingrediente activo.

50 Las personas expertas en la técnica farmacéutica y familiarizadas con nevirapina apreciarán que nevirapina posee propiedades físico-químicas que podrían poner en duda la viabilidad de una formulación XR. De un modo más particular, se apreciará que formulaciones XR están generalmente diseñadas para ser gradualmente absorbidas durante el tránsito a través de los intestinos, en donde el pH es elevado. Nevirapina es una base débil y, por consiguiente, puede esperarse que exhiba una baja solubilidad en los intestinos. (Nevirapina es una sustancia farmacológica de Clase II de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.) Por este motivo, es razonable esperar que una formulación XR de nevirapina pueda transitar por el tracto gastrointestinal (GI) y sea

secretada sin una disolución y absorción suficientes de la nevirapina. Esto haría impracticable una formulación XR.

5 Nevirapina tiene al menos otro riesgo que hace inusualmente cambiante el desarrollo de una formulación XR: para que sea segura, tolerable y eficaz, nunca debe permitirse que el nivel en plasma caiga por debajo del umbral al que es inhibida la replicación viral, y nunca debe aumentar hasta el nivel al que exista una toxicidad o intolerancia. Para la nevirapina, la banda entre los dos es relativamente estrecha. Esto significa que $C_{m\acute{a}x,ss}/C_{m\acute{i}n,ss}$ deben ser bastante planos. Se han establecido previamente la seguridad/tolerabilidad y la eficacia de la formulación de liberación inmediata, al tiempo que muestran un perfil de PK bastante "plano" observado en condiciones de estado estacionarias después de administración dos veces al día ($C_{m\acute{a}x,ss}/C_{m\acute{i}n,ss} = 1,8$ aprox). Toda formulación de liberación prolongada (XR) debería exhibir una relación pico/depresión que sea igual o incluso menor que la de la formulación IR administrada dos veces al día, a pesar de la administración una vez al día de la XR. De otra manera, con una relación pico/depresión mayor que la observada con IR, la formulación XR sería, probablemente, inferior en su perfil de riesgo/beneficio clínico.

10 Teniendo en cuenta estos cambios, más bien significativos, el objeto de la presente invención consiste en proporcionar una formulación XR de nevirapina, administrada por vía oral.

15 Sumario de la invención

La presente invención es una formulación de nevirapina de liberación prolongada (XR), que es adecuada para la administración solamente una vez al día, al tiempo que sigue manteniendo un nivel en sangre del ingrediente activo terapéuticamente apropiado.

Breve descripción de los Dibujos

20 Las Figuras 1 y 2, respectivamente, muestran la concentración de nevirapina en el plasma sanguíneo, en función del tiempo, obtenida por la administración a personas sanas de una forma de dosificación de nevirapina de liberación prolongada de un solo comprimido de 400 mg o 300 mg (el comprimido de 400 mg está de acuerdo con la presente invención).

25 La Figura 3 representa la concentración en estado estacionario de nevirapina en el plasma sanguíneo, en función del tiempo, obtenida por la administración repetida una vez al día a personas sanas de formas de dosificación de nevirapina de liberación prolongada de un comprimido de 400 mg de acuerdo con la invención.

La Figura 4 representa el perfil de disolución de la formulación de liberación prolongada de acuerdo con la invención.

Descripción Detallada de la Invención

30 Una formulación de liberación prolongada debería exhibir, tras la administración de una sola dosis en estado de ayunas a un voluntario sano, un perfil farmacocinético distintivo que se caracteriza por los dos siguientes parámetros para una forma de dosificación que comprende 300 mg de nevirapina:

(a) una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 1.000 a 2.300 ng/mL; y

(b) una $AUC_{0-\infty}$ media geométrica de 73.400 a 178.100 ng(h/mL); y

por los dos siguientes parámetros para una forma de dosificación que comprende 400 mg de nevirapina:

35 (a) una $C_{m\acute{a}x}$ media geométrica de 1.210 a 2.740 ng/mL; y

(b) una $AUC_{0-\infty}$ media geométrica de 109.000 a 237.000 ng(h/mL).

La formulación de liberación prolongada se caracteriza, además, por un $T_{m\acute{a}x}$ medio geométrico de 10 a 48 h (de nuevo tras la administración de una dosis única en estado en ayunas).

40 La formulación de liberación prolongada se caracteriza, adicionalmente, por los siguientes parámetros de PK observados tras una dosificación repetida una vez al día en condiciones de estado estacionario:

Para una dosis de 300 mg:

(a) una $C_{m\acute{a}x,ss}$ media geométrica de 2.300 a 3.700 ng/mL; y

(b) una $AUC_{0-24,ss}$ media geométrica de 45.000 a 75.000 ng·h/mL; y

para una dosis de 400 mg:

45 (a) una $C_{m\acute{a}x,ss}$ media geométrica de 3.100 a 4.900 ng/mL; y

(b) una $AUC_{0-24,ss}$ media geométrica de 60.000 a 99.000 ng·h/mL.

Los parámetros PK de múltiples dosis arriba reseñados se miden mientras se está en ayunas, durante un intervalo de 24 horas después de que niveles en plasma del fármaco hayan alcanzado condiciones de estado estacionario.

5 La formulación de liberación prolongada se caracteriza, además, por exhibir una relación muy estrecha de $C_{máx,ss}/C_{mín,ss}$ que está en el intervalo de 1,1 a 2, para las dos dosis de 300 y 400 mg, midiéndose dicho parámetro durante el estado estacionario. Debe señalarse que estos parámetros PK se han de obtener a partir de datos observados y datos no modelados.

10 Aún más, la formulación de liberación prolongada se caracteriza por tener un perfil de disolución *in vitro* tal que por lo menos 2% p/p y no más de 30% p/p de la nevirapina se libera al cabo de 2 horas; por lo menos 20% p/p y hasta 100% p/p de la nevirapina se libera a las 8 horas; por lo menos 40% p/p y hasta 100% p/p de la nevirapina se libera a las 14 horas, cuando la disolución se mide mediante el Método de Paleta de la USP a 50 rpm a un volumen de 900 mL de tampón acuoso que contiene 6% p/p de lauril-sulfato de sodio, que tiene un pH de 6,8 a 37°C.

15 En realizaciones preferidas, la formulación de liberación prolongada de la invención se caracteriza por tener un perfil de disolución *in vitro* tal que por lo menos 5% p/p y no más de 20% p/p de la nevirapina se libera al cabo de 2 horas; por lo menos 30% p/p y no más de 80% p/p de la nevirapina se libera a las 8 horas; por lo menos 50% p/p y hasta 100% p/p de la nevirapina se libera a las 14 horas, cuando la disolución se mide mediante el Método de Paleta de la USP a 50 rpm a un volumen de 900 mL de tampón acuoso que contiene 6% p/p de lauril-sulfato de sodio, que tiene un pH de 6,8 a 37°C.

20 En una realización adicional, la formulación de liberación prolongada de la invención se caracteriza por tener un perfil de disolución *in vitro* tal que por lo menos 8% p/p y no más de 15% p/p de la nevirapina se libera al cabo de 2 horas; por lo menos 45% p/p y no más de 60% p/p de la nevirapina se libera a las 8 horas; por lo menos 75% p/p y no más de 95% p/p de la nevirapina se libera a las 14 horas, cuando la disolución se mide mediante el Método de Paleta de la USP a 50 rpm a un volumen de 900 mL de tampón acuoso que contiene 6% p/p de lauril-sulfato de sodio, que tiene un pH de 6,8 a 37°C.

25 La composición farmacéutica de la invención se puede formular combinando nevirapina con soportes o excipientes convencionales.

1. Las realizaciones preferidas de la invención son comprimidos.

30 Se prefieren también realizaciones que comprenden una matriz de liberación prolongada que comprende un polímero hidrófilo que imparte una liberación controlada de la nevirapina. El polímero hidrófilo está limitado a hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2208 USP, también conocida como hipromelosa 2208 USP).

La formulación proporcionada por la invención puede también incluir, opcionalmente, otros excipientes convencionales tales como cargas, diluyentes, deslizantes y aglutinantes.

35 La formulación proporcionada por la invención se puede preparar mezclando los componentes individuales (sustancia farmacológica nevirapina, polímero(s) hidrófilo(s) y carga(s), diluyente(s), deslizante(s) y aglutinante(s) opcional(es) y luego granulando con una disolución de granulación hasta que se completa. El producto granulado se seca luego. El producto granulado secado se muele, se combina con lubricante y se mezcla para preparar la mezcla final para su compresión en comprimidos. Los comprimidos se comprimen mediante una fuerza de 10-25 kN, de preferencia 11-19 kN, y más preferiblemente 13-17 kN para formar tamaños y formas deseables de dureza de aproximadamente 11-26 kP, de preferencia 16-21 kP.

40 La invención proporciona un procedimiento para preparar el comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, de acuerdo con la reivindicación 2.

Se prefieren formulaciones que comprenden una matriz de liberación prolongada que comprende 25% en peso de hipromelosa 2208.

45 Una realización específica de la invención es un comprimido farmacéutico, en el que cada uno de los comprimidos comprende:

(a) 400 mg de nevirapina anhidra;

(b) 270 mg de hipromelosa 2208

(Methocel™ K4M Premium CR);

(c) 400 mg de lactosa monohidrato; y

ES 2 574 836 T3

(d) 10 mg de estearato de magnesio;

en donde cada uno de los comprimidos se comprime mediante una fuerza de -25 kN.

La invención se puede entender adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes, los cuales describen formulaciones específicas de comprimidos.

5 Ejemplo 1

Comprimido de Nevirapina XR de concentración 400 mg

	Ej. 1A de Referencia	Ej. 1B	Ej. 1C de Referencia	Ej. 1D de Referencia
Ingredientes	HPMC al 20 %	HPMC al 25 %	HPMC al 30 %	HPMC al 40 %
Nevirapina, anhidra	400,00 mg	400,000 mg	400,000 mg	400,000 mg
Lactosa monohidrato, NF	400,00 mg	400,000 mg	400,000 mg	400,000 mg
Hipromelosa 2208 (Methocel™ K4M Premium CR)	202,50 mg	270,000 mg	347,14 mg	540,000 mg
Estearato de magnesio (calidad de vegetal)	10,00 mg	10,000 mg	10,000 mg	10,000 mg
Peso del comprimido	1012,50 mg	1080,00 mg	1157,14 mg	1350 mg

Método de elaboración

- 10 La lactosa, sustancia farmacológica nevirapina e hipromelosa se mezclan y luego se granulan con agua hasta estar completo. El producto granulado se seca luego. El producto granulado secado se muele, se combina con lubricante (estearato de magnesio) y se mezcla para preparar la mezcla final para su compresión en comprimidos. Los comprimidos se comprimen mediante una fuerza de aproximadamente 10-25 kN para formar comprimidos de 9,3 x 19,0 mm.

Ejemplo 2

- 15 Comprimido de Nevirapina XR de concentración 300 mg

	Ej. 2A de Referencia	Ej. 2B de Referencia	Ej. 2C de Referencia	Ej. 2D de Referencia
Ingredientes	HPMC al 20 %	HPMC al 25 %	HPMC al 30 %	HPMC al 40 %
Nevirapina, anhidra	300,000 mg	300,000 mg	300,000 mg	300,000 mg
Lactosa monohidratada (Granulac 200)	300,000 mg	300,000 mg	300,000 mg	300,000 mg
Hipromelosa 2208 (Methocel™ K4M Premium CR)	151,875 mg	202,500 mg	260,355 mg	405 mg
Estearato de magnesio (calidad vegetal)	7,50 mg	7,500 mg	7,50 mg	7,500 mg
Peso del comprimido	759,375 mg	810,000 mg	867,855 mg	1012,5 mg

ES 2 574 836 T3

Método de elaboración

- 5 La lactosa, sustancia farmacológica nevirapina e hipromelosa se mezclan y luego se granulan con agua hasta estar completo. El producto granulado se seca luego. El producto granulado seco se muele, se combina con lubricante (estearato de magnesio) y se mezcla para preparar la mezcla final para su compresión en comprimidos. Los comprimidos se comprimen mediante una fuerza de aproximadamente 10-25 kN para formar comprimidos de 9,3 x 19,0 mm.

Ejemplo 3

Comprimido de Nevirapina XR de concentración 400 mg

	Ej. 3A de Referencia	Ej. 3B de Referencia
Ingredientes	HPMC al 20 %	HPMC al 25 %
Nevirapina, anhidra	400,000 mg	400,000 mg
Lactosa monohidratada (Granulac 200)	400,000 mg	400,000 mg
Hipromelosa 2910 (Methocel™ E4M Premium CR)	202,5 mg	270 mg
Estearato de magnesio (calidad vegetal)	10 mg	10 mg
Peso del comprimido	1012,5 mg	1080 mg

- 10 Método de elaboración

La lactosa, sustancia farmacológica nevirapina e hipromelosa se mezclan y luego se granulan con agua hasta estar completo. El producto granulado se seca luego. El producto granulado seco se muele, se combina con lubricante (estearato de magnesio) y se mezcla para preparar la mezcla final para su compresión en comprimidos. Los comprimidos se comprimen para formar comprimidos de 9,3 x 19,0 mm.

- 15 Ejemplo 4

Comprimido de Nevirapina XR de concentración 300 mg

	Ej. 4A de Referencia	Ej. 4B de Referencia
Ingredientes	HPMC al 20 %	HPMC al 25 %
Nevirapina, anhidra	300,000 mg	300,000 mg
Lactosa monohidratada (Granulac 200)	300,000 mg	300,000 mg
Hipromelosa 2910 (Methocel™ E4M Premium CR)	151,875 mg	202,500 mg
Estearato de magnesio (calidad vegetal)	7,50 mg	7,500 mg
Peso del comprimido	759,375 mg	810,000 mg

Método de elaboración

- 20 La lactosa, sustancia farmacológica nevirapina e hipromelosa se mezclan y luego se granulan con agua hasta estar completo. El producto granulado se seca luego. El producto granulado seco se muele, se combina con lubricante

(estearato de magnesio) y se mezcla para preparar la mezcla final para su compresión en comprimidos. Los comprimidos se comprimen mediante una fuerza de aproximadamente 10-25 kN para formar comprimidos de 9,3 x 19,0 mm.

- 5 Los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones antes descritas se confirmaron en una población de personas sanas de N = 17 tras una administración de dosis única. Un resumen de los resultados aparece en la Tabla 1, que figura más abajo.

Tabla 1 - Resumen de parámetros farmacocinéticos de dosis única [media geométrica (% de CV geométrica)] para Formulaciones de Nevirapina en personas normales (N = 17)

Formulación	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{máx} (ng/mL)	t _{máx} (h)
400 mg de Nevirapina, HPMC al 20% E	182,000 (31%)	1,990 (28%)	30,4 (31%)
400 mg de Nevirapina, HPMC al 20% K	149,000 (32%)	1,990 (27%)	23,5 (18%)
400 mg de Nevirapina, HPMC al 25% K	155,000 (30%)	1,970 (32%)	22,7 (44%)
400 mg de Nevirapina, HPMC al 30% K	166,000 (28%)	2,110 (24,3%)	27,5 (44%)
400 mg de Nevirapina, HPMC al 40% K	145,000 (47%)	1,610 (43%)	25,7 (43%)
300 mg de Nevirapina, HPMC al 20% E	118,000 (31%)	1,660 (26%)	24,6 (18%)
300 mg de Nevirapina, HPMC al 20% K	137,000 (51%)	1,660 (42%)	23,9 (27%)
300 mg de Nevirapina, HPMC al 25% K	126,000 (34%)	1,770 (25%)	24,5 (29%)
300 mg de Nevirapina, HPMC al 30% K	109,000 (29%)	1,340 (27%)	24,2 (41%)
300 mg de Nevirapina, HPMC al 40% K	97,800 (64%)	1,350 (44%)	25,0 (44%)
400 mg de Nevirapina, IR	210,000 (22%)	3,130 (12%)	4,31 (117%)
200 mg de Nevirapina, IR	114,000 (30%)	1,740 (21%)	2,17 (147%)

- 10 Los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones descritas antes también se confirmaron tras una administración de dosis múltiple (nevirapina XR una vez al día durante 17 días) en una población de pacientes infestados con VIH, previamente tratados con comprimidos Viramune® de liberación inmediata. Un resumen de los resultados aparece en la Tabla 2, que figura más abajo.

15 Tabla 2 – Resumen de parámetros farmacocinéticos de estado estacionario para comprimidos de liberación inmediata (IR) y 400 mg de liberación prolongada (XR) en pacientes infestados con el VIH

Tratamiento		t _{máx} (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)
IR (N = 19)	g media	1,8	5,576	2,976	96,137
	g CV%	130	26	31	26
ER 25% K (N = 18)	g media	4,3	3,911	2,622	75,544
	g CV%	134	26	35	29
ER 20% K (N = 9)	g media	5,8	3,904	2,609	79,308
	g CV%	92	37	45	38

gmedia = media geométrica, gCV = CV geométrica.

Tabla 3 – Resumen proyectado de parámetros farmacocinéticos de estado estacionario para comprimidos de 300 mg de liberación prolongada (XR) en pacientes infestados con el VIH

Tratamiento		t _{máx} (h)	C _{máx} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)
ER 25% K	g media	4	3,000	1,970	57,000
ER 20% K	g media	5	2,930	1,960	59,500

5 Disolución

Los perfiles de disolución de las cinco formulaciones descritas por los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se representan por la Figura 4. La información sobre la disolución representada se obtuvo por el método de ensayo descrito más abajo.

Método de Ensayo de Disolución

El método de paleta de la USP es el método de paleta descrito, p. ej., en la Farmacopea de EE.UU. XXII (1990).

10 Aparato I de la USP (cestas) a 50 rpm en 900 mL de medio a 37°C.

Se eligieron cestas (malla n° 10) para asegurar que los comprimidos no se pegaran al fondo del recipiente y, con ello, minimizar la superficie específica disponible para la solución durante el ensayo.

15 La disolución de los comprimidos se efectuó utilizando un Calentador/Circulador Modelo 65-3000 de VanKel VK 750 D, VanKel VK 7000 o la Estación de Ensayo de Disolución 7010, y la bomba Modelo 17-2200 de VanKel (VanKel, Cary, NC).

La tasa de disolución de la sustancia farmacológica se midió utilizando un espectrofotómetro visible a UV en línea Cary 50 (Varian Australia Pty LTD) a 330 nm frente a patrones externos.

20 Medios de disolución sometidos a ensayo: tampón fosfato 0,05 M (NaH₂PO₄/NaOH o NaH₂PO₄/Na₂HPO₄/NaOH – todos EM Science, Darmstadt, Alemania) que contiene lauril-sulfato de sodio al 6% (lauril-sulfato de sodio al 13% en agua desionizada, Anachemia Chemicals, Rouses Point, NY o lauril-sulfato de sodio, Spectrum Chemical MFG. CORP.) y ajustado a pH 6,8.

La disolución se efectuó utilizando cestas de acero inoxidable de malla 10.

Parámetros de disolución:

- volumen del medio: 900 mL

25 - temperatura: 37,3°C

- velocidad de rotación: 50 rpm

- momentos de toma de muestras: cada 30 min para las cuatro horas iniciales, luego cada hora (4 – 24 horas)

- rotación infinita: 15 minutos a 250 rpm

- filtros en línea: filtro de flujo completo 10 µm (VanKel, Cary, NC o Quality Lab Accessories L.L.S.).

30

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico, en donde cada uno de los comprimidos comprende:

- (a) 400 mg de nevirapina anhidra;
- (b) 270 mg de Hipromelosa 2208;
- 5 (c) 400 mg de lactosa monohidrato; y
- (d) 10 mg de estearato de magnesio;

en donde cada uno de los comprimido se comprime mediante una fuerza de 10-25 kN.

- 10 2. Un procedimiento para preparar el comprimido farmacéutico de la reivindicación 1, en el que la lactosa, nevirapina e hipromelosa se mezclan y luego se granulan con una disolución de granulación hasta que se complete, el producto granulado se seca, el producto granulado se muele, se combina con el lubricante estearato de magnesio y se mezcla para preparar la mezcla final para la compresión en comprimidos, y los comprimidos se comprimen mediante una fuerza de 10-25 kN.

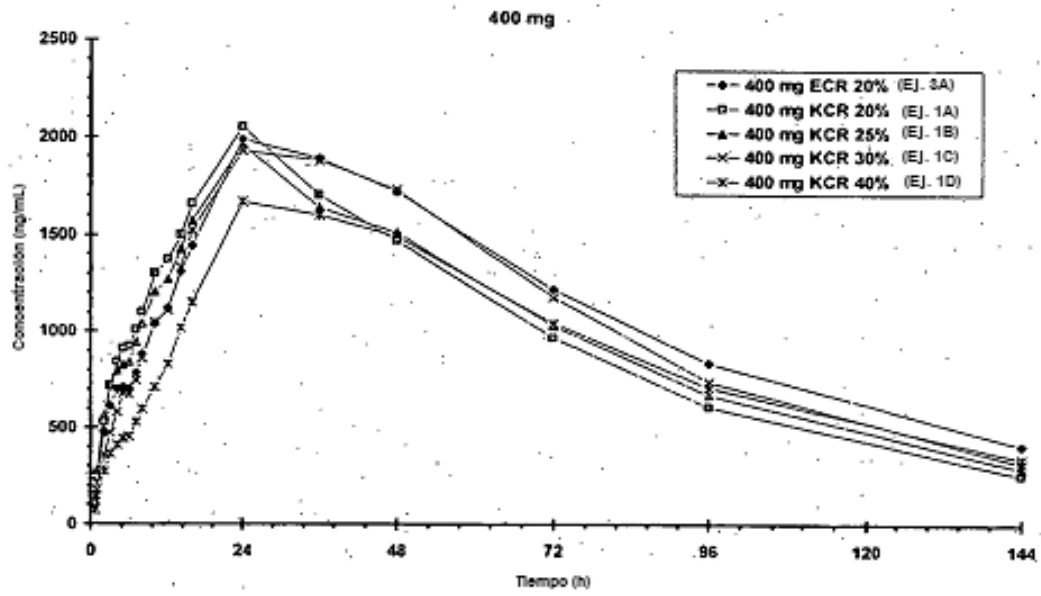


FIGURA 1 - Perfil de concentración-tiempo de nevirapina en plasma tras administración de una dosis única de 400 mg de comprimido de liberación prolongada en sujetos normales

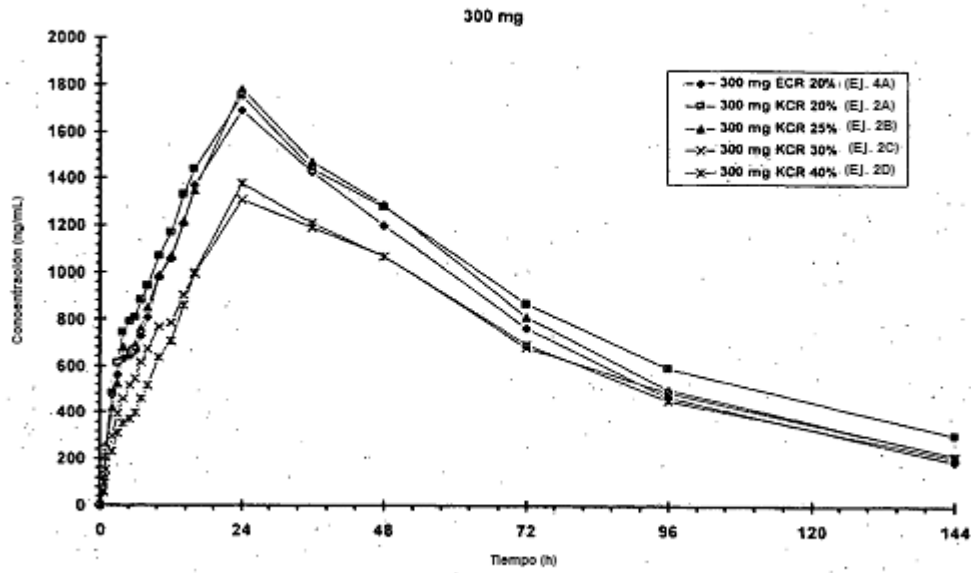


FIGURA 2 - Perfil de concentración-tiempo de nevirapina en plasma tras administración de una sola dosis de 300 mg de comprimidos de liberación prolongada en sujetos normales

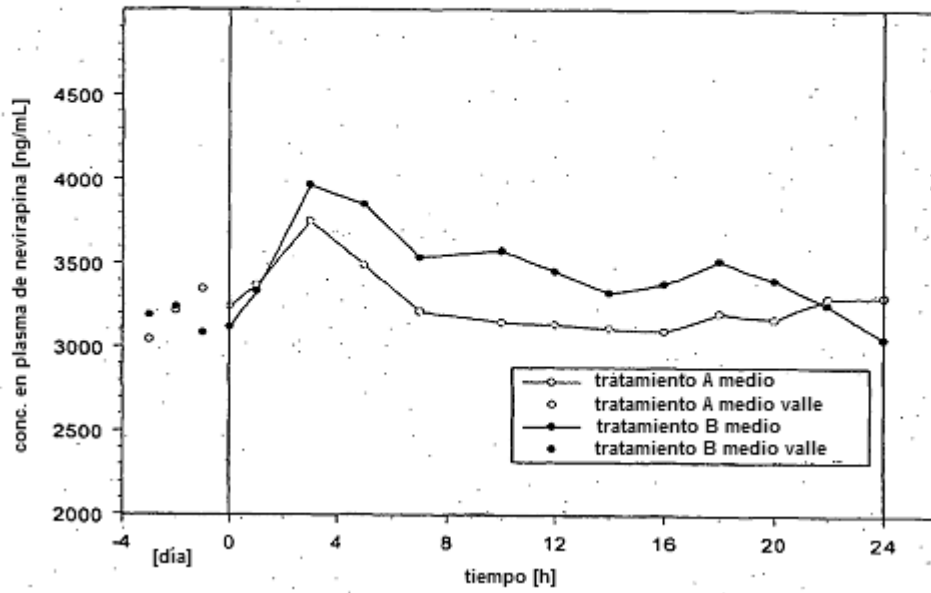


FIGURA 3 - Perfil de concentración-tiempo de estado estacionario de nevirapina en plasma tras administración de una dosis de 400 mg de comprimidos de liberación prolongada en pacientes infectados con VIH

Tratamiento A = Formulación del Ej. 1B, Tratamiento B = Formulación del Ej. 1A

Perfil de disolución de comprimidos de Nevirapina XR de 400 mg en pH 6,8 SIF con SDS al 6% (900 ml/50 rpm/cesta/37°C)

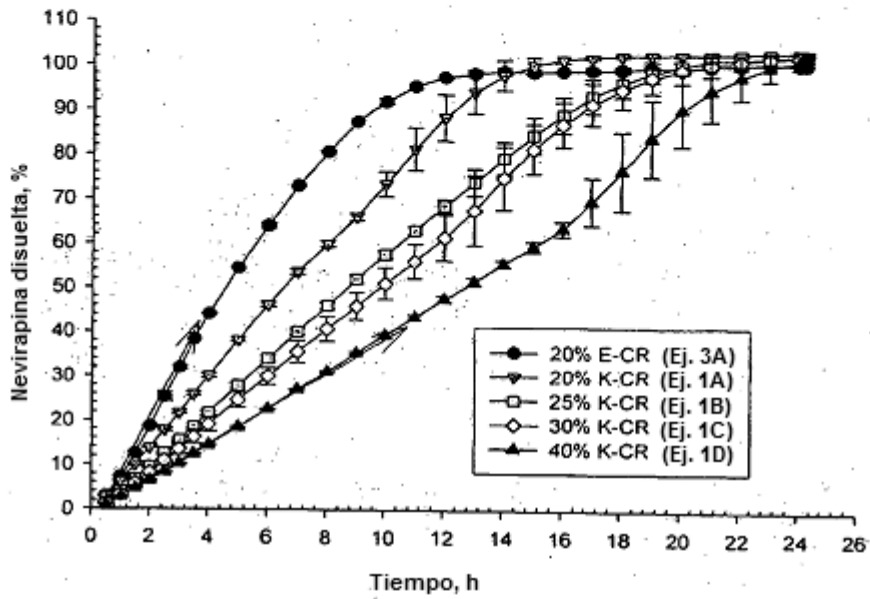


Figura 4