

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 180**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2012 PCT/IL2012/050344**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO2013038407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2012 E 12831486 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2742051**

54 Título: **Forma amorfa de la sal sódica dolutegravir**

30 Prioridad:

14.09.2011 US 201161534395 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2017

73 Titular/es:

**MAPI PHARMA LIMITED (100.0%)
16 Einstein Street Weizmann Science Park, P.O.
Box 4113
74140 Ness Ziona, IL**

72 Inventor/es:

**MAROM, EHUD y
RUBNOV, SHAI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 613 180 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).

Forma amorfa de la sal sódica dolutegravir**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a una forma amorfa de dolutegravir (GSK1349572), las composiciones farmacéuticas que comprenden la misma, y su uso en el tratamiento de infecciones retrovirales, especialmente infecciones del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Dolutegravir (DTG, GSK1349572) es un inhibidor de la integrasa siendo desarrollado para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 infección.

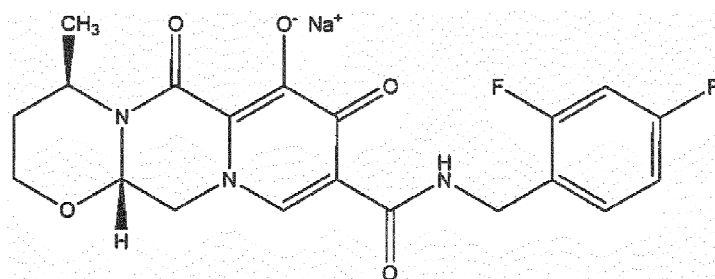
15

[0003] Sodio de Dolutegravir se denomina químicamente sodio (4*R*,12*aS*)-9-((2,4-difluorobencilo)carbamoil)-4-metilo-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-7-olato y está representado por la estructura química siguiente:

20

25

30



35

[0004] Una nueva forma cristalina o amorfa de un compuesto puede poseer propiedades físicas que difieren de, y son ventajosas respecto a las de otras formas cristalina o amorfas. Estas incluyen propiedades de empaquetado tales como volumen molar, densidad e higroscopicidad; Propiedades termodinámicas tales como temperatura de fusión, presión de vapor y solubilidad; Propiedades cinéticas tales como velocidad de disolución y estabilidad bajo diversas condiciones de almacenamiento; Propiedades superficiales tales como área superficial, humectabilidad, tensión y forma interfacial; Propiedades mecánicas tales como dureza, resistencia a la tracción, compactibilidad, manipulación, flujo y mezcla; Y propiedades de filtración. Las variaciones en cualquiera de estas propiedades pueden afectar al procesamiento químico y farmacéutico de un compuesto así como a su biodisponibilidad y pueden a menudo hacer que la nueva forma sea ventajosa para uso farmacéutico y médico.

40

45

50

[0005] Dolutegravir y procedimientos para su preparación se describen en WO 2010/068253 y US 2009/0318421. WO 2010/068253 describe una forma cristalina de la sal de sodio dolutegravir caracterizado por los siguientes picos de difracción en el patrón de difracción de polvo de rayos X a $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados dos theta; y los siguientes picos característicos en el espectro de absorción infrarroja a 1641 ± 2 , 1536 ± 2 , 1503 ± 2 y 1424 ± 2 cm^{-1} ; y una forma cristalina de dolutegravir hidrato de sodio caracterizado por los siguientes picos de difracción en el patrón de difracción de polvo de rayos X a $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ grados dos teta; y los siguientes picos característicos en el espectro de absorción infrarroja a 1637 ± 2 , 1536 ± 2 , 1501 ± 2 y 1422 ± 2 cm^{-1} . También se describe en el documento WO 2010/068253 una forma cristalina de dolutegravir caracterizado por los siguientes picos de difracción en el patrón de difracción de polvo de rayos X a $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ grados theta dos; y los siguientes picos característicos en el espectro de absorción infrarroja a 1658 ± 2 , 1628 ± 2 , 1540 ± 2 y 1498 ± 2 cm^{-1} .

55

60

[0006] El documento WO 2010/011812 da a conocer profármacos de inhibidores de la integrasa de VIH que son útiles en la prevención y/o tratamiento de infecciones por el VIH; Siendo uno de estos compuestos dolutegravir sódico. La preparación y purificación de dicho compuesto se describe implicando las etapas de: 1) disolver la forma enol del material en etanol por calentamiento; 2) filtración y adición de NaOH (solución acuosa) a 80°C ; 3) enfriar la solución a temperatura ambiente; 4) lavado con etanol y 5) secado para permitir un material sólido. No se proporciona información sobre la cristalinidad del material sólido.

65

[0007] El documento WO 2010/011819 da a conocer profármacos de inhibidores de la integrasa de VIH que son útiles en la prevención y/o tratamiento de infecciones por el VIH; Uno de estos compuestos es el dolutegravir sódico. La preparación y purificación de dicho compuesto se describe implicando las etapas de: 1) disolver la forma enol del material en etanol por calentamiento; 2) filtración y adición de NaOH (solución acuosa) a 80°C ; 3) enfriar la solución a temperatura ambiente; 4) lavado con etanol y 5) secado para permitir un material sólido. No se proporciona

información sobre la cristalinidad del material sólido.

[0008] El documento WO 2010/068253 da a conocer formas cristalinas de sodio de dolutegravir. El Ejemplo 1,1 en la página 22 describe el mismo proceso para preparar dolutegravir sódico como se describe por D1 y D2. El producto se caracteriza como un cristal.

[0009] El documento WO 2006/116764 describe derivados de carbamoilpiridona policíclicos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH. D4 describe en la página 128-130, Ejemplo Z-1, el compuesto (3R, 11aS)-N-[(2,4-Difluorofenilo)metilo]-6-hidroxi-3-metilo-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11 ahexahidro[1,3]-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida. Este compuesto es estructuralmente distinto del dolutegravir.

[0010] Byrn et al. (Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 7, 31 de julio de 1995, páginas 945-954) es un artículo de revisión general que discute enfoques conceptuales para la caracterización de sólidos farmacéuticos, incluyendo formas amorfas de sustancias farmacológicas.

[0011] Hancock et al. (Pharmaceutical Research, Vol. 17, N° 4, 30 de abril de 2000, páginas 397-404) evalúa la magnitud de la ventaja de solubilidad de los materiales farmacéuticos amorfos cuando se compara con sus homólogos cristalinos. Se describe que los productos farmacéuticos amorfos son más solubles que sus homólogos cristalinos, sin embargo, su ventaja de solubilidad experimental es típicamente menor de lo previsto por la simple termodinámica. Se describe además que, en teoría, las formas amorfas representan el estado sólido más energético del material, y por lo tanto debe proporcionar la mayor ventaja en términos de solubilidad y biodisponibilidad.

[0012] Yu (Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 48, N° 1, 16 de Mayo de 2001, pág. 27-42) es un artículo de revisión sobre material amorfo que generalmente enseña métodos para preparar y caracterizar los sólidos amorfos.

[0013] Brittain et al. ("Polymorphism in Pharmaceutical Solids", 31 de diciembre de 1999, páginas 184-220) es un libro de texto general que enseña, entre otras cosas, métodos para preparar formas amorfas de compuestos en general.

[0014] Airaksinen et al. (AAPS PharmSciTech, Vol. 6, No. 2, 6 de octubre de 2005, páginas 311-322) informan sobre la selección del excipiente que puede afectar significativamente la transformación de fase de estado sólido en formulaciones durante la granulación en húmedo. Se describe que el material amorfo absorbe vapores en cantidades relativamente grandes, y que cuando se absorbe la humedad, las propiedades de masa del sólido pueden alterarse significativamente.

[0015] Sigue existiendo una necesidad insatisfecha de formas en estado sólido de dolutegravir que tienen buenas propiedades físico-químicas, biodisponibilidad deseable, y parámetros farmacéuticos ventajosos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0016] La presente invención proporciona una nueva forma amorfa de sodio de dolutegravir, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, métodos para su preparación y su uso como un agente anti-VIH.

[0017] La presente invención se basa en parte en el descubrimiento inesperado de que la nueva forma amorfa descrita en este documento que posee las propiedades físico-químicas ventajosas que hacen su tratamiento como un medicamento beneficioso. La nueva forma de la presente invención tiene propiedades de solubilidad ventajosas en comparación con las formas cristalinas del documento WO 2010/068253. Por consiguiente, la forma amorfa de la presente invención puede poseer una buena biodisponibilidad que permita su fácil formulación en una variedad de formas de dosificación sólidas.

[0018] De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una forma amorfa de sodio de dolutegravir. En una realización, la forma amorfa de dolutegravir sódico se caracteriza por un perfil de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 1, 6A o 7. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otra realización, la presente invención proporciona una forma amorfa de dolutegravir sódico caracterizada por un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2 ó 8. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otra realización más, la forma amorfa de dolutegravir sódico tiene una temperatura de transición vítrea entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 210°C, por ejemplo aproximadamente 133°C, o aproximadamente 208°C. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otra realización, la forma amorfa de dolutegravir sódico se caracteriza por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 3 o 9. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otras realizaciones, la forma amorfa se caracteriza por un espectro IR sustancialmente como se muestra en la Figura 4 o 10. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En algunas formas de realización, el espectro de IR de la forma amorfa de sodio de dolutegravir comprende unos picos característicos a aproximadamente 662 ± 4 , 766 ± 4 , 851 ± 4 , 886 ± 4 , 959 ± 4 , 1025 ± 4 , 1055 ± 4 , 1090 ± 4 , 1133 ± 4 , 1206 ± 4 , 1233 ± 4 , 1248 ± 4 , 1279 ± 4 , 1318 ± 4 , 1356 ± 4 , 2325 ± 4 y 2348 ± 4 cm^{-1} . En otras formas de realización, el espectro de IR de la forma amorfa de sodio de

dolutegravir comprende además picos característicos a aproximadamente 650 ± 4 , 685 ± 4 , 805 ± 4 , 1422 ± 4 , 1472 ± 4 , 1499 ± 4 , 1538 ± 4 y 1627 ± 4 cm^{-1} . En ciertas realizaciones, la forma amorfa de dolutegravir sódico se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 5 o 11. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. En realizaciones particulares, el espectro Raman del sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención comprende unos picos característicos a aproximadamente 62 ± 4 , 239 ± 4 , 333 ± 4 , 423 ± 4 , 484 ± 4 , 531 ± 4 , 585 ± 4 , 619 ± 4 , 688 ± 4 , 738 ± 4 , 787 ± 4 , 862 ± 4 , 917 ± 4 , 968 ± 4 , 1012 ± 4 , 1104 ± 4 , 1154 ± 4 , 1203 ± 4 , 1246 ± 4 , 1277 ± 4 , 1323 ± 4 , 1400 ± 4 , 1428 ± 4 , 1470 ± 4 , 1515 ± 4 , 1588 ± 4 , 1650 ± 4 , 2875 ± 4 , 2940 ± 4 , 2983 ± 4 y 3082 ± 4 cm^{-1} .

5
10
15
[0019] En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de sodio de dolutegravir amorfo, que comprende la etapa de trituración o molienda de sodio de dolutegravir (por ejemplo, sodio de dolutegravir cristalino) a fin de proporcionar sodio de dolutegravir amorfo. Preferiblemente, la molienda se realiza durante un período de tiempo que varía entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 500 minutos, más preferiblemente durante un período de tiempo que oscila entre aproximadamente 200 minutos hasta aproximadamente 400 minutos.

[0020] En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el sodio de dolutegravir amorfo, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

20 (a) disolución de sodio de dolutegravir en agua; y

(b) liofilizar la solución obtenida en la etapa (a), para proporcionar sodio de dolutegravir amorfo.

25 [0021] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención como un ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 [0022] En una realización particular, la composición farmacéutica es en la forma de una tableta. En una realización, el sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención es útil para tratar infecciones retrovirales, especialmente infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

35 [0023] En diversas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención como un ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de infecciones retrovirales, especialmente virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

40 [0024] En diversas realizaciones, la presente invención proporciona un sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención, para su uso en el tratamiento de una infección retroviral, preferiblemente en el que la infección retroviral es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona el sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención para uso en el tratamiento de infecciones retrovíricas, especialmente infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 [0025]

La Figura 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X característico de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método I.

50 La Figura 2 ilustra un perfil característico de Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método I.

La Figura 3 ilustra un perfil característico análisis termogravimétrico (TGA) de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método I.

La Figura 4 ilustra un espectro de Fourier Transform Infrared (FTIR) de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método I.

55 La Figura 5 ilustra una característico espectro Fourier Transform - Raman (FT-Raman) de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método I.

La Figura 6 ilustra un patrón de difracción de rayos X característico de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método II (panel A). También se muestra para comparación el diagrama de difracción de rayos X del sodio de dolutegravir cristalino de Forma I del documento WO 2010/068253 (panel B).

60 La Figura 7 ilustra un patrón de difracción de rayos X característico de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método II.

La Figura 8 ilustra un perfil característico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una forma amorfa de sodio dolutegravir obtenido por el método II.

65 La Figura 9 ilustra un perfil característico de análisis termogravimétrico (TGA) de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método II.

La Figura 10 ilustra un espectro característico Fourier Transform Infrared (FTIR) de una forma amorfa de sodio

de dolutegravir obtenido por el método II.

La **Figura 11** ilustra un espectro característico de Fourier Transform - Raman (FT-Raman) de una forma amorfa de sodio de dolutegravir obtenido por el método II.

5 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0026] La presente invención se refiere a una forma amorfa novela de sodio (4R,12aS)-9-((2,4-difluorobencilo)carbamoil)-4-metilo-5,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-7-olato (sodio de dolutegravir).

[0027] La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma amorfa de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable y su uso en el tratamiento de infecciones retrovirales.

[0028] La presente invención se dirige además a métodos de preparación de la forma amorfa novela de la presente invención.

[0029] Los polimorfos son dos o más fases sólidas del estado del mismo compuesto químico que poseen una disposición diferente y/o conformación de las moléculas. Polimorfismo es la capacidad de una sustancia para existir en diversas formas amorfas. Se han descrito diferentes formas de productos farmacéuticos amorfos con características físicas y químicas fácilmente discernibles y algunas diferencias marcadas en su rendimiento farmacéutico. Aunque los materiales amorfos no presentan un ordenamiento atómico periódico de largo alcance, diferentes fases amorfas de la misma sustancia química pueden presentar diferencias estructurales significativas en su disposición atómica de corto alcance. Estas diferencias pueden conducir a diferentes propiedades físicas y químicas tales como densidad, estabilidad, procesabilidad, disolución e incluso biodisponibilidad. El polimorfismo en fármacos se revisa en Hancock et al. (Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2002, 54: 1151-1152). La identificación y caracterización de diversas formas mórnicas o amorfas de un compuesto farmacéuticamente activo es de gran importancia en la obtención de medicamentos con propiedades deseadas incluyendo una velocidad de disolución específica, propiedad de molienda, densidad aparente, estabilidad térmica o vida útil. La nueva forma amorfa de sodio de dolutegravir descrita en este documento posee propiedades fisicoquímicas mejoradas que incluyen propiedades de solubilidad ventajosas.

[0030] En una realización, la presente invención proporciona una forma amorfa de sodio de dolutegravir que está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que tiene un único pico ancho expresado entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 grados dos theta [$2\theta^\circ$] como se muestra en cualquiera de las Figuras 1, 6A o 7. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En algunas realizaciones, la forma amorfa se caracteriza además por su temperatura de transición vítrea y usando diversas técnicas incluyendo, pero sin limitarse a, espectroscopia infrarroja, espectrometría Raman y análisis térmico (por ejemplo, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de exploración diferencial (DSC)).

[0031] En una realización, la forma amorfa de sodio de dolutegravir de la presente invención se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en cualquiera de las figuras 2 ó 8. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otra realización, la forma amorfa de sodio de dolutegravir de la presente invención se caracteriza además por un perfil TGA sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 3 ó 9. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otras realizaciones, la forma amorfa tiene una temperatura de transición vítrea entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 210°C. En algunas realizaciones, la temperatura de transición vítrea del sodio de dolutogravir amorfo es de aproximadamente 133°C. En otras realizaciones, la temperatura de transición vítrea del sodio de dolutegravir amorfo es de aproximadamente 208°C. En otra realización, el sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención se caracteriza por un espectro de infrarrojos sustancialmente como se muestra en cualquiera de las figuras 4 o 10 con picos característicos en los siguientes números de onda: aproximadamente 662, aproximadamente 766, aproximadamente 851, aproximadamente 886, aproximadamente 959, aproximadamente 1025, aproximadamente 1055, aproximadamente 1090, aproximadamente 1133, aproximadamente 1206, aproximadamente 1233, aproximadamente 1248, aproximadamente 1279, aproximadamente 1318, aproximadamente 1356, aproximadamente 2325, y aproximadamente 2348 cm^{-1} . En realizaciones adicionales, el espectro infrarrojo comprende además picos característicos a los siguientes números de onda: aproximadamente 650, aproximadamente 685, aproximadamente 805, aproximadamente 1422, aproximadamente 1472, aproximadamente 1499, aproximadamente 1538, y aproximadamente $2325 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$. En otras realizaciones, la forma amorfa de sodio de dolutegravir de la presente invención se caracteriza por un espectro Raman sustancialmente como se muestra en cualquiera de las figuras 5 ó 11 con picos característicos en los siguientes números de onda: aproximadamente 62, aproximadamente 239, aproximadamente 333, aproximadamente 423, aproximadamente 531, aproximadamente 585, aproximadamente 619, aproximadamente 688, aproximadamente 738, aproximadamente 787, aproximadamente 862, aproximadamente 917, aproximadamente 968, aproximadamente 1012, aproximadamente 1104, aproximadamente 1154, aproximadamente 1203, aproximadamente 1246, aproximadamente 1277, aproximadamente 1323, aproximadamente 1400, aproximadamente 1428, aproximadamente 1470, aproximadamente 1515, aproximadamente 1588, aproximadamente 1650,

aproximadamente 2875, aproximadamente 2940, aproximadamente 2983, y aproximadamente 3082 ^{cm-1}. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0032] En otras realizaciones, la presente invención proporciona además procedimientos para la preparación de sodio de dolutegravir amorfo. En una realización, estos procedimientos implican el uso de dolutegravir, tal como sodio de dolutegravir cristalino como el material de partida o cualquier otro sodio de dolutegravir preparado por cualquier método conocido en la técnica. Alternativamente, el enol de dolutegravir fabricado de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos WO 2010/068253 y US 2009/0318421, y convertido en su sal sódica por métodos convencionales, se puede usar como el material de principio en los procedimientos de la presente invención. El material de partida de sodio de dolutegravir se somete a alta presión (trituration o molienda) usando varias fuerzas e intervalos de tiempo para producir la conversión de sodio de dolutegravir cristalino en sodio de dolutegravir amorfo. El material de partida de sodio de dolutegravir se puede disolver en agua. A continuación, se elimina el agua mediante liofilización (liofilización).

[0033] La forma amorfa novelada de la presente invención es útil en el tratamiento de infecciones retrovirales, incluyendo, en particular, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (por ejemplo, infección por HIV-1). La presente invención proporciona así composiciones farmacéuticas que comprenden sodio de dolutegravir amorfo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los productos farmacéuticos se pueden administrar de forma segura por vía oral o no oral. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, tópica, mucosa, nasal, parenteral, gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral-cutánea, oftálmica, transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual. Típicamente, el sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención se administra oralmente. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos con película y comprimidos que se desintegran oralmente), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas) y preparaciones de liberación sostenida como es bien conocido en la técnica.

[0034] Vehículos farmacológicamente aceptables que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención incluyen diversos vehículos orgánicos o inorgánicos, incluyendo, pero no limitado a, excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir adicionalmente aditivos tales como, pero no limitados a, conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes amargos, agentes burbujeantes y aromas.

[0035] Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo lactosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero y óxido de titanio. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico. Los aglutinantes adecuados incluyen por ejemplo hidroxipropilo celulosa, celulosa de hidroxipropilmetilo, celulosa cristalina, α -almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano y celulosa de baja sustitución de hidroxipropilo. Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, povidona reticulada (cualquier homopolímero de 1-etenilo-2-pirrolidinona reticulada que incluye polivinilpirrolidona (PVP) y homopolímero de 1-vinilo-2-pirrolidinona), carmelosa sódica reticulada, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, celulosa de hidroxipropilo poco sustituido, almidón de maíz y similares. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, poliácido de sodio, alcohol polivinílico, alginato sódico, goma guar y similares.

[0036] Los conservantes adecuados incluyen, por ejemplo benzoato de sodio, ácido benzoico y ácido sórbico. Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo sulfitos, ácido ascórbico y α -tocoferol. Los agentes colorantes adecuados incluyen, por ejemplo, colores alimenticios tales como colorante de color amarillo de alimento nº 5, color de alimento rojo nº 2 y color de alimento nº 2 y similares. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo, glicirretinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina. Agentes amargadores adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico y ácido málico. Los agentes burbujeantes adecuados incluyen, por ejemplo, bicarbonato sódico. Los aromas adecuados incluyen sustancias sintéticas o sustancias naturales, incluyendo por ejemplo limón, lima, naranja, mentol y fresa.

[0037] El sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención es particularmente adecuado para la administración oral en forma de comprimidos, incluyendo comprimidos sublinguales y tabletas de disolución oral, cápsulas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, obleas de absorción oral, y similares. Se puede preparar una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más excipientes como se conoce en la técnica. Por ejemplo, las tabletas moldeadas se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

[0038] Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar opcionalmente marcado o preparado con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica. También pueden formularse para

proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en la misma usando, por ejemplo, celulosa de hidroxipropilmetilo en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas y similares. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente. La presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención, para uso en el tratamiento de infecciones retrovíticas incluyendo, pero sin limitarse a, infección por VIH.

[0039] "Una cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad de un agente que es eficaz, tras la administración única o múltiple dosis al sujeto en proporcionar un beneficio terapéutico para el sujeto. En una realización, el beneficio terapéutico está induciendo un efecto antirretroviral. En realizaciones adicionales, el sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención se utiliza para la preparación de un medicamento antirretroviral.

[0040] El sodio de dolutegravir amorfo de la presente invención se puede administrar en terapia de combinación con uno o más de otros ingredientes activos, por ejemplo otros fármacos anti-retrovirales. La terapia de combinación puede incluir los dos o más ingredientes activos dentro de una única composición farmacéutica así como los dos o más ingredientes activos en dos composiciones farmacéuticas separadas administradas al mismo sujeto simultáneamente o en un intervalo de tiempo determinado por un experto en la materia.

[0041] Los principios de la presente invención se demuestran mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 Métodos generales de preparación de sodio de dolutegravir amorfo

1. Instrumentos

[0042]

Sartorius CP 225D Balance
 ELGA Equipo de Purificación de Agua
 Mettler Toledo DSC 1
 TA Q5000IR TGA
 Rigaku D/MAX 2200 Difractómetro de rayos X de polvo
 Thermo Nicolet 380 FT-IR
 Eyela FDU-1100 secadora congeladora
 Jobin Yvon LabRam-1B FT-Raman

2. XRPD, DSC, TGA, FT-IR y FT-Raman

2.1 Método de XRPD

[0043] A continuación se mencionan detalles de método XRPD utilizado en los ensayos:

1 - Generador de rayos X: Cu, α , ($\lambda = 1.54056\text{\AA}$).
 2 - Tubo Voltaje: 40 kV, tubo de corriente: 40 mA.
 3 - DivSlit: 1 grado.
 4 - DivH.L.Slit: 10 mm
 5 - SctSlit: 1 grado.
 6 - RecSlit: 0,15 mm
 7 - Monocromador: Monocromador Fijo
 8 - Alcance de Escaneo: 2-40 grados.
 9 - Paso de Escaneo: 10 grados/min

2.2 Métodos DSC y TGA

[0044] Se mencionan detalles del método DSC utilizado en los ensayos a continuación:

- Calentamiento desde 30°C a 380°C a 10°C/min

[0045] Se mencionan detalles de método TGA utilizado en los ensayos a continuación:

- Calentamiento desde 30°C a 450°C a 10°C/min

2.3 Métodos FT-IR y FT-Raman

[0046] A continuación se mencionan detalles de método de FT-IR utilizado en los ensayos:

- 2 - N° Del análisis: 32
- 3 - Hora de recogida: 38 s
- 5 4 - Tamaño de escaneado: 600-4000 cm^{-1}
- 5 - Resolución: 4 cm^{-1}

[0047] A continuación se mencionan detalles de método de FT-Raman utilizado en los ensayos:

- 10 3 - Onda láser: 632,8 nm
- 4 - Potencia: 1 mW
- 5 - Resolución: 1 cm^{-1}
- 6 - Tiempo de integración: 50 s

15 3. Métodos generales de preparación

3.1 Método I: Molienda

[0048] Sodio de dolutegravir (por ejemplo, de I de WO 2010/068253) se molió mediante el uso de molino de mono planetario a 200 rpm durante 200 o 400 min. El sodio de dolutegravir amorfo se identificó mediante este método, tal como se expone en los Ejemplos siguientes. La molienda por períodos más cortos de tiempo (10-30 minutos) también mostró una tendencia hacia la formación de sodio de dolutegravir amorfo.

3.2 Método II: Liofilización

[0049] Se disolvieron aproximadamente 100 mg de sodio de dolutegravir (por ejemplo, de I del documento WO 2010/068253 de) en 300 ml de agua. El agua se eliminó después por liofilización (liofilización). El sodio de dolutegravir amorfo se identificó mediante este método, tal como se expone en los Ejemplos siguientes.

30 Ejemplo 2 Sodio de dolutegravir amorfo (método I)

[0050] El método general I se llevó a cabo. Por lo tanto, se molió el sodio de dolutegravir (Lote N° GVK Bio-B471-089A2) usando una molino mono planetario a 200 rpm durante 200 o 400 min para proporcionar sodio de dolutegravir amorfo. El sodio de dolutegravir amorfo obtenido por este método se caracteriza por un pico de difracción de rayos X ancho entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 $[2\theta]$ característico de un polvo amorfo (Figura 1). La Figura 2 ilustra un perfil DSC característico. El perfil DSC muestra una temperatura de transición vítrea de 208,26°C con un inicio de 201,37°C. La Figura 3 ilustra un perfil de TGA característico con una pérdida de peso de aproximadamente 2,73% entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 310°C y una pérdida de peso de aproximadamente 35,87% entre aproximadamente 310°C y aproximadamente 449°C. La Figura 4 ilustra un espectro IR característico con picos a aproximadamente 650, 662, 685, 766, 805, 851, 886, 959, 1025, 1055, 1090, 1133, 1206, 1233, 1248, 1279, 1318, 1356, 1422, 1472, 1499, 1538, 1627, 2325 y 2348 cm^{-1} . La Figura 5 ilustra un espectro FT-Raman característico con picos a aproximadamente 62, 239, 333, 423, 484, 531, 585, 619, 688, 738, 787, 862, 917, 968, 1012, 1104, 1154, 1203, 1246, 1277, 1323, 1400, 1428, 1470, 1515, 1588, 1650, 2875, 2940, 2983 y 3082 cm^{-1} .

45 Ejemplo 3: Sodio de dolutegravir amorfo (Método II)

[0051] Se realizó un método general II. Así, se disolvió sodio de dolutegravir (Lote N° GVK Bio-B471-089A2, aproximadamente 100 mg) en 300 ml de agua. El agua se eliminó entonces por liofilización (liofilización) para proporcionar sodio de dolutegravir amorfo. La Figura 6 (panel A) y la Figura 7 muestran una XRPD característica de la forma amorfa obtenida por este método. La Figura 8 ilustra un perfil DSC característico. La temperatura de transición vítrea de la forma amorfa obtenida mediante este método es de 132,64°C con un inicio de 96,12°C. La Figura 9 ilustra un perfil TGA característico con una pérdida de peso de aproximadamente 2,84% entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 135°C, una pérdida de peso de aproximadamente 6,28% entre aproximadamente 135°C y aproximadamente 342°C y una pérdida de peso de aproximadamente 30,08% entre aproximadamente 342°C y aproximadamente 449°C. La Figura 10 ilustra un espectro IR característico con picos a aproximadamente 619, 662, 712, 758, 812, 839, 878, 963, 1028, 1063, 1094, 1133, 1198, 1233, 1248, 1275, 1322, 1360, 1422, 1503, 1534, 1630 y 2360 cm^{-1} . La Figura 11 ilustra un espectro característico FT-Raman con picos en aproximadamente 243, 299, 333, 378, 423, 458, 484, 538, 561, 585, 615, 649, 688, 735, 787, 843, 862, 920, 965, 1012, 1068, 1097, 1143, 1194, 1247, 1277, 1326, 1363, 1401, 1470, 1515, 1544, 1591, 1644, 2883, 2940, 2977 y 3080 cm^{-1} . Los espectros IR y Raman del sodio de dolutegravir amorfo obtenido por este método son sustancialmente similares a los espectros del sodio de dolutegravir amorfo obtenido usando el Método I (Ejemplo 2) y podrían usarse como alternativas para la identificación de la forma amorfa de la presente invención.

65

Reivindicaciones

1. Forma amorfa de sodio de dolutegravir.
- 5 2. Sodio de dolutegravir amorfo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** un perfil de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 1, 6A o 7.
3. Sodio de dolutegravir amorfo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** un perfil DSC sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 2 u 8.
- 10 4. El sodio de dolutegravir amorfo según la reivindicación 3, que tiene una temperatura de transición vítrea entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 210°C.
- 15 5. El sodio de dolutegravir amorfo según la reivindicación 4, que tiene una temperatura de transición vítrea a aproximadamente 133°C o aproximadamente 208°C.
6. El sodio de dolutegravir amorfo según la reivindicación 1, **caracterizado por** un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 3 o 9.
- 20 7. El sodio de dolutegravir amorfo según la reivindicación 1, **caracterizado por** un espectro de IR sustancialmente como se muestra en cualquiera de las figuras 4 o 10, preferiblemente
 en el que el espectro de IR comprende picos característicos a aproximadamente 662 ± 4 , 766 ± 4 , 851 ± 4 , 886 ± 4 , 959 ± 4 , 1025 ± 4 , 1055 ± 4 , 1090 ± 4 , 1133 ± 4 , 1206 ± 4 , 1233 ± 4 , 1248 ± 4 , 1279 ± 4 , 1318 ± 4 , 1356 ± 4 , 2325 ± 4 y 2348 ± 4 cm^{-1} , más preferiblemente
 en el que el espectro IR comprende picos característicos a aproximadamente 650 ± 4 , 685 ± 4 , 805 ± 4 , 1422 ± 4 , 1472 ± 4 , 1499 ± 4 , 1538 ± 4 y 1627 ± 4 cm^{-1} .
- 25 8. El sodio de dolutegravir amorfo según la reivindicación 1, **caracterizado por** un espectro Raman sustancialmente como se muestra en cualquiera de las Figuras 5 ó 11, preferiblemente
 en el que el espectro Raman comprende picos característicos a aproximadamente 62 ± 4 , 239 ± 4 , 333 ± 4 , 423 ± 4 , 484 ± 4 , 531 ± 4 , 585 ± 4 , 619 ± 4 , 688 ± 4 , 738 ± 4 , 787 ± 4 , 862 ± 4 , 917 ± 4 , 968 ± 4 , 1012 ± 4 , 1104 ± 4 , 1154 ± 4 , 1203 ± 4 , 1246 ± 4 , 1277 ± 4 , 1323 ± 4 , 1400 ± 4 , 1428 ± 4 , 1470 ± 4 , 1515 ± 4 , 1588 ± 4 , 1650 ± 4 , 2875 ± 4 , 2940 ± 4 , 2983 ± 4 y $3,082 \pm 4$ cm^{-1} .
- 30 9. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el sodio de dolutegravir amorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en donde la composición es la forma de un comprimido.
- 35 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de una infección retroviral, preferiblemente en el que la infección retroviral es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- 40 11. El sodio de dolutegravir amorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de una infección retroviral, preferiblemente en el que la infección retroviral es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- 45 12. El proceso para la preparación de sodio de dolutegravir amorfo de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el proceso la etapa de moler o triturar un sodio de dolutegravir con el fin de proporcionar sodio de dolutegravir amorfo.
- 50 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende la etapa de moler o triturar un sodio de dolutegravir cristalino a fin de proporcionar sodio de dolutegravir amorfo.
- 55 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la trituración o molienda se lleva a cabo por aproximadamente 200 a aproximadamente 400 minutos.
- 60 15. Un proceso para la preparación de sodio de dolutegravir amorfo de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el proceso las etapas de:
 (a) disolver sodio de dolutegravir en agua; y
 (b) secado por congelación o liofilización de la solución obtenida en la etapa (a), a fin de proporcionar sodio de dolutegravir amorfo.

65

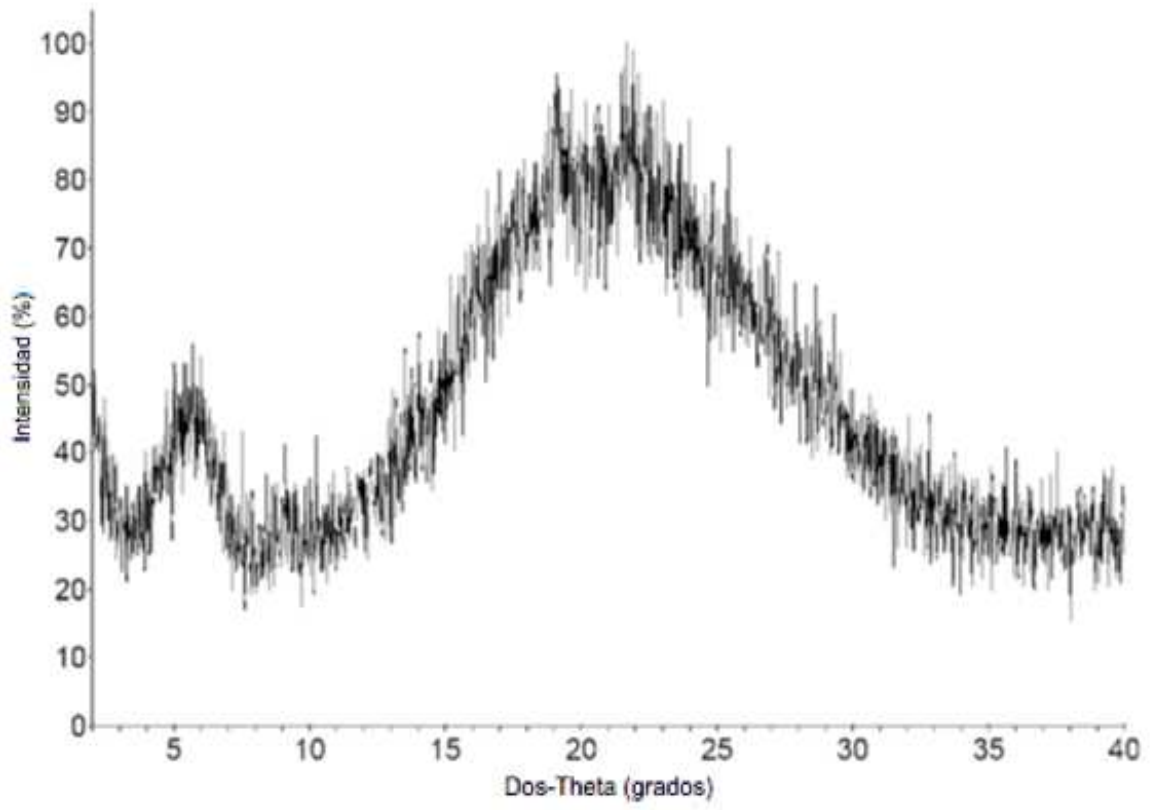


Figura 1

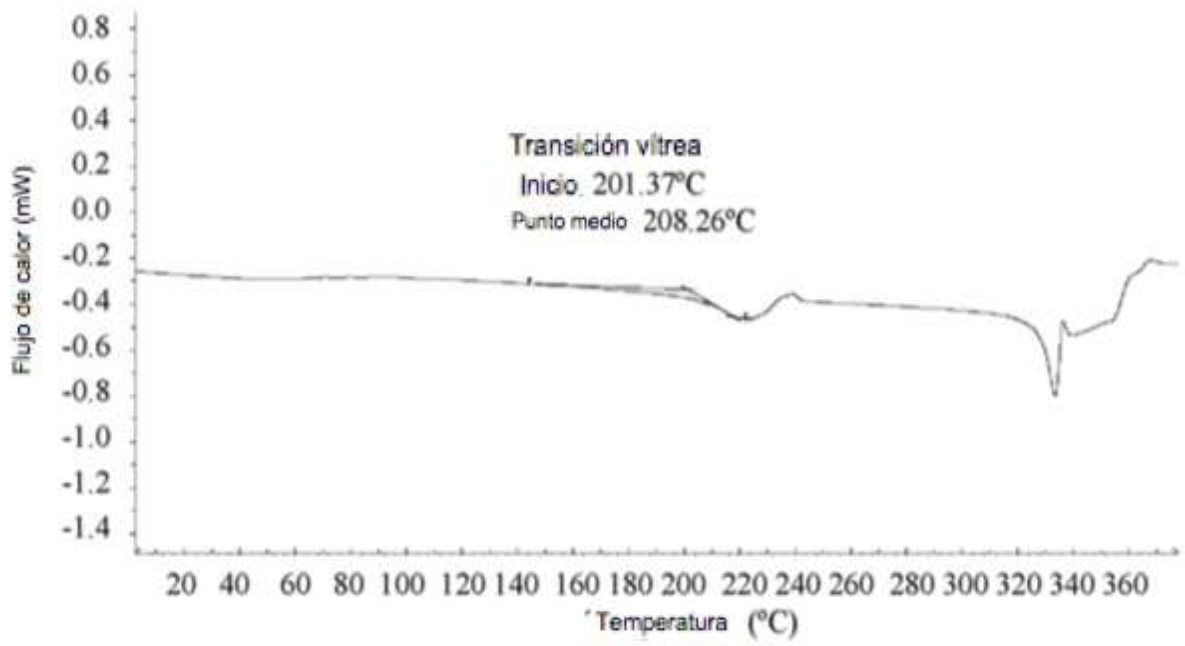


Figura 2

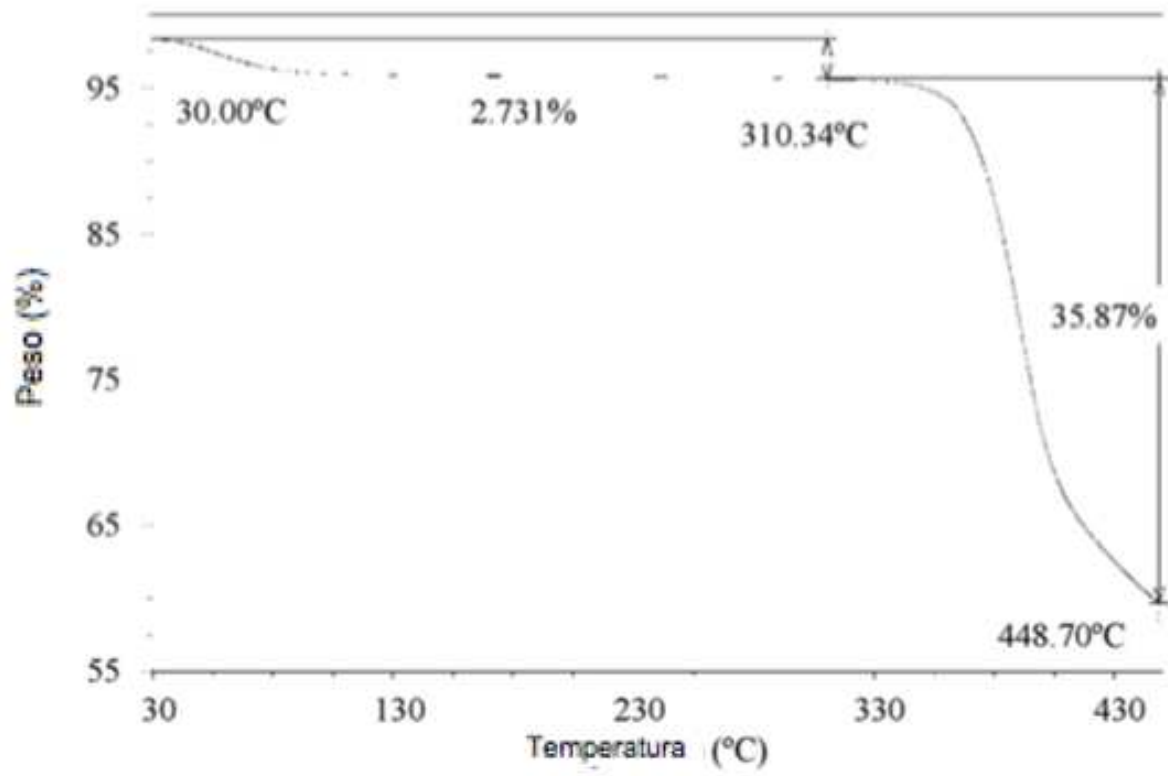


Figura 3

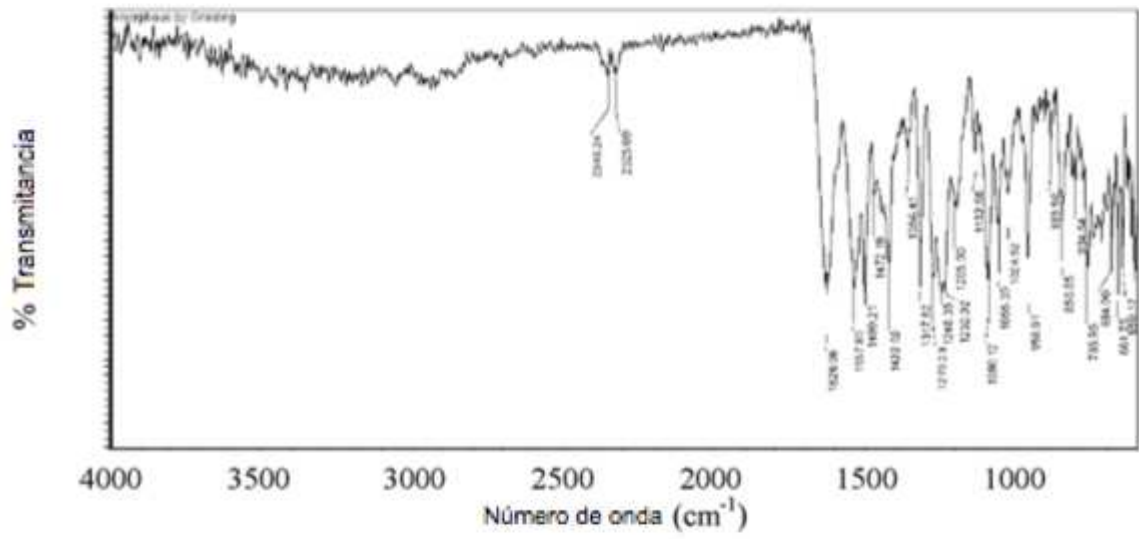


Figura 4

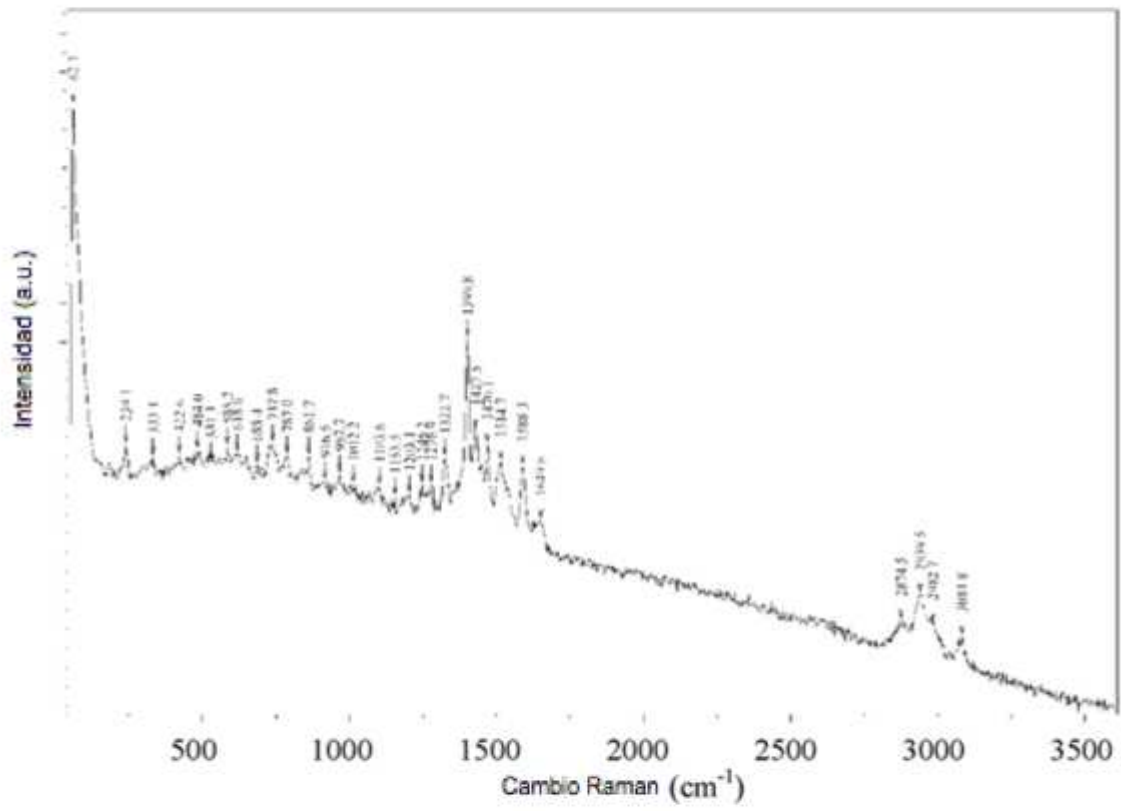


Figura 5

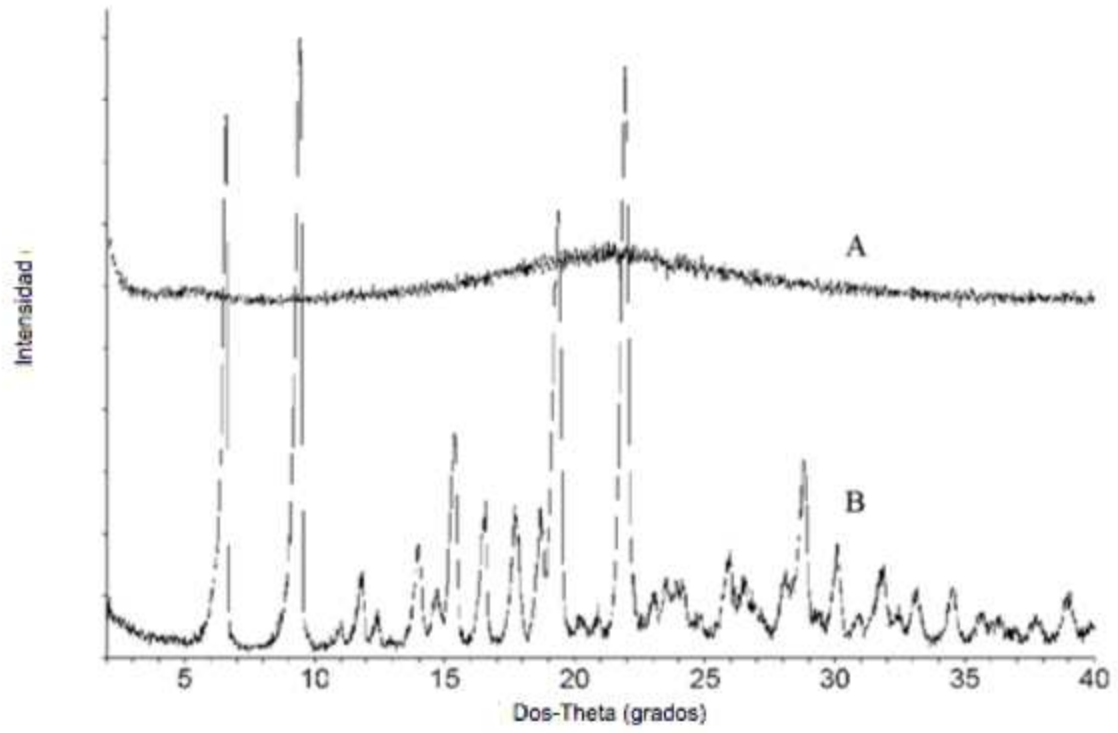


Figura 6

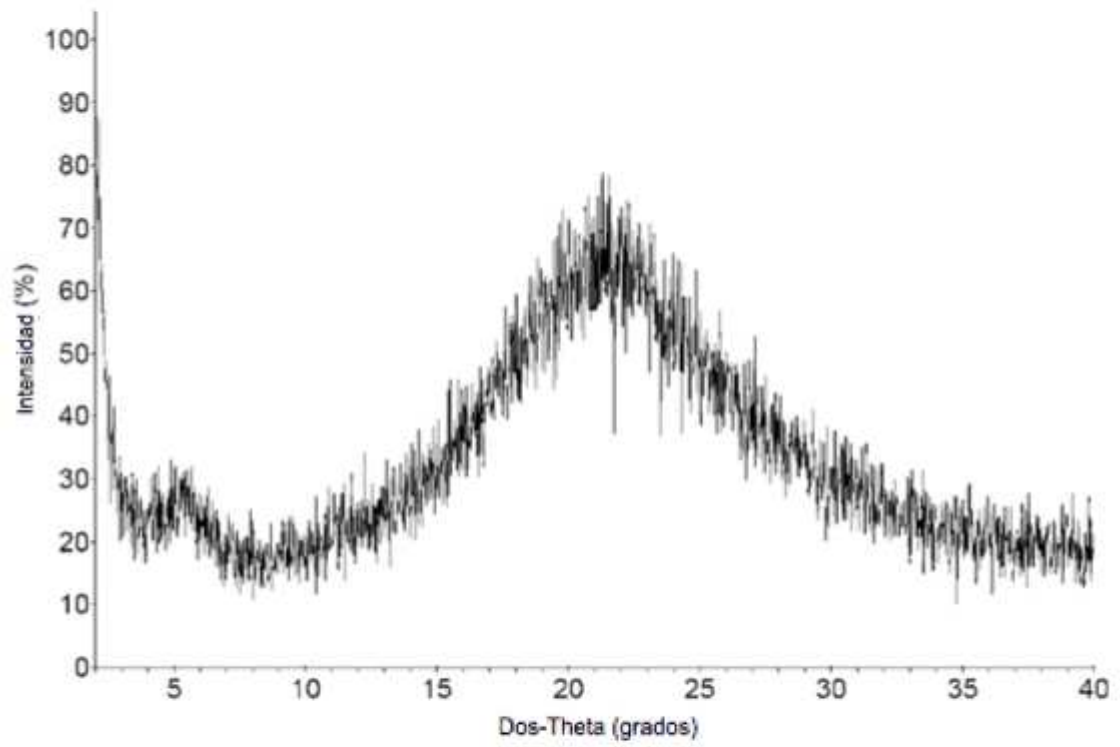


Figura 7

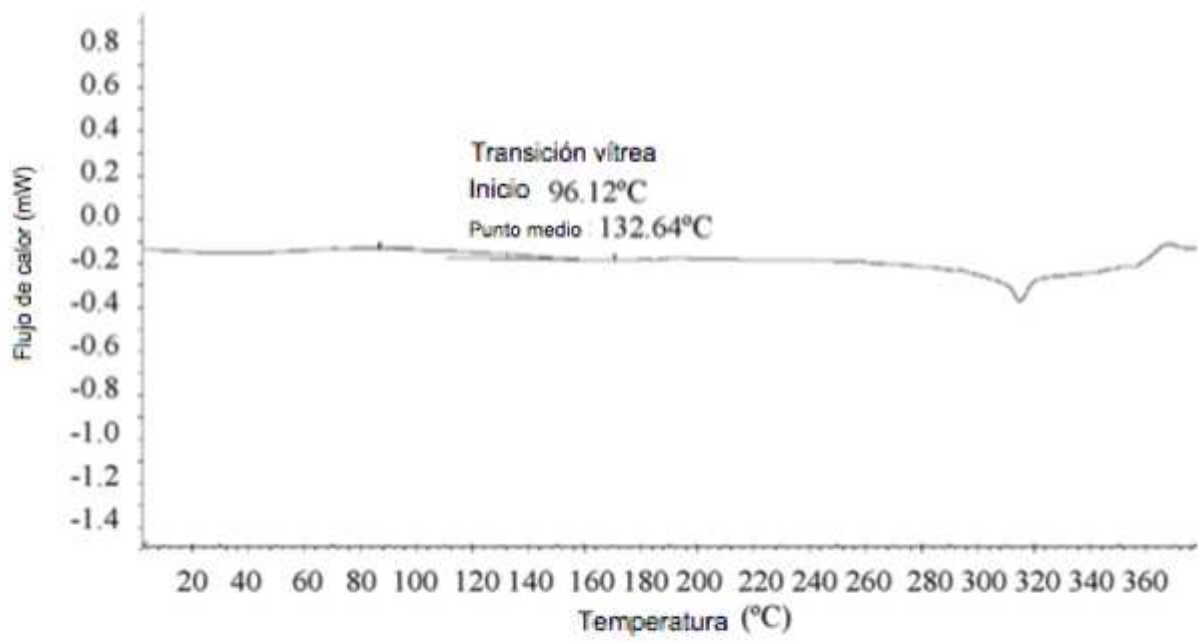


Figura 8

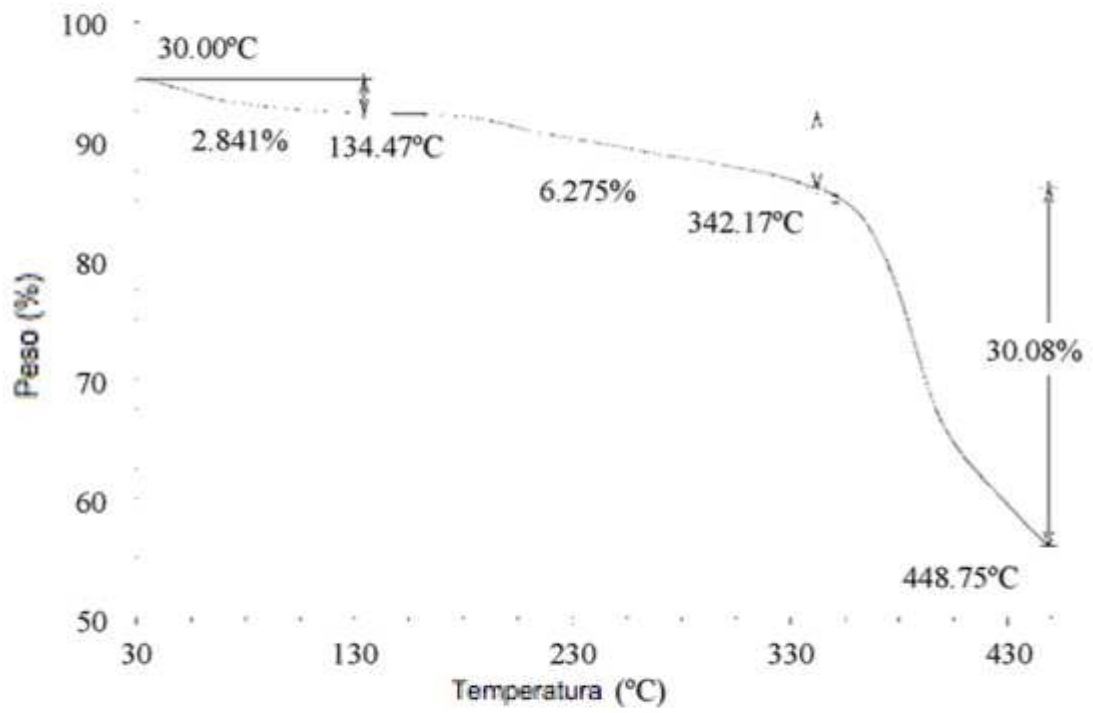


Figura 9

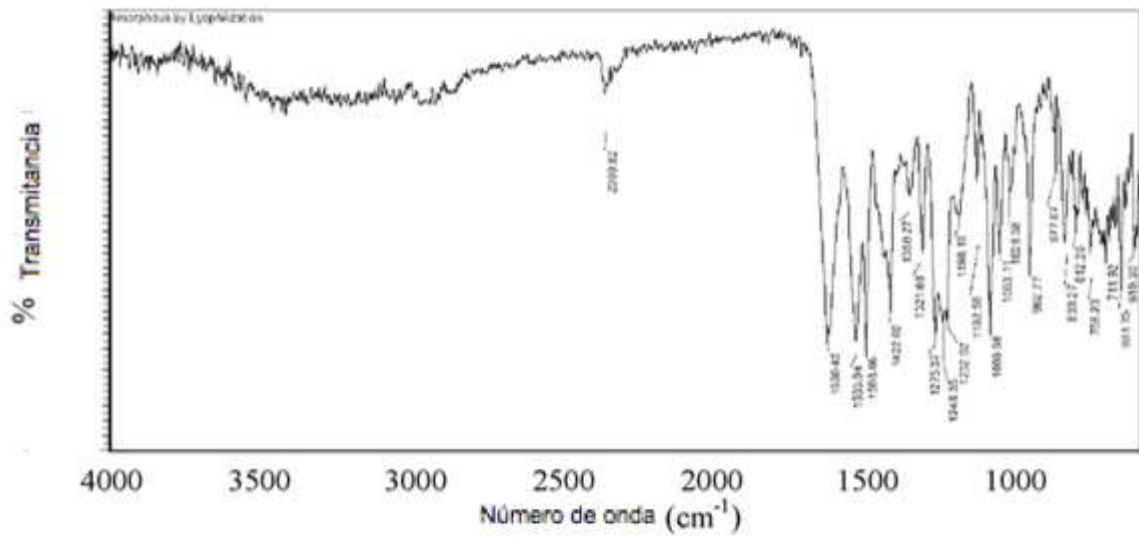


Figura 10

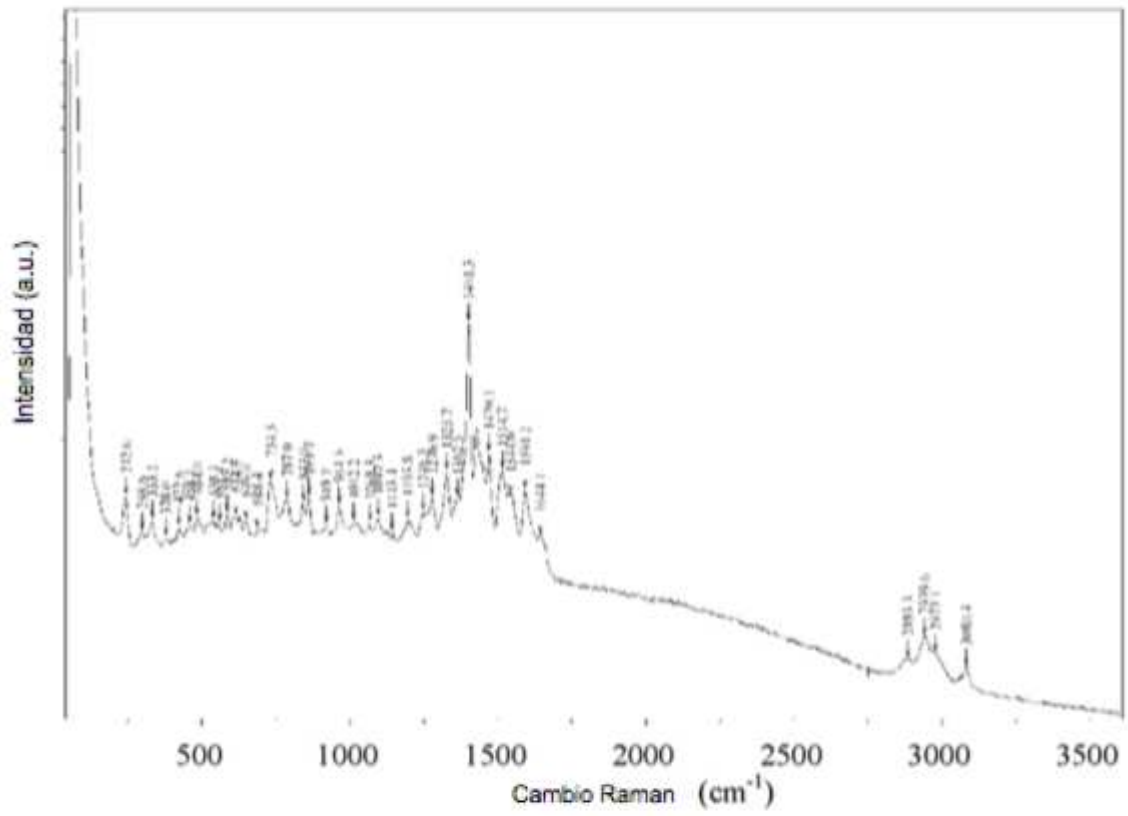


Figura 11