

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 608**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2011 PCT/US2011/027511**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO2011112558**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2011 E 11753907 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2544689**

54 Título: **Composiciones sólidas**

30 Prioridad:

10.03.2010 US 339964 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2017

73 Titular/es:

**ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY
(100.0%)
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**LIEPOLD, BERND;
ROSENBLATT, KARIN;
HÖLIG, PETER;
GOKHALE, RAJEEV;
PRASAD, LEENA;
MILLER, JONATHAN;
SCHMITT, ERIC, A. y
MORRIS, JOHN, B.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 613 608 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones sólidas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones sólidas que comprenden compuestos anti-VHC y a los métodos para usar las mismas para tratar la infección por VHC.

10 **Antecedentes**

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus de ARN que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El virión del VHC con envoltura contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas en una sola fase de lectura abierta, ininterrumpida. La fase de lectura abierta comprende aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína de núcleo, proteínas de envoltura E1 y E2, una proteína unida a membrana p7, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

La infección por VHC está asociada con una patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica puede tratarse con peginterferón-alfa en combinación con ribavirina. Existen limitaciones sustanciales relativas a los efectos y la tolerabilidad, ya que muchos usuarios padecen efectos secundarios, y la eliminación del virus del organismo frecuentemente es inadecuada. Por lo tanto, existe necesidad de nuevos fármacos para tratar la infección por VHC.

25 **Sumario de la invención**

La presente divulgación caracteriza composiciones sólidas que comprenden (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi) 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxamida (a partir de ahora en el presente documento el Compuesto I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El Compuesto I es un potente inhibidor de VHC. Las composiciones sólidas de la divulgación comprenden (1) el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en una forma amorfa, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, y (3) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición sólida que comprende una dispersión sólida, donde la dispersión sólida comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en una forma amorfa y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, y la composición sólida comprende además un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El tensioactivo puede, sin limitación, tanto formularse en la dispersión sólida como combinarse o mezclarse por separado con la dispersión sólida. Preferentemente, el polímero hidrófilo tiene una Tg de al menos 50 °C. Más preferentemente, el polímero hidrófilo tiene una Tg de al menos 80 °C. Muy preferentemente, el polímero hidrófilo tiene una Tg de al menos 100 °C. También preferentemente, el tensioactivo tiene un valor de HLB de al menos 10. Se pueden usar también polímeros hidrófilos con Tg de al menos 25 °C.

En una realización de este aspecto de la invención, el polímero hidrófilo se selecciona entre homopolímero de N-vinil lactama, copolímero de N-vinil lactama, éster de celulosa, éter de celulosa, óxido de polialquileno, poliacrilatos, polimetacrilato, poliacrilamida, poli(alcohol vinílico), polímero de acetato de vinilo, oligosacárido, o polisacárido. Los ejemplos no limitantes de polímeros hidrófilos adecuados incluyen homopolímeros de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa, succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilato de hidroxialquilo), poli(metacrilato de hidroxialquilo), copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, carragenato, galactomanano, o goma xantana.

En otra realización de este aspecto de la invención, el tensioactivo se selecciona entre derivados de aceite de ricino polioxietileno, monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, éter de alquilo polioxietileno, éter de alquilarilo polioxietileno, éster de ácido graso de polietilenglicol, monoéster de ácido graso de alquilenglicol, éster de ácidos grasos de sacarosa, o monoéster de ácido graso de sorbitán. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos adecuados incluyen tricnoleato de glicerol polioxietileno o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de glicerol polioxietileno tal como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40, conocido también como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 o hidroxiesterato de macrogol glicerol) o aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60), monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, tal como monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietileno (20), por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno

5 (20) (Tween® 80), monoestearato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 60), monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 40) o monolaurato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 20), lauril éter polioxietileno (3), cetil éter polioxietileno (5), estearil éter polioxietileno (2), estearil éter polioxietileno (5), nonilfenil éter polioxietileno (2), nonilfenil éter polioxietileno (3), nonilfenil éter polioxietileno (4), octilfenil éter polioxietileno (3), monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, o estearato de sorbitán.

10 En otra realización adicional, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa. En otra realización adicional más, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), el polímero hidrófilo, y el tensioactivo. En una realización adicional, la dispersión sólida es una solución sólida que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y el polímero hidrófilo. En otra realización adicional, la dispersión sólida es una solución sólida que comprende el
15 Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), el polímero hidrófilo y el tensioactivo.

En otra realización adicional de este aspecto de la invención, el polímero hidrófilo es un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona. Preferentemente, el polímero hidrófilo es copovidona.

20 En otra realización adicional más, el tensioactivo es laurato de propilenglicol (por ejemplo, lauroglicol FCC de Gattefosse). La composición sólida puede comprender además otro tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como succinato de D-alfa-tocoferilo de polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS).

25 En otra realización más adicional, el tensioactivo es un polisorbato. Preferentemente, el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80).

En otra realización adicional, la composición sólida de la divulgación comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), copovidona, y un tensioactivo seleccionado entre polisorbato (preferentemente polisorbato 80), vitamina E TPGS o una combinación de
30 vitamina E TPGS y laurato de propilenglicol (por ejemplo, lauroglicol FCC).

La composición sólida de la presente divulgación puede incluir además ritonavir, preferentemente una dispersión sólida de ritonavir. Ritonavir y el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) pueden formularse en la misma dispersión sólida o solución sólida; pueden formularse también en diferentes dispersiones sólidas o
35 soluciones sólidas.

En otro aspecto, la presente invención presenta los procesos de preparación de una composición sólida de la presente invención. En una realización, el proceso comprende secar un disolvente en una solución líquida, donde dicha solución comprende: (1) el Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (2) un polímero hidrófilo
40 farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente (3) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El proceso de secado puede llevarse a cabo utilizando cualesquiera técnicas de evaporación de disolventes adecuadas incluyendo, pero no de forma limitativa, técnicas de secado por pulverización.

45 En otra realización, el proceso comprende solidificar un fundido que comprende: (1) el Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente (3) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

Una composición sólida de la invención puede contener otros aditivos o ingredientes, tales como agentes colorantes, agentes aromatizantes, lubricantes o conservantes. Una composición sólida de la invención puede prepararse en
50 cualesquiera formas farmacéuticas adecuadas, tales como cápsulas, grageas, gránulos, polvo, o un comprimido.

La composición sólida de la invención puede comprender además otro agente anti VHC, por ejemplo, un agente seleccionado entre inhibidores de la helicasa de VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, Los inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, o inhibidores del sitio
55 interno de entrada al ribosoma (IRES).

La presente divulgación presenta además métodos de utilizar una composición sólida de la presente invención para tratar la infección por VHC. Los métodos comprenden administrar una composición sólida de la presente divulgación a un paciente que lo necesita, reduciendo de esta manera el nivel del virus VHC en la sangre o tejido del paciente.
60

Otras características, objetos, y ventajas de la presente invención son evidentes en la descripción detallada que sigue. Deberá entenderse, sin embargo, que la descripción detallada, aunque indica realizaciones preferidas de la invención, se proporciona con fines meramente ilustrativos, no de limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del ámbito de la invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada.
65

Descripción detallada

La presente divulgación presenta composiciones sólidas que comprenden el Compuesto I amorfo (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El Compuesto I tiene una solubilidad en medio acuoso baja, y se espera que su absorción *in vivo* esté limitada por la velocidad de disolución. La formulación del Compuesto I en una forma amorfa puede aumentar la solubilidad inherente del fármaco y la velocidad de disolución, potenciando por tanto la biodisponibilidad del compuesto. Una composición sólida de la divulgación puede incluir también ritonavir. Ritonavir es un potente inhibidor de la enzima del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), y se cree que CYP3A4 está implicado en el metabolismo del Compuesto I. Por tanto, administrar simultáneamente el Compuesto I con ritonavir puede reducir el metabolismo del Compuesto I, aumentando por tanto la biodisponibilidad del Compuesto I.

Una manera no limitante para conformar una forma amorfa del Compuesto I o una combinación del Compuesto I y ritonavir es mediante la formación de dispersiones sólidas con un transportador polimérico. La presencia de polímero(s) y tensioactivos hidrófilos, así como la dispersión del Compuesto I en una forma amorfa en una matriz que contiene el(los) polímero(s), puede potenciar significativamente la velocidad de disolución del Compuesto I poco soluble. En muchos casos, una formulación de dispersión sólida puede mantener también eficazmente el Compuesto I en su estado de supersaturación para permitir una mejor absorción.

Tal como se usa en el presente documento, el término "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (por oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, donde un componente se dispersa en el otro componente o componentes. Por ejemplo, un principio activo o una combinación de principios activos puede dispersarse en una matriz comprendida por un(os) polímero(s) hidrófilo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y un(os) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s). El término "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas de una fase dispersa en otra fase. Estas partículas tienen frecuentemente un tamaño de menos de 400 μm , tal como menos de 100, 10, o 1 μm de tamaño. Cuando una dispersión sólida de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo a su través o consiste de una fase (como se define en termodinámica), dicha dispersión sólida se denomina "solución sólida". Una solución vítrea es una solución sólida donde el soluto se disuelve en un disolvente vítreo.

El término " ABC_{ix} ," se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma (ABC) extrapolada hasta el infinito.

Los términos porcentaje en peso o peso porcentual o % en peso o % p denotan el peso de un componente individual en una composición o mezcla como porcentaje del peso de la composición o mezcla.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición sólida que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) en una forma amorfa, un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El Compuesto I (o una de sus sales) y el polímero se formulan en una dispersión sólida. El tensioactivo puede también formularse en la misma dispersión sólida; o el tensioactivo puede combinarse o mezclarse por separado con la dispersión sólida.

En una realización, la composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición sólida de la invención comprende una solución sólida que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otra realización adicional más, la composición sólida de la invención comprende una solución sólida que comprende el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En otra realización adicional, la composición sólida de la invención comprende una solución vítrea que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición sólida de la invención comprende una solución vítrea que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

Una composición sólida de la invención puede comprender además una dispersión sólida de ritonavir. Preferentemente, la composición sólida comprende una solución sólida de ritonavir. Más preferentemente, la composición sólida comprende una solución vítrea de ritonavir. El Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y ritonavir pueden formularse en la misma dispersión sólida o solución sólida. Pueden formularse también en dispersiones sólidas o soluciones sólidas diferentes, que a continuación se pueden combinar o mezclar para formar una composición sólida de la presente invención.

En otra realización adicional, la composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), ritonavir y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), ritonavir, un polímero

hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En otra realización adicional más, la composición sólida de la invención comprende una solución sólida que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), ritonavir y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otra realización más adicional, la composición sólida de la invención comprende una solución sólida que incluye el

5 Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), ritonavir, un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional, la composición sólida de la invención comprende una primera dispersión sólida amorfa que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, y una segunda dispersión sólida amorfa que comprende ritonavir. En otra realización, la composición sólida de la invención comprende una primera dispersión sólida amorfa que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y una segunda dispersión sólida amorfa que comprende ritonavir. En otra realización

10 adicional más, la composición sólida de la invención comprende una primera solución sólida que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable, y una segunda solución sólida que comprende ritonavir. En otra realización, la composición sólida de la invención comprende una primera solución sólida que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y una segunda solución sólida que comprende ritonavir.

15

20

Preferentemente, la dispersión sólida o solución sólida que contiene ritonavir incluye también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable para mejorar la disolución y/o la biodisponibilidad de ritonavir.

La relación en peso del Compuesto I respecto a ritonavir en una composición sólida de la invención puede variar, sin limitación, de 1:1 a 5: 1. Preferentemente, la relación en peso del Compuesto I respecto a ritonavir es 2:1,3:1, o 4:1.

25

Una composición sólida de la invención puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 % en peso del Compuesto I. Por ejemplo, la composición sólida de la invención puede contener de 5 a 30 % en peso del Compuesto I. Preferentemente, la composición sólida de la invención contiene de 10 a 25 % en peso del Compuesto I.

30

Una dispersión sólida de la invención puede contener al menos un 30 % en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros hidrófilos. Preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos un 40 % en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros hidrófilos. Más preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos un 50 % (incluyendo, por ejemplo, al menos el 60 %, 70 % o 80 %) en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros. La dispersión sólida de la invención puede contener también al menos un 1 % en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. Preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos un 2 % en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. Más preferentemente, la dispersión sólida contiene entre un 4 % a un 20 % en peso del(de los) tensioactivo(s), tal como entre un 5 % a un 10 % en peso del(de los) tensioactivo(s).

35

40

En una realización, una dispersión sólida de la invención comprende al menos un 30 % en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros, y al menos 1 % en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. En otra realización, una dispersión sólida de la invención comprende al menos un 50 % en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros, y de 2 % a 20 % en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. En otra realización adicional, la dispersión sólida de la invención comprende de 50 % a 90 % en peso de un polímero hidrófilo o una combinación de dichos polímeros farmacéuticamente aceptable, y de 3 % a 15 % en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. En otra realización adicional, la dispersión sólida de la invención comprende de 60 % a 80 % en peso de un polímero hidrófilo o una combinación de dichos polímeros farmacéuticamente aceptable, y de 5 % a 10 % en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos.

45

50

Preferentemente, un polímero hidrófilo empleado en la presente invención tiene una Tg de al menos 50 °C, más preferentemente al menos 60 °C, y muy preferentemente al menos 80 °C incluyendo, pero no de forma limitativa de, 80 °C a 180 °C, o de 100 °C a 150 °C. Los métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos se describen en INTRODUCTION TO PHYSICAL POLYMER SCIENCE (2ª Edición de L.H. Sperling, publicada por John Wiley & Sons, Inc., 1992). Se puede calcular el valor de Tg como la suma ponderada de los valores de Tg para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, es decir, el polímero $T_g = \sum W_i X_i$ donde W_i es el porcentaje en peso de monómero i en el polímero orgánico, y X_i es el valor de Tg para el homopolímero derivado del monómero i . Los valores de Tg para los homopolímeros pueden tomarse del POLYMER HANDBOOK (2ª Edición de J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicada por John Wiley & Sons, Inc., 1975). Los polímeros hidrófilos con una Tg como se ha descrito anteriormente pueden permitir la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, en intervalos de temperatura ordinarios, con temperaturas suficientemente estables de tal manera que se pueden utilizar dispersiones sólidas como formas farmacéuticas sin procesamiento adicional o compactarse en comprimidos con solo de adyuvantes de formación de comprimidos. Se pueden usar también polímeros hidrófilos que

55

60

65

tienen una Tg por debajo de 50 °C.

Preferentemente, un polímero hidrófilo empleado en la presente invención es soluble en agua. La composición sólida de la presente invención puede comprender también un polímero poco soluble en agua o un polímero o polímeros insolubles en agua, tal como polímeros reticulados. Un polímero hidrófilo comprendido en una composición sólida de la presente invención tiene preferentemente una viscosidad aparente, cuando se disuelve a 20 °C en una solución acuosa al 2 % (p/v), de 1 a 5000 mPa·s., y más preferentemente de 1 a 700 mPa·s., y lo más preferente de 5 a 100 mPa·s.

Los polímeros hidrófilos adecuados para el uso en una composición sólida de la invención incluyen, pero no de forma limitativa, homopolímeros o copolímeros de N-vinil lactamas, tal como homopolímeros o copolímeros de N-vinil pirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), o copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo); éteres de celulosa o éteres de celulosa, tales como alquilcelulosas (por ejemplo, metilcelulosa o etilcelulosa), hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), hidroxialquilalquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), y ftalatos o succinatos de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa); óxidos de polialquileo de alto peso molecular, tales como óxido de polietileno, óxido de polipropileno, y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; poliacrilatos y polimetacrilatos, tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo); poli(acrilamidas); polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, y acetato de vinilo parcialmente hidrolizado (denominado también "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado); poli(alcohol vinílico); oligo o polisacáridos, tales como carragenatos, galactomananos, y goma xantana; polihidroxialquilacrilatos; polihidroxialquilmetacrilatos; copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico; polietilenglicoles (PEG); o cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de polímeros hidrófilos preferidos para la invención incluyen polivinilpirrolidona (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, Acetato succinato de HPMC (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, ftalato de HPMC (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60/40), poli(acetato de vinilo), copolímero de metacrilato/ácido metacrílico (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polietilenglicol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, y poloxámero 407.

De estos, se prefieren homopolímeros o copolímeros de N-vinil pirrolidona, tales como copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo. Un ejemplo no limitante de un polímero preferido es un copolímero de 60 % en peso de N-vinil pirrolidona y 40 % en peso de acetato de vinilo. Otros polímeros preferidos incluyen, sin limitación, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, conocido también como hipromelosa en la USP), tales como hidroxipropil metilcelulosa de calidad E5 (HPMC-E5); y acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS).

Un tensioactivo farmacéuticamente aceptable empleado en la presente invención es preferentemente un tensioactivo no iónico. Más preferentemente, una composición sólida de la presente invención comprende un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tienen un valor HLB de al menos 10. La composición de la presente invención puede incluir también tensioactivos farmacéuticamente aceptables, teniendo al menos un tensioactivo un valor HLB de no menos de 10 y teniendo al menos otro tensioactivo un valor HLB por debajo de 10. En un ejemplo, cada tensioactivo comprendido en una composición sólida de la invención tiene un valor HLB de al menos 10. En otro ejemplo, cada tensioactivo comprendido en una composición sólida de la invención tiene un valor HLB por debajo de 10. En otro ejemplo más, la composición sólida de la presente invención incluye al menos dos tensioactivos farmacéuticamente aceptables, teniendo uno un valor HLB de no menos de 10 y teniendo al menos el otro un valor HLB por debajo de 10. El sistema HLB (Fiedler, H.B., *ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS*, 5ª ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los tensioactivo, recibiendo las sustancias lipófilas valores HLB inferiores y recibiendo las sustancias hidrófilas valores HLB superiores.

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la presente invención incluyen derivados de aceite de ricino polioxietileno, por ejemplo, tricinooleato de glicerol polioxietileno o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de glicerol polioxietileno tal como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40, conocido también como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 o hidroxiesterato de macrogol glicerol) o aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60); o un monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, tal como un monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietileno (20), por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 80), monoestearato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 60), monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 40), o monolaurato de sorbitán polioxietileno (20) (Tween® 20). Otros ejemplos no limitantes de tensioactivos adecuados incluyen alquil éteres polioxietilenados, por ejemplo, lauril éter polioxietileno (3), cetil éter polioxietileno (5), estearil éter polioxietileno (2), estearil éter polioxietileno (5); alquilaril éteres polioxietilenados, por ejemplo, nonilfenil éter polioxietileno (2), nonilfenil éter polioxietileno (3), nonilfenil éter polioxietileno (4), octilfenil éter

polioxietilenado (3); ésteres de ácido graso de polietilenglicol, por ejemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300; monoésteres de ácido graso de alquilenglicol, por ejemplo, monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®); ésteres de sacarosa de ácido graso, por ejemplo, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; monoésteres de ácido graso de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán (Span® 20), monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán (Span® 40), o estearato de sorbitán. Otros tensioactivos adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, conocidos también como copolímeros en bloque de polipropileno polioxietilenado o polipropilenglicol polioxietilenado, tal como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, o Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.). Tal como se ha descrito anteriormente, se puede usar una mezcla de tensioactivos en una composición sólida de la presente invención.

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos preferidos para la invención incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, succinato de D-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), laurato de propilenglicol, laurilsulfato de sodio, y monolaurato de sorbitán.

En una realización, la composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. La composición sólida incluye también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que se formula preferentemente en la dispersión sólida amorfa o en la solución sólida. El polímero hidrófilo se puede seleccionar, por ejemplo, entre el grupo que consiste en homopolímero de N-vinil lactama, copolímero de N-vinil lactama, éster de celulosa, éter de celulosa, óxido de polialquileno, poli(acrilatos), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(alcohol vinílico), polímero de acetato de vinilo, oligosacárido, y polisacáridos. Como ejemplo no limitante, el polímero hidrófilo se selecciona entre el grupo que consiste en homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa, succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilato de hidroxialquilo), poli(metacrilato de hidroxialquilo), copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, carragenato, galactomanano, y goma xantana. Preferentemente, el polímero hidrófilo se selecciona entre polivinilpirrolidona (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, Acetato succinato de HPMC (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, ftalato de HPMC (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60/40), poli(acetato de vinilo), copolímero de metacrilato/ácido metacrílico (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polietilenglicol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, o poloxámero 407. Más preferentemente, el polímero hidrófilo se selecciona entre homopolímero de vinilpirrolidona (por ejemplo, PVP con valores K de Fikentscher de 12 a 100, o PVP con valores K de Fikentscher de 17 a 30), o copolímeros de 30 a 70 % en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y 70 a 30 % en peso de acetato de vinilo (AV) (por ejemplo, un copolímero de 60 % en peso de VP y 40 % en peso de AV). El tensioactivo puede seleccionarse, por ejemplo, entre el grupo que consiste en tricinooleato de glicerol polioxietilenado o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de glicerol polioxietilenado, monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter de alquilo polioxietilenado, éter de alquilarilo polioxietilenado, éster de ácido graso de polietilenglicol, monoéster de ácido graso de alquilenglicol, éster de ácidos grasos de sacarosa, y mono ésteres de ácido graso de sorbitán. Como ejemplo no limitante, el tensioactivo se selecciona entre el grupo que consiste de aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40, conocido también como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 o hidroxiestearato de macroglicol), aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60), un monoéster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado (20) (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween® 80), monoestearato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween® 60), monopalmitato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween® 40), o monolaurato de sorbitán polioxietilenado (20) (Tween® 20)), lauril éter polioxietilenado (3), cetil éter polioxietilenado (5), estearil éter polioxietilenado (2), estearil éter polioxietilenado (5), nonilfenil éter polioxietilenado (2), nonilfenil éter polioxietilenado (3), nonilfenil éter polioxietilenado (4), octilfenil éter polioxietilenado (3), monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, y estearato de sorbitán. Preferentemente, el tensioactivo se selecciona entre polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, succinato de D-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), laurato de propilenglicol, laurilsulfato de sodio, o monolaurato de sorbitán. Más preferentemente, el tensioactivo se selecciona entre Tween (por ejemplo, Tween 80, 60, 40 o 20) o succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000. La composición sólida puede comprender también una dispersión sólida amorfa o solución sólida de ritonavir, y preferentemente, ritonavir y el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se formulan en la misma dispersión sólida amorfa o solución sólida.

En otra realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o solución sólida que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona (por ejemplo, copovidona). La composición sólida comprende también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, vitamina E TPGS, o polisorbato tal como polisorbato 80), donde el

5 tensioactivo se formula preferentemente en la dispersión sólida amorfa o solución sólida. La composición sólida puede comprender también una dispersión sólida amorfa o solución sólida de ritonavir, y preferentemente, ritonavir y el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se formulan en la misma dispersión sólida amorfa o solución sólida.

10 En otra realización adicional, la composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o solución sólida que incluye el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), copovidona, y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre vitamina E TPGS o polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80). La dispersión sólida amorfa o solución sólida puede incluir también otro tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como laurato de propilenglicol (por ejemplo, lauroglicol FCC). La composición sólida puede comprender una

15 dispersión sólida amorfa o solución sólida de ritonavir, y preferentemente, ritonavir y el Compuesto I (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se formulan en la misma dispersión sólida amorfa o solución sólida.

La dispersión sólida empleada en la presente invención comprende o consiste preferentemente en una monofase (definida en termodinámica) donde el agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto I y/o ritonavir) y el polímero

20 hidrófilo farmacéuticamente aceptable están molecularmente dispersos. En esos casos, el análisis térmico de la dispersión sólida usando calorimetría de barrido diferencial (DSC) muestra normalmente solo una única Tg, y la dispersión sólida no contienen ningún Compuesto I cristalino detectable o ritonavir tal como se mide mediante espectroscopía de difracción de rayos X en polvo.

25 El Compuesto I puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2010/030359. La sal de dicitohexilamina del ácido Boc-2(S)-amino-non-8-eoico se puede suspender en acetato de isopropilo, lavarse varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y a continuación una vez con agua. El producto lavado, concentrado y a continuación vuelto a diluir en acetato de isopropilo, se puede hacer reaccionar con HCl para producir la sal de HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-eoico. Ácido 5-metil-2-pirazinacarboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, y se puede disolver N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) y agitarse. La sal de HCl del ácido

30 2(S)-amino-non-8-eoico se añade posteriormente, seguido por trietilamina, y agitarse para producir ácido (S)-2-(5-metilpirazina-2-carboxamido)non-8-enoico, que se puede cristalizar añadiendo HCl seguido por agua. Se puede hacer reaccionar (2S,4R)-N-Boc-4-hidroxirolina con 6-clorofenantridina en NMP, en presencia de t-butoxido de sodio, para producir ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidina-2-carboxílico. Se pueden añadir entonces metil terc-butil éter (MTBE) y agua. La capa acuosa se separó, se lavó, y a continuación se añadió HCl, seguido de extracción con MTBE. Se puede mezclar el producto extraído con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (n.º CAS 148893-10-1), y hacerlo reaccionar después con sal de tosilato de

35 (1R,2S)-etil-1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato en dimetilformamida (DMF) y tolueno. La reacción produce 2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo, que se puede extraer con MTBE y lavarse con HCl, extraerse adicionalmente, lavarse, secarse, y disolverse en 2-propanol.

Se puede añadir HCl a la solución de 2-propanol para producir

45 1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R-2S)-etilo, que se puede cristalizar neutralizando con NaOH. 1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R-2S)-etilo, ácido (S)-2-(5-metilpirazino-2-carboxamido)non-8-enoico, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida, y clorhidrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida pueden mezclarse y agitarse en DMF, seguido por la adición de N,N-dimetiletileno diamina. La reacción produce

50 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metilpirazina-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que se puede disolver en acetato de isopropilo y extraerse con una solución acuosa de H₃PO₄, y a continuación extraerse con una solución acuosa de K₂HPO₄. El producto se puede hacer reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de dimetilaminopiridina, seguido de extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir

55 1-((2S,4R)-N-(terc-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(5-metilpirazino-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin o-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R-2S)-etilo, que se puede someter a metátesis de cierre de anillo en presencia de catalizador IB de Zhan (Zannan Pharma Ltd., Shanghai, China) en tolueno para producir 14a-etil 6-(5-metil-pirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(Fenantridin-6-iloxil)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradec ahidroclclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaclopentadecina-14a,15(1H)-dicarboxilato de

60 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-terc-butilo. Se puede inactivar el catalizador con imidazol tras la reacción.

Se puede cambiar el disolvente del producto de anillo cerrado de tolueno a acetonitrilo, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en dioxano y calentamiento para producir clorhidrato de

65 (2R,6S,3aS,4aR,16aS,Z)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13 a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaclopentadecina-14a-carboxilato de etilo, que se puede aislar a continuación, mezclarse con tetrahidrofurano, agua y LiOH·H₂O, y a continuación calentarse y

agitarse. La mezcla de reacción puede enfriarse posteriormente, añadir una solución acuosa de H_3PO_4 , una solución acuosa de NaCl y 2-metil tetrahidrofurano, y separar la capa orgánica, lavarla y filtrarla. Se añade MeCN a la capa orgánica concentrada, se calentó y enfrió, y a continuación se añadió dietilamina. La suspensión se calentó y enfrió para formar la sal de dietilamina del

5 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecina-14a-carboxilato, que se puede lavar y secar a continuación.

La sal de dietilamina se puede mezclar con tetrahidrofurano, 2-miltetrahidrofurano y solución acuosa de H_3PO_4 . Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa de NaCl, y a continuación se concentró y/o purificó. El producto puede mezclarse posteriormente con NMP, seguido por la adición de carbonildiimidazol (CDI) y a continuación 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se puede añadir después ciclopropilsulfonamida. Se agita la mezcla de reacción durante horas. Se puede añadir a continuación acetato de isopropilo, seguido por una solución acuosa de KH_2PO_4 y a continuación una solución acuosa de H_3PO_4 . Se puede aislar, lavar y purificar la capa orgánica, para producir el Compuesto I, que se puede disolver adicionalmente en acetato de isopropilo y a continuación la solución se diluye con etanol. Se puede añadir agua a la solución resultante en porciones con tiempos de espera adecuados después de cada adición para asegurar la desobresaturación. La adición de agua finaliza justo cuando el sistema solvente ternario se vuelve bifásico debido a la inmiscibilidad parcial del sistema solvente de acetato de isopropilo, etanol y agua. Se puede agitar la suspensión durante horas y se aísla luego el sólido por filtración y secado, para producir el hidrato cristalino del Compuesto I.

10
15
20

La composición sólida de la presente invención puede incluir además uno o más de diferentes agentes anti-VHC. Estos otros agentes anti-VHC pueden ser, por ejemplo, inhibidores de la polimerasa de VHC (incluyendo inhibidores de la polimerasa de tipo nucleósido o no nucleósido), inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, Los inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del sitio interno de entrada al ribosoma, o inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos específicos de estos y otros agentes anti-VHC incluyen, pero no de forma limitativa, ribavirina, α -interferón, β -interferón, interferón- α pegilado, interferón lambda pegilado, telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191

25
30

(Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), y Albuferon (Novartis).

35

La composición sólida de la presente invención es preferentemente una forma farmacéutica oral sólida. Las formas farmacéuticas orales sólidas comunes adecuadas para la presente invención incluyen, pero no de forma limitativa, cápsulas, grageas, gránulos, píldoras, polvos y comprimidos, prefiriéndose cápsulas y comprimidos. La forma farmacéutica oral sólida de la presente invención puede incluir también otros excipientes o diluyentes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón. Se pueden incluir también lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes o aromatizantes, agentes tamponantes, conservantes, o antioxidantes en una forma farmacéutica oral sólida de la presente invención.

40

Se puede preparar una composición sólida de la presente invención mediante una variedad de técnicas tales como, sin limitación, extrusión en fundido, secado mediante pulverización, precipitación simultánea, criodesecación, u otras técnicas de evaporación de disolventes, prefiriéndose extrusión por fundido y secado mediante pulverización. El proceso de extrusión en fundido comprende normalmente las etapas de preparar un fundido que incluye el(los) principio(s) activo(s), el(los) polímero(s) hidrófilo(s) y preferentemente el(los) tensioactivo(s), y a continuación enfriar el fundido hasta que solidifica. "Fusión" significa una transición a un estado líquido o gomoso donde es posible que un componente quede incluido, preferentemente incluido de forma homogénea, en el otro componente o componentes. En muchos casos, el(los) componente(s) polimérico(s) se fundirán y los otros componentes que incluyen el(los) principio(s) activo(s) y tensioactivo(s) se disolverán en el fundido formando por lo tanto una solución. La fusión implica normalmente calentar por encima del punto de reblandecimiento del(de los) polímero(s). La preparación del fundido puede tener lugar de una variedad de maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación del fundido. Por ejemplo, los componentes pueden mezclarse en primer lugar y a continuación fundirse o mezclarse simultáneamente y fundirse. El fundido puede también homogeneizarse a fin de dispersar el(los) principio(s) activo(s) eficazmente. Además, puede ser conveniente fundir el(los) polímero(s) en primer lugar y a continuación mezclar y homogeneizar el(los) principio(s) activo(s). En un ejemplo, todos los materiales excepto el(los) tensioactivo(s) se mezclan y alimentan a una extrusora, mientras que el(los) tensioactivo(s) se funde(n) externamente y se bombea(n) durante la extrusión.

45
50
55
60

En otro ejemplo, el fundido comprende el Compuesto I y uno o más polímeros hidrófilos descritos anteriormente, y la temperatura de fusión está en el intervalo de 100 a 170 °C, preferentemente de 120 a 150 °C, y muy preferentemente de 135 a 140 °C.

65

En otro ejemplo más, el fundido comprende el Compuesto I, ritonavir y uno o más polímeros hidrófilos descritos anteriormente. El fundido puede incluir también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente.

En otro ejemplo más, el fundido comprende el Compuesto I, ritonavir, al menos otro agente anti-VHC descrito anteriormente, y uno o más polímeros hidrófilos descritos anteriormente. El fundido puede incluir también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente.

5 Para comenzar un proceso de extrusión por fusión, el(los) principio(s) activo(s) (por ejemplo, el Compuesto I, o una combinación del Compuesto I y ritonavir, o una combinación del Compuesto I, ritonavir y al menos otro agente anti VHC) se pueden emplear en sus formas sólidas, tal como sus respectivas formas cristalinas. El(los) principio(s) activo(s) se puede emplear también en forma de solución o dispersión en un disolvente líquido adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos, ésteres o, en algunos casos, dióxido de carbono líquido. El disolvente se puede
10 eliminar, por ejemplo, evaporarse, tras la preparación del fundido.

Se pueden incluir en el fundido diversos aditivos, por ejemplo, reguladores del caudal (por ejemplo, sílice coloidal), aglutinantes, lubricantes, cargas, disgregantes, plastificantes, colorantes, o estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, estabilizantes de la luz, secuestrantes de radicales, y estabilizantes frente al ataque microbiano).

15 La fusión y/o la mezcla puede tener lugar en un aparato personalizado para este fin. Los especialmente adecuados son las extrusoras o amasadoras. Las extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de husillo único, extrusoras con husillo engranable o extrusoras multihusillo, preferentemente extrusoras de tornillo doble, que pueden rotar en el mismo sentido o ser contrarrotatorias y, opcionalmente, están provistas de discos de amasado. Se apreciará que las
20 temperaturas de trabajo se determinarán según el tipo de extrusora o el tipo de configuración en la extrusora que se usa. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora puede estar proporcionada por elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y la cizalladura del material en la extrusora puede proporcionar también una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de un fundido homogéneo de los componentes.

25 El fundido puede variar de fino a pastoso a viscoso. La conformación del extrudato puede llevarse a cabo convenientemente mediante un calandrado con dos rodillos contrarrotatorios con depresiones mutuamente correspondientes sobre su superficie. El extrudato puede enfriarse y dejarse solidificar. El extrudato puede también cortarse en piezas, tanto antes (corte en caliente) como después (corte en frío) de la solidificación.

30 El producto de extrusión solidificado puede adicionalmente molerse, triturarse o reducirse de otra forma a gránulos. El extrudato solidificado, así como cada gránulo producido, comprende una dispersión sólida, preferentemente una solución sólida, del(de los) principio(s) activo(s) en una matriz compuesta por el(los) polímero(s) hidrófilo(s) y opcionalmente los tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Cuando los gránulos no contienen ningún
35 tensioactivo, se puede añadir un tensioactivo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente y mezclarse con los gránulos. El producto de extrusión puede también mezclarse con otro(s) principio(s) activo(s) y/o aditivo(s) antes de molerse o triturarse en gránulos. Los gránulos pueden procesarse adicionalmente en formas farmacéuticas orales sólidas adecuadas.

40 En un ejemplo, copovidona y uno o más tensioactivos se mezclan y se granulan, seguido por la adición de aerosol, Compuesto I y ritonavir. A continuación la mezcla se muele. La relación en peso del Compuesto I respecto a ritonavir puede variar, por ejemplo, de 1:1 a 5:1, tal como 1:1, 2:1 o 4:1. Por ejemplo, la mezcla puede contener un 10 % de Compuesto I y un 5 % de ritonavir en peso. Para otro caso, la mezcla puede contener un 15 % de Compuesto I y un 7,5 % de ritonavir en peso. La mezcla se somete a continuación a extrusión, y el extrudato producido de esta manera
45 puede molerse y tamizarse para procesamiento adicional para fabricar cápsulas o comprimidos. El(los) tensioactivo(s) empleado(s) de este ejemplo puede(n) añadirse también mediante dosificación líquida durante la extrusión.

En otro ejemplo, copovidona y uno o más tensioactivos se mezclan y se granulan, seguido por la adición de aerosol y Compuesto I. La mezcla, que puede contener por ejemplo un 15 % en peso de Compuesto I, se muele y extrude a
50 continuación. El extrudado producido de esta manera puede molerse y tamizarse adicionalmente. Puede prepararse de forma similar un extrudado de ritonavir. Se puede mezclar el extrudado del Compuesto I con el extrudado de ritonavir y a continuación comprimirse simultáneamente para fabricar comprimidos. Preferentemente, la relación en peso de Compuesto I respecto a ritonavir en la mezcla puede variar, sin limitación, de 1:1 a 1:5, tal como 1:1, 2:1 o 4:1.

55 El enfoque de evaporación del disolvente, mediante secado por pulverizado, proporciona la ventaja de permitir la procesabilidad a temperaturas bajas, si es necesario, y permite otras modificaciones del proceso para mejorar adicionalmente las propiedades del polvo. El polvo secado mediante pulverización puede a continuación formularse adicionalmente, si es necesario, y se desea, el producto farmacéutico final es flexible con respecto a cualquier cápsula, comprimido y/o coformulación con ritonavir.

60 Los procesos de secado mediante pulverización ilustrativos y el equipo de secado mediante pulverización se describen en K. Masters, SPRAY DRYING HANDBOOK (Halstead Press, Nueva York, 4ª ed., 1985). Los ejemplos no limitantes de dispositivos de secado mediante pulverización que son adecuados para la presente invención incluyen secadores por pulverización fabricados por Niro Inc. o GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG, y Spray Drying
65 Systems, Inc. Un proceso de secado mediante pulverización generalmente implica romper una mezcla líquida en gotículas pequeñas y eliminar rápidamente el disolvente de las gotículas en un recipiente (aparato de secado mediante

pulverización) donde existe una fuerza de impulsión fuerte para la evaporación del disolvente a partir de las gotículas. Las técnicas de atomización incluyen, por ejemplo, dos boquillas de fluido o presión, o atomizadores rotatorios. se puede proporcionar una fuerza de impulsión fuerte para la evaporación del disolvente, por ejemplo, manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato de secado mediante pulverización también por debajo de la presión del disolvente a la temperatura de las gotículas de secado. Esto puede llevarse a cabo tanto (1) manteniendo la presión en el aparato de secado mediante pulverización a un vacío parcial; (2) mezclando las gotículas líquidas con un gas de secado caliente (por ejemplo, nitrógeno calentado); o (3) ambos.

La temperatura y el caudal del gas de secado, así como el diseño del secador por pulverización, se pueden seleccionar de tal manera que las gotículas estén suficientemente secas para el momento en el alcanzan la pared del aparato. Esto ayuda a garantizar que las gotículas secas sean esencialmente sólidas y puedan formar un polvo fino y no se adhieran a la pared del aparato. El producto secado mediante pulverización puede recogerse extrayendo el material manualmente, neumáticamente, mecánicamente o mediante otros medios adecuados. La longitud o tiempo real para conseguir el nivel preferido de sequedad depende del tamaño de las gotículas, la formulación, y el funcionamiento del secador por pulverización. Tras la solidificación, el polvo sólido puede permanecer en la cámara de secado mediante pulverización durante un tiempo adicional (por ejemplo, 5-60 segundos) para evaporar adicionalmente el disolvente a partir del polvo sólido. El contenido final del disolvente en la dispersión sólida a medida que sale del secador está preferentemente a un nivel suficientemente bajo para aumentar la estabilidad del producto final. Por ejemplo, el contenido de disolvente residual en el polvo secado mediante pulverización puede ser menor del 2 % en peso. Muy preferentemente, el contenido de disolvente residual está comprendido en los límites que se muestran en las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Además, puede ser útil someter la composición secada mediante pulverización a secado adicional para disminuir el disolvente residual incluso a niveles inferiores. Los métodos para disminuir adicionalmente los niveles de disolvente incluyen, pero no de forma limitativa, secado en lecho fluidizado, secado mediante infrarrojos, secado por volteo, secado al vacío, y las combinaciones de estos y otros procesos.

De la misma forma que el extrudado sólido descrito anteriormente, el producto secado mediante pulverización contiene una dispersión sólida, preferentemente una solución sólida, del(de los) principio(s) activo(s) en una matriz comprendida por el(los) polímero(s) hidrófilo(s) y opcionalmente el(los) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s). Cuando el producto secado mediante pulverización no contiene ningún tensioactivo, se puede añadir un tensioactivo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente y mezclarse con el producto secado mediante pulverización antes del procesamiento adicional.

Antes de alimentarlo al secador por pulverización, el(los) principio(s) activo(s) (por ejemplo, el Compuesto I, o una combinación del Compuesto I y ritonavir, o una combinación del Compuesto I, ritonavir y al menos otro agente anti VHC), el(los) polímero(s) hidrófilo(s), así como otros principios o excipientes activos opcionales tales como el(los) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptables, se pueden disolver en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, pero no de forma limitativa, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o sus mezclas), acetona, acetona/agua, mezclas de alcohol/agua (por ejemplo, mezclas de etanol/agua), o combinaciones de los mismos. La solución también puede precalentarse antes de alimentarse al secador por pulverización.

La dispersión sólida producida mediante fundido-extrusión, secado mediante pulverización u otras técnicas se puede preparar en cualesquiera formas farmacéuticas orales sólidas adecuadas. En una realización, la dispersión sólida preparada mediante fundido-extrusión, secado mediante pulverización u otras técnicas (por ejemplo, el extrudato o el polvo secado mediante pulverización) puede comprimirse en comprimidos. La dispersión sólida puede comprimirse tanto directamente, como molerse o triturarse en gránulos o polvos antes de la compresión. La compresión puede llevarse a cabo en una máquina de fabricación de comprimidos por compresión, tal como en un troquel de acero entre dos punzones en movimiento. Cuando la composición sólida de la presente invención comprende el Compuesto I y ritonavir, o el Compuesto I y otro agente anti VHC, es posible preparar por separado dispersiones sólidas de cada principio activo individual y a continuación mezclar las dispersiones sólidas opcionalmente molidas o trituradas antes de compactar. El Compuesto I y otro(s) principio(s) activo(s) pueden prepararse también en la misma dispersión sólida, molerse y/o mezclarse opcionalmente con otros aditivos, y a continuación comprimirse en comprimidos.

Se puede usar al menos un aditivo seleccionado entre reguladores del flujo, disgregantes, agentes de volumen (cargas) y lubricantes en la compresión de la dispersión sólida. Se pueden mezclar estos aditivos en una dispersión sólida triturada o molida antes de la compactación. Los disgregantes promueven una rápida desintegración del compacto en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados entre sí. Los Ejemplos no limitantes de los disgregantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa de sodio. Los ejemplos no limitantes de agentes de volumen adecuados (denominados también "cargas") son lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicell), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o de maíz, isomalt, o alcohol polivinílico. Los Ejemplos no limitantes de reguladores del flujo adecuado incluyen sílice muy dispersa (por ejemplo, Aerosil), y grasas o ceras animales o vegetales. Los Ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen polietilenglicol (por ejemplo, que tienen un peso molecular de entre 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio, y similares.

Se pueden usar también otros aditivos diferentes en la preparación de una composición sólida de la presente invención, por ejemplo tintes tales como tintes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tintes de origen natural; estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes de la luz, secuestrantes de radicales, estabilizantes contra el ataque microbiano.

5 Las composiciones sólidas de acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención pueden contener varias capas, por ejemplo, comprimidos estratificados o multicapa. Pueden estar en forma abierta o cerrada. "Formas farmacéuticas cerradas" son aquellas donde una capa está completamente rodeada por al menos otra capa.

10 A fin de facilitar la ingesta de la forma farmacéutica sólida, es ventajoso dar a la forma farmacéutica una conformación adecuada. Los comprimidos grandes que se pueden tragar fácilmente tienen por tanto una forma preferentemente alargada más bien que redondeada.

15 Un revestimiento de tipo película sobre el comprimido contribuye además a facilitar que se pueda tragar. Un revestimiento de tipo película mejora el sabor y proporciona un aspecto elegante. El revestimiento de tipo película incluye normalmente un material polimérico formador de película tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el revestimiento de película puede comprender además un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, un tensioactivo, por ejemplo, polisorbatos, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro. El revestimiento de tipo película puede comprender talco como antiadherente. Preferentemente, el revestimiento de tipo película representa menos del 5 % en peso de la composición farmacéutica de la presente invención.

25 En otro aspecto, la presente divulgación presenta métodos de utilización de las composiciones sólidas de la presente invención para tratar la infección por VIH. Los métodos comprenden administrar una composición sólida de la presente invención a un paciente que lo necesita. La composición sólida de la presente invención puede administrarse tanto sola, o junto con uno o más agentes dirigidos contra VHC adicionales, tales como los descritos anteriormente en el presente documento. La dosis inhibidora específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la gravedad de la infección por VHC; la actividad del Compuesto I en el paciente concreto; la composición sólida específica empleada; la edad, peso corporal, el estado de salud general, el sexo y alimentación del paciente; el tiempo de administración y la velocidad de excreción; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el Compuesto I; y factores similares bien conocidos en las prácticas médicas.

35 En una realización, un método de la presente divulgación comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición sólida de la presente invención y al menos otro agente anti-VHC, donde dicho otro agente anti-VHC se selecciona entre inhibidores de la polimerasa de VHC (por ejemplo, inhibidores de la polimerasa de VHC nucleósidos o no nucleósidos), inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, Los inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del sitio interno de entrada al ribosoma, o inhibidores de NS5A de VHC. Preferentemente, dicho otro agente anti-VHC es un inhibidor de la polimerasa de VHC (por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa de VHC nucleósido o no nucleósido) o un inhibidor de VHC NS5A. La administración de la composición sólida de la presente invención y otro(s) agente(s) anti VHC puede ser concurrente o secuencial.

La presente divulgación presenta también el uso de una composición sólida de la presente invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC.

45 Debe entenderse que las realizaciones anteriormente descritas así como los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, no de limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del ámbito de la presente invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la presente descripción.

Ejemplo 1

50 Los parámetros farmacocinéticos (PK) del Compuesto I y ritonavir se estimaron usando WinNonlin 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA), utilizando un análisis no compartimental. Los valores por debajo del límite de cuantificación se sustituyeron por cero. Los valores desaparecidos se trataron como si nunca se hubieran obtenido. Los tiempos y dosis de muestreo de sangre nominales como se especifica en el protocolo se utilizaron para el análisis PK.

55 Los siguientes parámetros farmacocinéticos primarios(PK) se determinaron para el Compuesto I y ritonavir:

ABC_∞ Se calculó el área de la curva de concentración frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta infinito como $ABC_{\infty} = ABC_{\text{final}} + (C_{\text{final}}/K_{\text{el}})$, donde C_{final} es la última concentración cuantificable

ABC_∞ normalizada por la dosis Área normalizada por la dosis bajo la curva de concentración frente al tiempo 0 hasta infinito ($ABC_{\infty} \text{ o } ABC_{(0-\text{Inf})}$)

$$ABC_{(0-\infty)norm} = ABC_{(0-\infty)} * \frac{\text{dosis normalizada}}{\text{dosis real}}$$

$C_{m\acute{a}x}$ Concentración máxima observada en plasma

$C_{m\acute{a}x}$ normalizada por la dosis Concentración máxima normalizada por la dosis observada en plasma:

$$C_{m\acute{a}x\ norm} = C_{m\acute{a}x} * \frac{\text{dosis normalizada}}{\text{dosis real}}$$

5

$T_{m\acute{a}x}$ Tiempo de concentración máxima en plasma

Ejemplo 2

10 El Compuesto I en las formas cristalinas de monohidrato y dihidrato se mezcló con polímeros hidrófilos y tensioactivos farmacéuticamente aceptables a diversas relaciones, y se disolvió en un disolvente orgánico (mezclas de acetona o etanol/agua). A continuación, el disolvente se eliminó del sistema con calor (75 °C) y vacío, usando un evaporador rotatorio Genevac o un Buchi Rotavap. Las dispersiones sólidas del Compuesto I a varios niveles de carga de fármaco y usando diferentes tensioactivos o polímeros se tamizaron a través de un tamiz de malla 30 para reducir el tamaño de partícula. Las muestras de dispersión sólida resultantes se utilizaron para la caracterización del material amorfo
15 mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD), estabilidad química, ensayos de disolución in vitro y estudios de biodisponibilidad en perros.

20 Para los estudios de biodisponibilidad en perros, el polvo de dispersión sólida se introdujo en cápsulas de gelatina dura para conseguir una dosis objetivo de 50 mg. La cápsula se dosificó simultáneamente con 50 mg de ritonavir. Para los estudios de disolución in vitro, se evaluó la liberación del Compuesto I.

25 Los polímeros hidrófilos analizados incluyeron copovidona, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS), y como hidroxipropil metilcelulosa de calidad E5 (HPMC-E5). Los tensioactivos analizados incluyeron Vitamina E TPGS, polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero, laurato de propilenglicol, y span 20. La cantidad de tensioactivo(s) en cada dispersión sólida analizada no fue superior al 10 % en peso, y la cantidad de Compuesto I en cada dispersión sólida varió de 10 al 40 % en peso.

30 Todas las dispersiones sólidas analizadas mostraron que el Compuesto I estaba en forma amorfa, como se indica por sus modelos PXRD. Las dispersiones sólidas que contienen copovidona o HPMC-AS se analizaron para determinar su estabilidad, y mostraron estabilidad química después de 4 semanas a 40 °C y un 75 % de humedad relativa en estudios en placas abiertas. Estas dispersiones sólidas también mostraron una velocidad de disolución rápida.

Ejemplo 3

35 Se prepararon dos formulaciones en comprimido usando secado mediante pulverización para producir un polvo de dispersión sólida de Compuesto I dentro de una matriz de polímero. Para la 1ª formulación en comprimido, el polvo seco mediante pulverización contenía un 17,5 % en peso de Compuesto I, 72,5 % en peso de copovidona, y un 10 % en peso de polisorbato 80. Para la 2ª formulación en comprimido, el polvo seco mediante pulverización contenía un 17,5 % en peso de Compuesto I, 72,5 % en peso de copovidona, 7 % en peso de monolaurato de propilenglicol, y un
40 3 % en peso de Vitamina E TPGS. Para ambas formulaciones, se usó acetona como disolvente para el secado por pulverización.

45 El polvo secado por pulverización se secó adicionalmente al vacío para eliminar disolvente residual. El polvo secado al vacío se mezcló con celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, y estearil fumarato de sodio. Esta mezcla se granuló opcionalmente por vía seca mediante compactación con rodillos y después se molturó para producir gránulos. Los gránulos resultantes se mezclaron a continuación con estearil fumarato de sodio adicional antes de comprimirse en la forma farmacéutica final en comprimido.

50 Ejemplo 4

55 El Compuesto I y ritonavir se coextrudieron usando fusión-extrusión. Se prepararon cuatro extrudatos, que se molturaron a continuación y se introdujeron en cápsulas. El 1º extrudato contenía Compuesto I, ritonavir, copovidona, lauroglicol FCC, y Vitamina E TPGS en una relación en peso de 10:5:77:5:3 (a partir de ahora en el presente documento, Formulación 1). El 2º extrudato contenía Compuesto I, ritonavir, copovidona, y polisorbato 80 en una relación en peso de 15:7,5:67,5:10 (a partir de ahora en el presente documento, Formulación 2). El 3º extrudato

5 contenía Compuesto I, ritonavir, copovidona, lauroglicol FCC, y Vitamina E TPGS en una relación en peso de 10:5:79:4:2 (a partir de ahora en el presente documento, Formulación 3). El 4^o extrudato contenía Compuesto I, ritonavir, copovidona, lauroglicol FCC, y Vitamina E TPGS en una relación en peso de 15:7,5:69,5:5:3 (a partir de ahora en el presente documento, Formulación 4). Cada una de estas cápsulas de extrudato contenía 50 mg de Compuesto I y 25 mg de ritonavir.

10 El Compuesto I y el ritonavir también se extrudieron por separado usando fusión-extrusión. El extrudato de Compuesto I contenía Compuesto I, copovidona, lauroglicol FCC, Vitamina E TPGS y aerosol en una relación en peso de 15:76:5:3:1. El extrudato de ritonavir contenía ritonavir, copovidona, span 20 y aerosol en una relación en peso de 15:74:10:1. Ambos extrudatos se molturaron, se mezclaron entre sí, y a continuación se comprimieron simultáneamente para dar comprimidos. Cada comprimido contenía 100 mg de Compuesto I y 50 mg de ritonavir (a partir de ahora en el presente documento, Formulación 5).

15 La biodisponibilidad de las cápsulas de extrudato y del comprimido sometido a compresión simultáneamente se evaluó en perros Beagle después de una única administración por vía oral. Las dosis administradas fueron 100 mg de Compuesto I y 50 mg de ritonavir por animal. Se usaron en este estudio cuatro perros (dos perros macho y dos hembras). Treinta minutos antes de la dosis, cada perro recibió una dosis subcutánea de histamina (100 µg/kg 0,05 ml/kg en agua). Véase Kahlson et al. J PHYSIOL 174:400-416 (1964); y Akimoto et al. EUR J PHARM BIOPHARM 49:99-102 (2000). Cada perro se sometió a una única dosis por vía oral de las Formulaciones 1-5 en diferentes semanas, cada semana con una sola administración única. Se recogieron muestras de plasma a las 0,33, 20 1,2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración de la dosis, y se analizaron para determinar el Compuesto I y ritonavir mediante CL-EM/EM.

25 Los valores de la ABC_∞ promedio normalizada de Compuesto I según la dosis para las Formulaciones fueron 183,6, 131,6, 188,9, 190,3, y 299,1 µg·h/ml, respectivamente, a una dosis de 10 mg/kg. Los valores de la C_{máx} promedio normalizada de Compuesto I según la dosis para las Formulaciones fueron 28,5, 24,5, 23,6, 26,8, y 43,3 µg/ml, respectivamente, a una dosis de 10 mg/kg.

30 Los valores de la ABC_∞ promedio normalizada de ritonavir según la dosis para las Formulaciones fueron 3,9, 2,8, 2,4, 1,3, y 3,4 µg·h/ml, respectivamente, a una dosis de 5 mg/kg. Los valores de la C_{máx} promedio normalizada de ritonavir según la dosis para las Formulaciones fueron 1,1, 0,8, 0,7, 0,5, y 1,1 µg/ml, respectivamente, a una dosis de 5 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida que comprende una dispersión sólida que incluye
- 5 (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma amorfa; y
(2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- 10 comprendiendo adicionalmente dicha composición sólida
- (3) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, donde dicho polímero tiene una Tg de al menos 50 °C.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2, donde dicho tensioactivo tiene un valor de HLB de al menos 10.
4. La composición de la reivindicación 3, que comprende además otro tensioactivo que tiene un valor HLB de menos de 10.
- 20 5. La composición de la reivindicación 2, donde dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa que comprende además dicho tensioactivo.
6. La composición de la reivindicación 2, donde dicho polímero es un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1, donde dicho polímero es copovidona.
8. La composición de la reivindicación 7, donde dicho tensioactivo es laurato de propilenglicol.
- 30 9. La composición de la reivindicación 8, que comprende además succinato de D-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000.
10. La composición de la reivindicación 7, donde dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.
- 35 11. La composición de la reivindicación 7, donde dicha dispersión sólida es una solución sólida que comprende dicho tensioactivo.
12. La composición de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1, 5 u 11, que comprende además ritonavir.
- 40 13. Un proceso para fabricar la composición de la reivindicación 1, que comprende secar un disolvente en una solución líquida, donde dicha solución comprende:
- 45 (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
(2) dicho polímero; y
(3) dicho tensioactivo.
- 50 14. Un proceso para fabricar la composición de la reivindicación 1, que comprende solidificar un fundido, donde dicho fundido comprende:
- 55 (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(Ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazina-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecino-14a-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
(2) dicho polímero; y
(3) dicho tensioactivo.