



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 651 212

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/34 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 06.07.2012 PCT/EP2012/063249

(87) Fecha y número de publicación internacional: 10.01.2013 WO13004818

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 06.07.2012 E 12738060 (8)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 06.09.2017 EP 2729130

(54) Título: Formulaciones combinadas de darunavir

(30) Prioridad:

07.07.2011 EP 11173067

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **25.01.2018**

(73) Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (50.0%) Eastgate Village Eastgate, Little Island, County Cork, IE y GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

DELAET, URBAIN ALFONS C.; HEYNS, PHILIP ERNA H.; JANS, EUGEEN MARIA JOZEF; MERTENS, ROEL, JOS M. y VAN DER AVOORT, GEERT

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

DESCRIPCIÓN

Formulaciones combinadas de darunavir

5 Campo de la invención

15

35

40

45

55

Esta invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas del inhibidor del VIH darunavir y formulaciones combinadas de este.

10 Antecedentes de la invención

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se sabe que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), sigue siendo un importante reto médico. El VIH es capaz de evitar la presión inmunológica, adaptarse a diversos tipos de células y condiciones de crecimiento, y desarrollar resistencia contra las terapias farmacéuticas disponibles en la actualidad. Estas últimas incluyen inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la proteasa del VIH (PI, por sus siglas en inglés) y los inhibidores de fusión más recientes.

Aunque sean eficaces a la hora de suprimir el VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se utiliza solo, se enfrenta a la emergencia de mutantes resistentes. Esto ha propiciado la introducción de la terapia combinada de diversos agentes anti-VIH que normalmente tienen perfiles de actividad diferentes. En particular, la introducción de "HAART" (siglas en inglés de la terapia antirretroviral de gran actividad) ha dado como resultado una mejora destacada en la terapia contra el VIH, lo cual conduce a una gran reducción en la morbilidad y mortalidad asociadas con el VIH. Las pautas actuales para la terapia antirretroviral recomiendan este tipo de régimen de terapia combinada triple incluso para el tratamiento inicial. Sin embargo, ninguna de las terapias farmacéuticas disponibles en la actualidad es capaz de erradicar el VIH por completo. Incluso HAART podría enfrentarse a la emergencia de resistencia, normalmente debido al incumplimiento terapéutico y la falta de constancia durante la terapia antirretroviral. En estos casos, HAART puede volver a hacerse eficaz reemplazando uno de sus componentes por uno de otra clase. Si se aplica de forma correcta, el tratamiento con combinaciones HAART puede suprimir el virus durante muchos años, llegando a décadas, hasta un nivel en el que ya no puede provocar el brote del SIDA.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y a la necesidad de mantener los niveles en plasma por encima de un nivel mínimo, los fármacos anti-VIH utilizados en la actualidad requieren una administración frecuente de dosis relativamente altas. El número y/o el volumen de las formas farmacéuticas que se han de administrar se conocen habitualmente como la "cantidad diaria de pastillas". Una cantidad diaria de pastillas elevada no es deseable por muchas razones, tales como la frecuencia de la ingesta, a menudo combinada con la inconveniencia de tener que deglutir formas farmacéuticas grandes, así como también la necesidad de guardar y transportar un gran número o volumen de pastillas. Una cantidad diaria de pastillas elevada incrementa el riesgo de que los pacientes no ingieran la dosis completa, con lo cual incumplirían el régimen posológico prescrito. Además de reducir la eficacia del tratamiento, esto también conlleva la emergencia de resistencia vírica. Los problemas asociados con una cantidad diaria de pastillas elevada se multiplican cuando un paciente debe tomar una combinación de diferentes agentes anti-VIH o agentes combinados con un agente denominado de refuerzo para mejorar las propiedades farmacocinéticas.

Proporcionar formas farmacéuticas de concentración elevada con un tamaño relativamente pequeño contribuye a la conveniencia de la ingesta y, por lo tanto, también ayuda a superar problemas relacionados con la cantidad diaria de pastillas.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar una terapia inhibidora del VIH que reduzca la cantidad diaria de pastillas porque incluya la administración de formas farmacéuticas de un tamaño práctico y que además no requiera una administración frecuente.

El documento WO2010/091197 describe, en el ejemplo 1, una formulación de elvitegravir y un compuesto de fórmula (II), conocido como GS-9350 o cobicistat.

El documento WO2011/048604 describe un proceso de síntesis de darunavir y proporciona en el ejemplo 12 una composición unitaria de darunavir.

Una clase de fármacos contra el VIH que se utiliza en HAART es la de los PI, entre los cuales se encuentra darunavir (TMC 114), autorizado en los EE. UU., la UE y en otros países, y que se comercializa con el nombre comercial Prezista™. Darunavir, comercializado en la actualidad en forma de monoetanolato de darunavir, tiene el siguiente nombre químico: éster monoetanolato (3*R*,3a*S*,6a*R*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ílico del ácido [(1*S*,2*R*)-3-[[(4-aminofenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico. Su fórmula molecular es C₂₇H₃₇N₃O₇S • C₂H₅OH, con un peso molecular de 593.73, y la siguiente estructura química:

El darunavir, así como también los procesos para su preparación se describen en los documentos EP 715618, WO99/67417, US 6.248.775 y en *Bioorganic and Chemistry Letters*, Vol. 8, págs. 687-690, 1998, "Potent HIV protease inhibitors incorporating high-affinity P₂-ligands and (*R*) (hydroxyethylamino)sulfonamide isostere".

En el documento WO03/049746 se describen formulaciones combinadas mejoradas de darunavir con refuerzos farmacocinéticos, p. ej., inhibidores del citocromo P₄₅₀.

Un ejemplo de un inhibidor del citocromo P₄₅₀ adecuado es GS-9350, conocido también con el nombre Cobicistat. GS-9350 está cargado en dióxido de silicio, preferentemente dióxido de silicio coloidal, y tiene el siguiente nombre químico: éster 5-tiazolilmetílico de (3*R*,6*R*,9*S*)-12-metil-13-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-9-[2-(4-morfolinil)etil]-8,11-dioxo-3,6-bis(fenilmetilo). Su fórmula molecular es C₄₀H₅₃N₇O₅S₂, con un peso molecular de 776.023 g/mol, y la siguiente estructura química:

5

15

30

35

GS-9350 así como también los procesos para su preparación se describen en los documentos WO2008/010921, WO2008/103949 y WO2009/135179.

Debido a que las formas farmacéuticas con una concentración elevada de darunavir tienen inevitablemente un tamaño grande, una dosis más alta o las formas farmacéuticas combinadas tendrían un tamaño que superaría el límite de la conveniencia. Con el fin de reducir la cantidad diaria de pastillas sería deseable conseguir una forma farmacéutica con un % en peso mayor de darunavir por forma farmacéutica. Esto facilitaría la generación de un comprimido con una dosis mayor o una reducción del tamaño de los comprimidos con la dosis actual. También sería deseable combinar el darunavir, especialmente las dosis altas de darunavir, y un agente de refuerzo farmacocinético, p. ej., GS-9350, en una forma farmacéutica.

En el documento WO/2009/013356 se describe un comprimido de darunavir que contiene 600 mg de principio activo y que tiene un peso total de 1250 mg por comprimido. Las formas farmacéuticas orales se forman por compresión directa de los ingredientes.

Las formulaciones de darunavir con una dosis más alta, derivadas de forma proporcional a la dosis a partir del comprimido de 600 mg comercializado en la actualidad, no se consideraron deseables para el uso por parte de los pacientes debido a su gran tamaño.

Es más, el método de compresión directa proporcionó resultados peores cuando se incrementó el porcentaje de darunavir en la formulación. Se obtuvieron resultados peores debido a la limitada capacidad de deslizamiento y fluidez de este tipo de formulación. Esto también ocurre cuando se añaden otros principios activos a la formulación.

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que se consigue una concentración en % en peso alta de darunavir por forma farmacéutica mediante la granulación de darunavir antes de la formulación.

La granulación de darunavir de acuerdo con la presente invención facilita por lo tanto una concentración alta de darunavir en una única forma farmacéutica (> 80 % (p/p)) o la combinación de darunavir con otros principios activos y la forma farmacéutica sigue teniendo un tamaño aceptable.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una terapia anti-VIH que supone la administración de formas farmacéuticas de darunavir de un tamaño aceptable, potencialmente como una formulación combinada, por lo cual se requiere una administración menos frecuente. Por ende, las presentes formas farmacéuticas son beneficiosas en términos de la cantidad diaria de pastillas y el cumplimiento terapéutico del paciente.

Compendio de la invención

5

25

30

35

50

55

60

65

En un aspecto, la invención se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende entre aproximadamente un 0.4 y un 0.6% en peso (p/p) de un lubricante, aproximadamente un 3% en peso (p/p) de un desintegrante, entre un 17 y un 20% en peso (p/p) de dióxido de silicio, preferentemente dióxido de silicio coloidal, cargado con GS-9350 correspondiente a una cantidad total de aproximadamente 150 mg de equivalente en forma libre de GS-9350, y entre aproximadamente un 50 y un 60% en peso (p/p) de granulado de darunavir, estando dicho granulado de darunavir constituido por darunavir y/o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, hipromelosa y cualquier agua residual de la granulación.

Preferentemente, la hipromelosa es hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un proceso para preparar una forma farmacéutica oral de acuerdo con la invención que comprende los siguientes pasos:

- proporcionar darunavir granulado del siguiente modo: mezclando agua e hipromelosa, pulverizando esta primera mezcla sobre un polvo de darunavir y/o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, y secando el granulado de darunavir obtenido de este modo
- proporcionar una segunda mezcla que comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio, preferentemente dióxido de silicio coloidal cargado con GS-9350, un desintegrante,
- añadir el darunavir granulado a la mezcla y posteriormente mezclar en seco
- añadir un lubricante y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea,
- comprimir la mezcla para proporcionar la forma farmacéutica oral, con la aplicación posterior de un recubrimiento pelicular opcional sobre dicha forma farmacéutica oral.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral de acuerdo con la invención para su uso en medicina, más específicamente para su uso en el tratamiento de infecciones por el VIH

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para tratar una infección por el VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una forma farmacéutica oral de acuerdo con la invención.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una forma farmacéutica oral de darunavir y GS-9350 que se fabrica utilizando un granulado de darunavir.

Al utilizar este granulado, el porcentaje en peso de darunavir por forma farmacéutica se puede incrementar para generar de este modo formas farmacéuticas orales con una dosis alta de equivalente en forma libre de darunavir (p. ej., 800 mg). Además, el tamaño y el peso de las formas farmacéuticas existentes (p. ej., 400 o 600 mg) se puede reducir aproximadamente un 25%.

Convenientemente, las formas farmacéuticas orales sólidas pueden comprender principios activos adicionales, tales como refuerzos farmacocinéticos, p. ej., GS-9350, y seguir teniendo un tamaño aceptable. El tamaño de las formas farmacéuticas de la invención, es decir, el peso total de las formas farmacéuticas, debe ser inferior a un límite de conveniencia que es inferior al tamaño con el cual varios pacientes empiezan a tener dificultades para tomar la forma farmacéutica. El peso total de las formas farmacéuticas de la invención es preferentemente inferior a aproximadamente 1700 mg y en particular inferior a aproximadamente 1650 mg.

Las formas farmacéuticas orales de la presente invención son preferentemente comprimidos.

Se pretende que el término "darunavir", tal como se utiliza en la presente, comprenda la forma básica, cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como también cualquiera de sus solvatos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en la presente incluyen las formas salinas de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que darunavir sea capaz de formar. En una realización, el término "darunavir" se pretende que comprenda la forma básica, así como también cualquiera de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que darunavir pueda formar. Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos, p. ej., metanolatos, etanolatos y propanolatos, y similares.

Los solvatos particulares son los etanolatos, p. ej., el monoetanolato.

La expresión "equivalente en forma libre", tal como se utiliza en la presente, se refiere a aquella cantidad de darunavir o GS-9350, ya sea presente en forma libre (o forma básica) o como una sal o solvato, que corresponde a una cantidad determinada de GS-9350 o darunavir en forma libre. Por ejemplo, 650 mg de monoetanolato de darunavir corresponden a 600 mg de equivalente en forma libre de darunavir.

Para la aplicación en adultos, se pueden utilizar cantidades elevadas de los principios activos. En tal caso, las formas farmacéuticas de la invención contienen entre aproximadamente 500 y aproximadamente 900 mg, en particular entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 800 mg, por ejemplo, aproximadamente 800 mg de equivalente en forma libre de darunavir por unidad de la forma farmacéutica.

El darunavir en las formas farmacéuticas de la invención se añade al proceso de formulación en forma de una composición granulada de darunavir constituida por darunavir o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, hipromelosa y cualquier agua residual de la granulación.

Preferentemente, el darunavir está presente en forma de su etanolato y la hipromelosa es hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s.

La cantidad de darunavir en la composición granulada puede estar comprendida en el rango de aproximadamente un 95% a aproximadamente un 100%, en particular de aproximadamente un 97% a aproximadamente un 99.9% o de aproximadamente un 98% a aproximadamente un 99% en peso en relación con el peso total de la composición granulada que comprende darunavir e hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s. La composición granulada puede contener además agua residual que no se haya eliminado por completo durante el procesamiento.

El tamaño de partícula medio del granulado está comprendido entre 100 y 500 μm, más preferentemente entre 150 y 400 μm, e incluso más preferentemente aproximadamente 300 μm.

La expresión "tamaño de partícula medio", tal como se utiliza en la presente, tiene su significado convencional con el que estará familiarizado un experto en la técnica y se puede medir utilizando técnicas de medición del tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción de láser o centrifugación de discos. Los tamaños de partícula medios mencionados en la presente se pueden relacionar con las distribuciones en peso de las partículas. En tal caso, "un tamaño de partícula medio de aproximadamente 150 µm" significa que por lo menos un 50% del peso de las partículas tiene un tamaño de partícula inferior al promedio de 150 µm y lo mismo se aplica a los demás tamaños de partícula mencionados. De una forma similar, los tamaños de partícula medios se pueden relacionar con las distribuciones en volumen de las partículas pero normalmente esto dará como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula eficaz medio.

- La granulación de darunavir se lleva a cabo preferentemente en una granuladora de lecho fluido. Preferentemente, el darunavir se granula utilizando hipromelosa. Se utiliza más preferentemente hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s. De acuerdo con la presente invención, el darunavir se granula sin ningún relleno ni otros excipientes antes de la formulación del núcleo del comprimido.
- Preferentemente, la forma farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención comprenderá un refuerzo farmacocinético tal como un inhibidor del citocromo P₄₅₀. Un ejemplo preferido de un inhibidor del citocromo P₄₅₀ es GS-9350. GS-9350 se proporciona como dióxido de silicio cargado, preferentemente dióxido de silicio coloidal. En el documento WO 2009/135179 se describe un proceso adecuado para preparar el dióxido de silicio, preferentemente dióxido de silicio coloidal, cargado con GS-9350. Las formas farmacéuticas de la invención comprenden aproximadamente 150 mg de equivalente en forma libre de GS-9350 por unidad de la forma farmacéutica.

GS-9350 se puede utilizar en forma básica o como una forma salina de adición farmacéuticamente aceptable, en particular como una forma salina de adición de ácido, o como un solvato farmacéuticamente aceptable. Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables comprendan las formas salinas atóxicas terapéuticamente activas.

La proporción peso/peso de darunavir:GS-9350 puede variar, pero en una realización, está comprendida en el rango de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 4:5, en particular dicha proporción puede ser de aproximadamente 5:1.

65

60

5

10

15

20

30

35

Las formas farmacéuticas orales de acuerdo con la presente invención comprenderán preferentemente portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales ingredientes inactivos se añaden para ayudar a mantener la cohesión del comprimido y para conferirle resistencia, e incluyen, entre otros, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

5

10

Se pueden utilizar una gran variedad de aglutinantes, algunos habituales incluyen la lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina y celulosa modificada (por ejemplo, hidroximetilcelulosa). Otros de estos materiales son dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo, así como también materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Tales agentes también se pueden denominar en ocasiones "rellenos".

La celulosa microcristalina que se puede utilizar comprende la serie de productos AvicelTM comercializados por FMC BioPolymer, en particular Avicel PH 105® (20 μm), Avicel PH 101® (50 μm), Avicel PH 301® (50 μm);

los productos de celulosa microcristalina comercializados por JRS Pharma, en particular Vivapur® 105 (20 μm), Vivapur® 101 (50 μm), Emcocel® SP 15 (15 μm), Emcocel® 50M 105 (50 μm), Prosolv® SMCC 50 (50 μm); los productos de celulosa microcristalina comercializados por DMV, en particular Pharmacel®105 (20 μm), Pharmacel®101 (50 μm);

20 los productos de celulosa microcristalina comercializados por Blanver, en particular Tabulose (Microcel)®101 (50 μm), Tabulose (Microcel)®103 (50 μm);

y los productos de celulosa microcristalina comercializados por Asahi Kasei Corporation, tales como Ceolus® PH-F20JP (20 μ m), Ceolus® PH-101 (50 μ m), Ceolus® PH-301 (50 μ m), Ceolus® KG-802 (50 μ m).

25

Una celulosa microcristalina particularmente preferida es Ceolus® KG-802 (tamaño de partícula medio de 50 μ m). Las características adicionales de Ceolus® KG-802 son una densidad aparente de aproximadamente 0.2 (g/cm³) y un ángulo de reposo de 49°.

30 El tamaño de partícula medio de la celulosa microcristalina puede estar comprendido en el rango de 5 μm a 60 μm, en particular de 10 μm a 50 μm, p. ej., aproximadamente 20 μm.

Además de la presencia de cualquiera de los ingredientes indicados anteriormente, la formulación de comprimido de acuerdo con la invención contiene un lubricante. Este proporciona una formulación que evita problemas de fabricación tales como la adhesión del comprimido cuando la mezcla del fármaco se comprime en forma de comprimidos.

El lubricante es preferentemente estearato de magnesio y generalmente está presente en una cantidad comprendida entre un 0.4 y un 0.6% p/p, en particular aproximadamente un 0.5% p/p.

40

45

65

35

La formulación de comprimido también contiene un desintegrante para facilitar la desintegración y la disolución de la formulación al administrarla a los pacientes. El desintegrante preferido es crospovidona, es decir, un homopolímero sintético de *N*-vinil-2-pirrolidona reticulada comercializado como poliplasdona XL-10 y está presente preferentemente en una cantidad comprendida entre un 1 y un 4% p/p, especialmente aproximadamente un 3% p/p. Otros desintegrantes que se pueden utilizar incluyen croscarmelosa sódica (sal sódica de carboximetilcelulosa reticulada), comercializada como Acdisol.

50 ta

Las formulaciones de comprimido anteriores se pueden utilizar para preparar núcleos de comprimidos de forma convencional, por ejemplo, inicialmente mezclando en seco los ingredientes, que preferentemente han sido tamizados. Posteriormente, se añade el lubricante a la mezcla de mezclado por vía seca para el mezclado por vía seca final de la mezcla del núcleo del comprimido total, que a continuación se comprime en forma de comprimidos con el tamaño y el peso deseados.

Para enmascarar el sabor y por razones estéticas, los núcleos de los comprimidos de acuerdo con la invención se proporcionan generalmente con un recubrimiento pelicular, por ejemplo, un recubrimiento pelicular de Opadry, que se utiliza generalmente en una cantidad de aproximadamente un 4% p/p respecto al núcleo del comprimido. Se pueden utilizar agentes colorantes diferentes en el recubrimiento pelicular para diferenciar las concentraciones de los comprimidos.

60 El recubrimiento se puede aplicar al núcleo en una suspensión de recubrimiento, por ejemplo, en agua purificada, seguida del secado de los núcleos recubiertos.

La administración de una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser suficiente para tratar la infección por el VIH aunque puede ser recomendable administrarla junto con otros inhibidores del VIH. Estos últimos incluyen preferentemente inhibidores del VIH de otras clases, en particular un NRTI o NNRTI, pero también

se puede añadir un inhibidor de fusión. Los inhibidores del VIH que se pueden administrar de forma conjunta son preferentemente aquellos empleados en combinaciones HAART.

En ciertos casos, el tratamiento de la infección del VIH se puede limitar únicamente a la forma farmacéutica de la invención, sin administrarla junto con otros inhibidores del VIH. Esta opción puede ser recomendable, por ejemplo, cuando la carga viral es relativamente baja, p. ej., cuando la carga viral (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen específico de suero) es inferior a aproximadamente 200 copias/mL, en particular inferior a aproximadamente 100 copias/mL, más particularmente inferior a 50 copias/mL, específicamente inferior al límite de detección del virus. Este tipo de monoterapia se puede aplicar después de un tratamiento inicial con una combinación de fármacos contra el VIH, tal como cualquiera de las combinaciones HAART, durante un período de tiempo determinado hasta que la carga viral en plasma sanguíneo alcance el nivel viral bajo mencionado previamente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención para fabricar un medicamento para la terapia de mantenimiento de un sujeto infectado por el VIH. La presente invención también se refiere al uso de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención para fabricar un medicamento para el tratamiento de un sujeto infectado por el VIH, donde la forma farmacéutica se combina con dos NRTI o NNRTI diferentes.

La expresión "tratamiento de la infección por el VIH", tal como se utiliza en la presente, se refiere al tratamiento de un sujeto que ha sido infectado por el VIH. El término "sujeto" se refiere en particular a un ser humano.

Las dosis de darunavir y GS-9350 en las formas farmacéuticas de la invención se seleccionan de modo que se mantenga la concentración de darunavir en plasma sanguíneo por encima del nivel mínimo en plasma sanguíneo entre dos administraciones. La expresión "nivel mínimo en plasma sanguíneo" en este contexto se refiere al nivel menos eficaz en plasma sanguíneo, siendo este último el nivel del principio activo en plasma sanguíneo que proporciona un tratamiento eficaz del VIH. Los niveles de compuestos anti-VIH en plasma se deben mantener por encima de estos niveles umbral en plasma sanguíneo debido a que en niveles inferiores, puede que los fármacos dejen de ser eficaces, lo cual incrementa el riesgo de que se produzcan mutaciones.

Las formas farmacéuticas de la presente invención proporcionan un tratamiento eficaz de la infección por el VIH, ya que la carga viral se reduce y al mismo tiempo la replicación viral se mantiene suprimida. El número limitado de administraciones de fármacos ayuda a que el paciente cumpla la terapia prescrita.

La palabra "sustancialmente", tal como se utiliza en la presente, no excluye "completamente", p. ej., una composición que está "sustancialmente exenta" de Y puede estar completamente exenta de Y. Cuando proceda, se puede omitir la palabra "sustancialmente" de la definición de la invención. El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico tiene el significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando proceda, la palabra "aproximadamente" se puede reemplazar por el valor numérico ± un 10% o ± un 5% o ± un 2% o ± un 1%.

Ejemplos

5

10

25

30

40

Generalidades

Los excipientes empleados en los ejemplos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Excipientes

Table 1: Excipientes	
Excipiente	Nombre de referencia
PROSOLV® SMCC HD90	HD90
Hipromelosa 2910 con una	Methocel E15LV premium
viscosidad de 15 mPa.s	·
Sílice anhidra coloidal ^a	Cab-O-Sil M5P ^b
Crospovidona	Poliplasdona XL-10
Estearato de magnesio	Vegetal, tipo 5712
Polvo de recubrimiento de color	Opadry II rojo ladrillo 85F250001
rojo ladrillo	

^a La sílice anhidra coloidal se conoce también como dióxido de silicio coloidal

El recubrimiento pelicular, combinado con el grabado y las diferencias en el tamaño de los comprimidos, permite diferenciar las concentraciones de los comprimidos. Una función secundaria del recubrimiento pelicular es el enmascaramiento del sabor.

Los excipientes utilizados en Opadry II rojo 85F250001 se enumeran en la Tabla 2.

7

^b Una alternativa es Aerosil 200 de Degussa

Tabla 2: Composición para el polvo de recubrimiento de color rojo ladrillo (Opadry II rojo 85F250001)

laurillo (Opaury il rojo obi 2000 r)	
Componente	Composición (p/p)
Alcohol polivinílico	40.00
Polietilenglicol 3350	20.20
Talco	14.80
Dióxido de titanio	3.26
Óxido de hierro rojo	20.01
Óxido de hierro amarillo	1.21
Óxido de hierro negro	0.52

Ejemplo 1: granulación de darunavir

1: Granulación

5

10

15

20

30

Una formulación con una dosis alta, p. ej., formulación de darunavir de 800 mg, derivada de forma proporcional a la dosis a partir del comprimido de 600 mg comercializado en la actualidad, no se consideró adecuada para el uso por parte de los pacientes debido a su gran tamaño. Además, la compresión directa de una formulación de 800 mg resultó imposible debido a su extremadamente limitada capacidad de fluidez y deslizamiento.

Las formulaciones evaluadas se muestran en Tabla 3.

Tabla 3: Formulaciones empleadas en la evaluación de la viabilidad conceptual

Ingredientes	Α		В		С	
	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%
darunavir	867.28	69.38	867.28	72.27	867.28	72.27
MCC ^a			287.12	23.93		
HPMC 2910 con una					24.00	2.00
viscosidad de 15 mPa.s						
Agua purificada ^b			1043 μL		600 µL	
Prosolv HD90	337.08	26.97			266.72	22.23
Crospolividona	25.01	2.00	36.00	3.00	36.00	3.00
Sílice anhidra coloidal	11.38	0.91	3.60	0.30		
Estearato de magnesio	9.25	0.74	6.00	0.50	6.00	0.50
Total	1250	100	1200	100	1200	100

^a MCC = siglas en inglés de celulosa microcristalina (Avicel PH101)

Formulación de compresión directa A:

Todos los ingredientes, salvo el estearato de magnesio, se tamizaron con un tamiz de acero inoxidable de 0.95 mm y se mezclaron durante 10 minutos con una mezcladora planetaria de escala de laboratorio. En un segundo paso de mezcla, el estearato de magnesio se tamizó y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla no se comprimió ya que su fluidez era deficiente (ángulo de reposo).

Formulación de granulación por vía húmeda B:

Los polvos de la fase interna (API/MCC) se tamizaron con un tamiz de acero inoxidable con orificios de 0.95 mm y se transfirieron al inserto de granulación de la granuladora de lecho fluido GPCG1.

Se pulverizó el agua purificada (sin aglutinante) sobre la mezcla de polvos. Las condiciones del proceso de granulación se indican en la siguiente tabla.

Tabla 4 : Condiciones de granulación (B)

	Mezcla/calentamiento	Granulación	Secado
Flujo de aire	63 > 64 m³/h	64 < > 112 m³/h	108 > 65 m³/h
Tasa de pulverización	-	13 -> 23 g/min.	-
Flujo de aire de atomización	1.0 bar	1.0 bar	1.0 bar
Temperatura del aire a la	60 °C (fijada)	45 °C (fijada)	60 > 70 °C (fijada)
entrada	,	60 > 45 °C (real)	45 < > 77 °C (real)
Temperatura del aire a la salida	24 > 30 °C	29 > 24 °C `	23 > 38 °C

^b No hay agua purificada en el producto final

Los gránulos secos y los excipientes de la fase externa se tamizaron (0.95 mm) y se mezclaron durante 10 min. En un segundo paso, el estearato de magnesio se tamizó, se añadió y se mezcló durante 5 min. Se evaluó el granulado después del tamizado para determinar sus propiedades granulométricas y LOD (pérdida por secado).

5 Esta mezcla final se comprimió con fuerzas de compresión diferentes (750 → 2000 kg), utilizando una prensa excéntrica para comprimidos. Los comprimidos obtenidos (peso nominal de 1200 mg, punzón AC27/42: 20 mm x 9.5 mm, radio 3 mm, forma obolonga) se analizaron para determinar su dureza, tiempo de desintegración y disolución.

Formulación de granulación por vía húmeda C:

El API (siglas en inglés de principio activo farmacéutico) se tamizó con un tamiz de acero inoxidable con orificios de 0.95 mm y se transfirió al inserto de granulación de la granuladora de lecho fluido GPCG1.

La solución de aglutinante (solución al 4% de HPMC con una viscosidad de 15 cps en agua) se pulverizó sobre la mezcla de polvo. Las condiciones del proceso de granulación se indican en la siguiente tabla.

Tabla 5: Condiciones de granulación GPCG1 (C)

	Mezcla/calentamiento	Granulación	Secado
Flujo de aire	60 m³/h	60 < > 113 m³/h	93 > 90 m³/h
Tasa de pulverización	-	20 g/min	-
Flujo de aire de atomización	1.0 bar	1.0 bar	1.0 bar
Temperatura del aire a la entrada	60 °C (fijada)	45< >55 °C (fijada) 51< >56 °C (real)	60 °C (fijada) 57< >68°C (real)
Temperatura del aire a la salida	24 > 31°C	31 > 24 °C	25 > 38°C

Los gránulos secos y los excipientes de la fase externa se tamizaron (0.95 mm) y se mezclaron durante 10 min. En un segundo paso, el estearato de magnesio se tamizó, se añadió y se mezcló durante 5 min.

Las características de los comprimidos de las mezclas de compresión (B y C) se muestran en la Tabla 6. El concepto de compresión directa A no se comprimió, debido a la insuficiente fluidez (ángulo de reposo alto) de la mezcla. La dureza de los comprimidos se midió de acuerdo con los estándares industriales.

Tabla 6: Datos de compresión y características de los comprimidos

Tabla 0 . Datos de		non y oaraot	criotiodo de le	o compilinac			
	В						
Fuerza de comp.	750 kg	1000 kg	1250 kg	1500 kg	1750 kg	2000 kg	
Flujo de la mezcla	Tendend	rendencia a la formación de puentes en la tolva					
Aspecto	El compr	imido se ror	npe - falta de	adhesión		OK	
Dureza - daN	NE^1					18.0	
Tiempo de	NE					134	
desint seg							
	С						
Fuerza de comp.	750 kg	1000 kg	1250 kg	1500 kg	1750 kg	2000 kg	
Flujo de la mezcla	Flujo ade	ecuado (a la	salida de la to	olva)			
Aspecto	OK (sin o	defectos)					
Dureza - daN	8.8	11.9 [°]	14.6	15.6	19.4	19.0	
Tiempo de desint ' "	2'11"	3'13"	6'18"	15'34"	21'29"	23'23"	

¹ NE = No evaluado

El concepto (C), en el que el darunavir se granula únicamente con una solución acuosa del aglutinante HPMC con una viscosidad de 15 mPa.s y se añade el material de relleno Prosolv HD90 extragranularmente (es decir, en la mezcla seca final), proporcionó un proceso superior.

2: Formulación representativa de 800 mg de darunavir

Tomando como base el proceso superior que incluye la granulación, se formuló una forma farmacéutica oral representativa que comprendía 800 mg de equivalente en forma libre de darunavir. La composición cualitativa y cuantitativa de este tipo de forma farmacéutica oral representativa se proporciona en la Tabla 7.

20

10

35

25

Tabla 7: Comprimido de 800 mg de darunavir (TMC114) representativo

	800 mg	•
Componente	(mg/comprim	(% en peso)
	ido)	
Núcleo del comprimido		
Etanolato de darunavir	867.28 ^a	78.84
Hipromelosa 2910 con una	13.20	1.20
viscosidad de 15 mPa.s		
Agua purificada ^b	330.00 µL	0.00
Celulosa microcristalina silicificada ^c	177.72	16.16
Crospovidona	33.00	3.00
Sílice anhidra coloidal	3.30	0.30
Estearato de magnesio	5.50	0.50
Peso del núcleo del comprimido	1100.00	100.00
Recubrimiento pelicular		
Polvo de recubrimiento de color rojo	44.00	4.00
ladrillo		
Agua purificada ^b	176.00 μL	0.00
Peso total del comprimido	1144.00	104.00

^a Cantidad de etanolato de darunavir equivalente a 800 mg de darunavir.

3: Proceso de fabricación a gran escala de acuerdo con la presente invención

5 Se produjeron varios lotes a gran escala de acuerdo con las siguientes especificaciones.

Preparación de una solución de aglutinante al 4%:

- Se calentó 1/3 de la cantidad total de agua purificada hasta 75-85 °C.
- Se añadió hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s mientras se mezclaba con un vórtex potente.
- Después de mezclar durante 10 20 min, se añadió el resto del agua purificada (fría) mientras se mezclaba con un vórtex durante 5- 10 minutos. Se evitó la formación de espuma vertiendo el agua lentamente por la pared del recipiente.
 - La solución se enfrió y se evacuó el aire hasta que se volvió transparente y se alcanzó una temperatura menor o igual a 30 °C.
- 20 Se mezcló con una intensidad moderada durante 1 2 min antes del inicio de la granulación.

Condiciones de granulación por vía húmeda (en una granuladora GPCG-30)

El darunavir se transfirió al inserto de granulación de la granuladora de lecho fluido GPCG-30 y se precalentó. La solución de aglutinante (solución al 4% de HPMC con una viscosidad de 15 cps en agua) se pulverizó sobre la mezcla de polvo y, por último, el granulado se secó. Los parámetros del lecho fluido de GPCG-30 empelados para los lotes granulados en las condiciones deseadas, por vía seca y húmeda, respectivamente, se enumeran en las siguientes tablas.

Tabla 8: Condiciones de granulación en GPCG-30, condiciones deseadas, D

·	Precalentamiento	Granulación	Secado
Flujo de aire	500 m³/h	700 > 950 m³/h	950 > 700 m ³ /h
Tasa de pulverización	-	200 > 250 g/min	-
Flujo de aire de atomización	-	3.2 bar	-
Temperatura del aire a la entrada	60 °C	50 °C	60°C
Temperatura del aire a la salida	36 °C (final)	24.3 °C (final)	37 °C (final)

30

10

b No hay agua purificada en el producto final

^c Una mezcla secada por aspersión comercializada ('Prosolv HD90'), que consistía en un 98% (p/p) de celulosa microcristalina y un 2% (p/p) de dióxido de silicio coloidal, que cumplían de forma individual los requisitos farmacopeicos.

Tabla 9 : Condiciones de granulación en GPCG-30, condiciones deseadas, E

	Precalentamiento	Granulación	Secado
Flujo de aire	500 m³/h	700 > 950 m³/h	950 > 700 m³/h
Tasa de pulverización	-	200 > 250 g/min	-
Flujo de aire de atomización	-	3.2 bar	-
Temperatura del aire a la entrada	60°C	50 °C	65°C
Temperatura del aire a la salida	36°C (final)	24.9°C (final)	37 °C (final)

Tabla 10 : Condiciones de granulación en GPCG-30, condiciones por vía seca, F

	Precalentamiento	Granulación	Secado
Flujo de aire	500 m³/h	700 > 800 m ³ /h	800 m³/h
Tasa de pulverización	-	180 g/min	-
Flujo de aire de atomización	-	3.2 bar	-
Temperatura del aire a la entrada	60°C	55°C	65°C
Temperatura del aire a la salida	36°C (final)	25.7°C (final)	37 °C (final)

Tabla 11: Condiciones de granulación en GPCG-30, condiciones por vía húmeda, G

	Precalentamiento	Granulación	Secado
Flujo de aire	500 m³/h	750 > 1300 m³/h	1050 > 850 m³/h
Tasa de pulverización	-	220 g/min	-
Flujo de aire de atomización	-	3.2 bar	-
Temperatura del aire a la entrada	55°C	45°C	65°C
Temperatura del aire a la salida	35°C (final)	22.6°C (final)	37 °C (final)

5 Condiciones de mezclado y compresión

10

15

Los gránulos secos se tamizaron con un tamiz manual con orificios de 0.95 mm y a continuación se mezclaron con excipientes de fase externa (tamizados con un tamiz manual de 0.95 mm) en una mezcladora de tipo tolva Gallay durante 10 min a 9 rpm. En un segundo paso, el estearato de magnesio se tamizó, se añadió y se mezcló durante 5 minutos.

Las características físicas de los granulados y las mezclas finales (mezclas de compresión) se enumeran en las siguientes tablas.

Tabla 12: Características físicas del granulado

	D		E	F	G
	cond. desea	adas	cond.	cond. por vía	cond. por vía
			deseadas	seca	húmeda
	antes de	después de	antes de	antes de	antes de
	tamizar	tamizar	tamizar	tamizar	tamizar
Volumen aparente sin	2.16	2.18	2.20	2.24	2.08
compactar (mL/g)					
Volumen aparente compactado	1.98	1.98	1.99	2.00	1.91
(mL/g)					
Índice de Hausner	1.09	1.10	1.11	1.12	1.09
Índice de Carr	8.33	9.17	9.55	10.71	8.17
Ángulo de reposo	37°40'	39°30'	39°40'	44°20'	36°40'
d50 (μ)	318	313	302	265	393
d84 (µ)	184	198	196	162	256
d84/d50	0.58	0.63	0.65	0.61	0.65
Fracción < 75 μ (%)	0.4	0.2	0.2	0.2	0.0

Tabla 13: Características físicas de la mezcla final

	D	E	F	G
	cond. deseadas	cond.	cond. por vía	cond. por vía
	fórmula sin Aerosil	deseadas fórmula final	seca fórmula final	húmeda fórmula final
Volumen aparente sin compactar (mL/g)	2.06	2.08	2.11	1.98
Volumen aparente compactado (mL/g)	1.80	1.84	1.88	1.78
Índice de Hausner	1.14	1.13	1.12	1.11
Índice de Carr	12.62	11.54	10.90	10.10
Ángulo de reposo	43°20′	36°20' (36°50') ¹	37°40'	35°40'

d50 (μ)	318	263	244	332
d84 (µ)	179	146	139	198
d84/d50	0.56	0.55	0.57	0.60
Fracción < 75 μ (%)	3.9	5.9	6.8	5.4

Resultados de la compresión

5

20

35

- La mezcla final de los lotes se comprimió con el peso nominal (1100 mg) aplicando diferentes fuerzas de compresión y velocidades en un módulo S de prensa rotatoria de alta velocidad para comprimidos de Courtoy (10-16 punzones) utilizando un conjunto de punzones de prueba (forma oval) con unas dimensiones de 19 x 9.5 mm. Los comprimidos obtenidos se analizaron para determinar su peso, dureza, espesor, aspecto, tiempo de desintegración y friabilidad. Durante la compresión, se monitorizaron los parámetros de compresión incluida la fuerza de expulsión.
- Los núcleos de los comprimidos preparados con la fuerza de compresión deseada (13N) también se recubrieron en un equipo de recubrimiento a escala de laboratorio de acuerdo con la composición de la formulación final (con Opadry II rojo en un nivel del 4%).
- A pesar de la amplia variedad razonable de condiciones de granulación en lecho fluido de GPCG-30 empleadas, se obtienen características físicas aceptables de los granulados y las mezclas finales en todos los casos (Tablas 12 y 13). Como cabía esperar, se obtiene un granulado más fino y menos denso cuando se utilizan condiciones termodinámicas más secas. La fluidez de la mezcla mejora al añadir Aerosil [(37°40' frente a 43°20' para los lotes E (con Aerosil) y los lotes D (sin Aerosil), respectivamente], lo cual confirma la funcionalidad del material deslizante Aerosil. La adición de los excipientes de fase externa ejerce un efecto beneficioso sobre la fluidez del material.
 - Se obtienen características físicas muy similares para los granulados de los lotes D y E fabricados con condiciones de granulación (prácticamente) idénticas, lo cual confirma la reproducibilidad del proceso de granulación en lecho fluido.
- El secado del granulado hasta una temperatura del aire de salida de 37 °C proporciona resultados dentro de un rango de valores de LOD estrecho comprendido entre un 5.2 y un 6.0% para el granulado, y entre un 5.6 y un 6.1% para la mezcla final, lo cual confirma la reproducibilidad del proceso de secado independientemente de las condiciones (termodinámicas) de granulación empleadas.

30 Ejemplo 2: coformulación de darunavir y GS-9350

2.1 <u>preparación del granulado de darunavir</u>

Se preparó una solución de aglutinante de forma análoga a la formulación de granulación por vía húmeda C.

La composición cuantitativa y cualitativa del granulado de darunavir representativo de 1000 mg tal como se obtiene mediante el proceso descrito se proporciona en la Tabla 14.

Tabla 14: Composición cuantitativa y cualitativa de los gránulos de darunavir

Table 1	J
Componente	Cantidad (mg)
Etanolato de darunavir	985.00
Hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s	15.00
Agua purificada ^a	374.79
Total	1000

^a Eliminada durante el procesamiento

40 2.2 formas farmacéuticas orales que comprenden darunavir y GS-9350

- 2.2.1 Para los comprimidos orales de 800/150 mg de eq. de darunavir/GS-9350 con recubrimiento pelicular (I):
 - Se tamizaron 14.97 kg de los gránulos de darunavir secos con un tamiz adecuado junto con 4.896 kg de GS-9350 cargado en dióxido de silicio coloidal, 2.846 kg de celulosa microcristalina silicificada, 1.897 kg de celulosa microcristalina y 765 g de crospovidona
 - 2. La mezcla se recogió en una mezcladora adecuada y se mezcló hasta que fue homogénea
 - 3. Se tamizaron 127.5 g de estearato de magnesio con un tamiz adecuado y se añadieron al contenido de la mezcladora
 - 4. Se mezcló hasta que la mezcla fue homogénea
 - 5. Se comprimió en forma de comprimidos en una prensa para comprimidos adecuada
- 2.2.2 Para los comprimidos orales de 800/150 mg de eq. de darunavir/GS-9350 con recubrimiento pelicular (II):

12

50

45

. .

- Se tamizaron 14.09 kg de los gránulos de darunavir secos con un tamiz adecuado junto con 4.608 kg de GS-9350 cargado en dióxido de silicio coloidal, 6.008 kg de celulosa microcristalina silicificada y 768 g de crospovidona
- 2. La mezcla se recogió en una mezcladora adecuada y se mezcló hasta que fue homogénea
- 3. Se tamizaron 128 g de estearato de magnesio con un tamiz adecuado y se añadieron al contenido de la mezcladora
- 4. Se mezcló hasta que la mezcla fue homogénea
- 5. Se comprimió en forma de comprimidos en una prensa para comprimidos adecuada

10 2.3 Recubrimiento

5

15

20

Los núcleos de los comprimidos se transfirieron a un equipo de recubrimiento adecuado en el que los núcleos de los comprimidos se calentaron por suministro de aire caliente. A continuación, se comenzó a pulverizar una suspensión de recubrimiento sobre los comprimidos y los comprimidos recubiertos se secaron en el equipo de recubrimiento.

2.4. Resultados

2.4.1

La composición cuantitativa y cualitativa del comprimido oral de 800/150 mg con recubrimiento pelicular (I) se proporciona en la Tabla 15.

Tabla 15: Composición cuantitativa y cualitativa de los comprimidos orales de 800/150 mg con recubrimiento pelicular (I)			
Component	1	Cantidad por comprimido (mg)	
GS-9350 ca	argado sobre dióxido de silicio coloidal	288.00	
gránulos de 908.6 mg/g de darunavir		880.48	
Celulosa microcristalina silicificada		167.41	
Celulosa mi	icrocristalina (Ceolus KG802)	111.61	
Crospovido	na	45.00	
Estearato de magnesio ^a		7.50	
Peso del núcleo del comprimido		1500.00	
Recubrimie	nto pelicular		
Polvo blanc	o de recubrimiento	45.00	
Agua purificada⁵		180.00	
Peso total del comprimido		1545.00	
3			

^a Origen vegetal

2.4.2

25

La composición cuantitativa y cualitativa del comprimido oral de 800/150 mg con recubrimiento pelicular (II) se proporciona en la Tabla 16.

Tabla 16: Composición cuantitativa y cualitativa de los comprimidos orales de 800/150 mg con recubrimiento pelicular (II)

Componente	Cantidad por comprimido (mg)	
GS-9350 cargado sobre dióxido de silicio coloidal	288.00	
gránulos de 908.6 mg/g de darunavir	880.48	
Celulosa microcristalina silicificada	375.52	
Crospovidona	48.00	
Estearato de magnesio ^a	8.00	
Peso del núcleo del comprimido	1600.00	
Recubrimiento pelicular		
Polvo blanco de recubrimiento	48.00	
Agua purificada ^b	192.00	
Peso total del comprimido	1648.00	

^b Eliminada durante el procesamiento

Composición cuantitativa y cualitativa de los comprimidos orales de 800/150 mg con recubrimiento pelicular (II) Tabla 16:

Componente

^a Origen vegetal

^b Eliminada durante el procesamiento Cantidad por comprimido (mg)

Como se puede observar, la adición de celulosa microcristalina (Keolus KG802) reduce aún más el peso de la forma farmacéutica oral.

REIVINDICACIONES

- 1. Una forma farmacéutica oral que comprende entre un 0.4 y un 0.6% en peso (p/p) de un lubricante, un 3% en peso (p/p) de un desintegrante, entre un 17 y un 20% en peso (p/p) de dióxido de silicio cargado con GS-9350 (Cobicistat) correspondiente a una cantidad total de 150 mg de equivalente en forma libre de GS-9350, y entre un 50 y un 60% en peso (p/p) de granulado de darunavir, estando dicho granulado de darunavir constituido por darunavir y/o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, hipromelosa y cualquier agua residual de la granulación.
- 2. Una forma farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dióxido de silicio cargado con GS-9350 es dióxido de silicio coloidal.
- 3. Una forma farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la hipromelosa es hipromelosa 2910 con una viscosidad de 15 mPa.s.
 - 4. Una forma farmacéutica oral de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende un 0.5% en peso (p/p) de un lubricante.
- 20 5. Una forma farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el desintegrante es poliplasdona XL-10 y el lubricante es estearato de magnesio.
 - 6. Una forma farmacéutica oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 800 mg de equivalente en forma libre de darunavir.
 - 7. Un proceso para preparar una forma farmacéutica oral como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende los siguientes pasos:
 - proporcionar darunavir granulado del siguiente modo: mezclando agua e hipromelosa, pulverizando esta primera mezcla sobre un polvo de darunavir y/o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, y secando el granulado de darunavir obtenido de este modo
 - proporcionar una segunda mezcla que comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio cargado con GS-9350, un desintegrante,
 - añadir el darunavir granulado a la mezcla y posteriormente mezclar en seco
 - añadir un lubricante y mezclar hasta que la mezcla sea homogénea.

5

10

25

30

40

- 35 comprimir la mezcla para proporcionar la forma farmacéutica oral, con la aplicación posterior de un recubrimiento pelicular opcional sobre dicha forma farmacéutica oral.
 - 8. Un proceso para preparar una forma farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 7, donde el dióxido de silicio cargado con GS-9350 es dióxido de silicio coloidal.
 - 9. Una forma farmacéutica oral como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en medicina.
- 10. Una forma farmacéutica oral como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de la infección por el VIH.