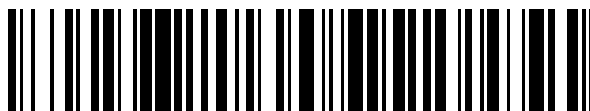


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 870**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/US2013/039378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13722251 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2846778**

54 Título: **Formulación de dosificación oral sólida de [(1S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-cloro-4-metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil) carbamoil]-2-etenilciclopropil] carbamoil] pirrolidin-1-il] carbonil]-2,2-dimetil-propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo**

30 Prioridad:

07.05.2012 US 201261643486 P

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

26.06.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND
(100.0%)
Hinterbergstrasse 16
Steinhausen, CH**

72 Inventor/es:

**HAMEY, RHYE;
PANDEY, PREETANSHU;
BINDRA, DILBIR S.;
VEMAVARAPU, CHANDRA y
PERRONE, ROBERT KEVIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 673 870 T3

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

DESCRIPCIÓN

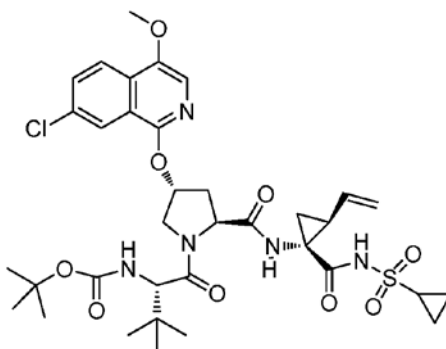
Formulación de dosificación oral sólida de [(1S)-1-[(2S,4R)-4-(7-cloro-4-metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil) carbamoil]-2-etenilciclopropil] carbamoil] pirrolidin-1-il] carbonil]-2,2-dimetil-propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo

Campo de la invención

La invención se refiere en general a una formulación de dosificación oral sólida para compuestos farmacéuticos poco solubles en agua que presentan un efecto significativo sobre los alimentos sobre la biodisponibilidad oral. En particular, la invención se refiere a una nueva formulación de dosificación oral sólida de Asunaprevir, [(1S)-1-[(2S,4R)-4-(7-cloro-4-metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil) carbamoil]-2-etenilciclopropil] carbamoil] pirrolidin-1-il] carbonil]-2,2-dimetil-propil] carbamato de 1,1-dimetiletilo, para proporcionar un perfil de concentración total en plasma sanguíneo que es superior a la concentración total en plasma sanguíneo de una solución administrada por vía oral que comprende el compuesto, y al tratamiento y/o la inhibición del virus de la hepatitis C y las infecciones causadas por el mismo.

Antecedentes de la invención

El compuesto de fórmula (I), Asunaprevir, [(1S)-1-[(2S,4R)-4-(7-cloro-4-metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil) carbamoil]-2-etenilciclopropil] carbamoil] pirrolidin-1-il] carbonil]-2,2-dimetilpropil] carbamato de 1,1-dimetiletilo, es un inhibidor selectivo de la proteasa NS3 y es útil en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC)



(I).

El compuesto de fórmula (I) y su preparación se han descrito previamente en la Patente de Estados Unidos n.º 6.995.174, expedida el 7 de febrero de 2006, la Patente de Estados Unidos n.º 7.449.479, expedida el 11 de noviembre de 1988, y la Patente de Estados Unidos n.º 7.915.291, expedida el 29 de marzo de 2011. Asunaprevir también se describe en Chayama et al. (Hepatology, volumen 55, n.º 3, marzo de 2012, páginas 742-748) en el contexto de una terapia de combinación oral de daclatasvir (comprimidos de 30 mg) y asunaprevir (comprimidos de 200 mg).

Asunaprevir es un compuesto poco soluble en agua que en diversas formulaciones ha mostrado un efecto significativo sobre los alimentos. La presente invención proporciona una formulación de dosificación oral sólida que puede fabricarse a través de la tecnología de granulación en húmedo convencional, es susceptible de combinaciones de dosis fijas, mitiga el efecto de los alimentos y aumenta la biodisponibilidad del compuesto en estado de ayuno.

Los estudios clínicos de Asunaprevir han demostrado que la formulación actual debe mejorarse debido a la baja biodisponibilidad y a los efectos de los alimentos observados en los ensayos. Se ha encontrado sorprendentemente que una formulación de dosificación oral sólida que emplea succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (Vitamina E TPGS) da como resultado una biodisponibilidad potenciada así como la mitigación de los efectos alimentarios observados en la formulación clínica actual así como en otras formulaciones propuestas.

La vitamina E TPGS es bien conocida como potenciador de la biodisponibilidad. Debido a su bajo punto de fusión, existe una limitación en publicaciones que usan formulaciones de dosificación sólidas. Para esta formulación, la vitamina E TPGS se usa como aglutinante, agente tensioactivo, solubilizante, lubricante y potenciador de la biodisponibilidad. Aunque no se supone el mecanismo involucrado, se encontró sorprendente e inesperadamente que cuando la vitamina E TPGS se combina con el otro tensioactivo utilizado en la formulación, como poloxámero y lauril sulfato de sodio, la formulación era capaz de mitigar el efecto de los alimentos observado con otras formulaciones. La vitamina E TPGS administrada por sí misma o en combinación con otros tensioactivos no se sabe

que mitiga el efecto de los alimentos.

Por lo tanto, se observó que el uso de aproximadamente el 4-5 % de vitamina E TPGS dio como resultado un aumento de tres veces en la biodisponibilidad, así como una mitigación significativa del efecto de los alimentos.

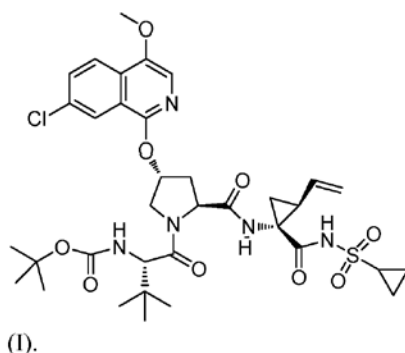
Por lo tanto, un objetivo de la invención es preparar formulaciones de dosificación sólidas orales que aumenten la biodisponibilidad de una IFA con baja solubilidad, como Asunaprevir, y mitiguen cualquier efecto alimentario observado.

Sumario de la invención

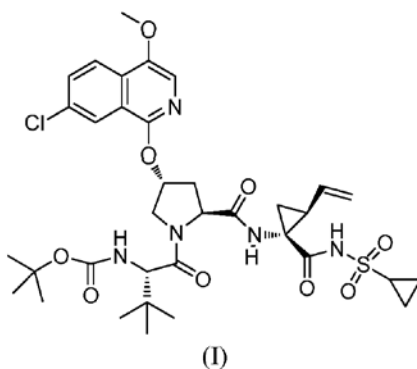
La presente invención se dirige a una formulación de dosificación oral sólida del compuesto de fórmula (I). La formulación puede usarse para proporcionar un perfil de concentración total de plasma sanguíneo que es superior a la concentración total de plasma sanguíneo de una solución administrada por vía oral que comprende el compuesto, y a tratar y/o inhibir el virus de la hepatitis C usando dicha formulación.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, se describe una formulación de dosificación oral sólida del compuesto I de la fórmula



En otro aspecto, se describe una formulación de dosificación oral sólida que comprende al menos un agente farmacéutico que comprende el Compuesto I de la fórmula



en el intervalo del 30-80 % en p/p y se incluye un potenciador de la biodisponibilidad en el intervalo del 2-20 % en p/p de la formulación total.

En una realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida en la que se incluye un tensioactivo en el intervalo del 2-10 %.

En otra realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida en la que el agente farmacéutico activo se incluye en la formulación en una cantidad de al menos aproximadamente el 40 % en p/p.

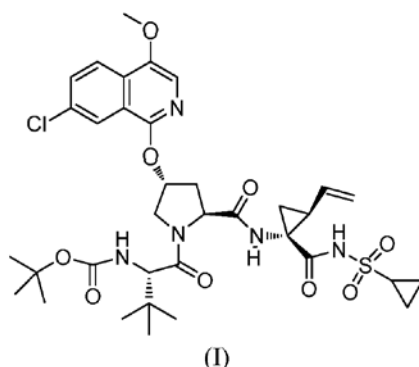
En otra realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida en la que el agente farmacéutico activo se incluye en la formulación en una cantidad de al menos aproximadamente el 50 % en p/p.

En otra realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida en la que el agente farmacéutico activo se incluye en la formulación en una cantidad de al menos aproximadamente el 60 % en p/p.

En otra realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida en la que la formulación es un comprimido.

En otra realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida en la que la formulación es un comprimido granulado en húmedo.

En otro aspecto, se describe un método para administrar una formulación de dosificación oral sólida que comprende administrar oralmente a un sujeto mamífero en ayunas la formulación que comprende el Compuesto I que tiene la fórmula



para proporcionar un perfil de concentración de plasma sanguíneo después de una dosis inicial de la formulación con una $C_{máx}$ del Compuesto I después de una dosis inicial de la formulación que es al menos superior a aproximadamente el 25 % de la $C_{máx}$ de una solución administrada por vía oral que comprende el Compuesto I.

En una realización de este aspecto, se describe el método en el que la $C_{máx}$ de la formulación es al menos o superior a aproximadamente el 30 % de la $C_{máx}$ de una solución administrada por vía oral.

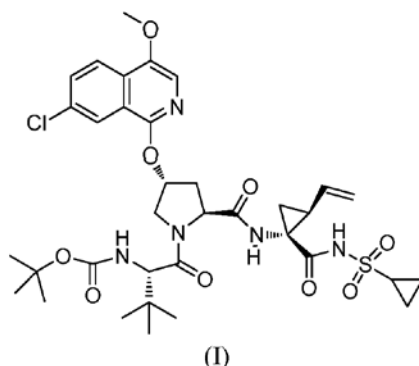
En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la $C_{máx}$ de la formulación es al menos de o superior a aproximadamente el 35 % de la $C_{máx}$ de una solución administrada por vía oral.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que el $T_{máx}$ es de al menos aproximadamente 3 horas.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación es un comprimido.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación es un comprimido granulado en húmedo.

En un primer aspecto de la invención, se describe una formulación de dosificación oral sólida del Compuesto I de la fórmula



que comprende el ingrediente farmacéutico activo (IFA) y uno o más potenciadores de la biodisponibilidad, carga, tensioactivo, disgregante y lubricante y opcionalmente uno o más aglutinantes y/o deslizantes en los que el ingrediente farmacéutico activo está incluido en el intervalo del 30-80 % en p/p, la carga está incluida en el intervalo del 15-65 % en p/p, el aglutinante está incluido en el intervalo del 0-10 % en p/p, el disgregante está incluido en el intervalo del 1-20 % en p/p, el tensioactivo está incluido en el intervalo del 2-10 % en p/p, el deslizante está incluido en el intervalo del 0-10 % en p/p, el potenciador de la biodisponibilidad está incluido en el intervalo del 2-20 % en p/p y el lubricante está incluido en el intervalo del 0,25-2,0 % en p/p de la formulación total y el potenciador de la

biodisponibilidad es vitamina E TPGS y el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en poloxámero, lauril sulfato de sodio y polisorbato 80.

En una realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que el IFA está incluido en el intervalo del 40-70 % en p/p, la carga está incluida en el intervalo del 20-50 % en p/p, el aglutinante está incluido en el intervalo del 0-5 % en p/p, el disgregante está incluido en el intervalo del 5-15 % en p/p, el tensioactivo está incluido en el intervalo del 3-6 %, el deslizante está incluido en el intervalo del 0-5 %, el potenciador de la biodisponibilidad está incluido en el intervalo del 4-6 % y el lubricante está incluido en el intervalo del 0,35-1,0 % en p/p.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que el IFA está incluido en aproximadamente el 50 % en p/p, la carga está incluida en aproximadamente el 25-35 % en p/p, el aglutinante está incluido en el intervalo del 0-2 % en p/p, el disgregante está incluido en el intervalo del 10-12 % en p/p, el tensioactivo está incluido en aproximadamente el 4 %, el deslizante está incluido en el intervalo del 0-3 %, el potenciador de la biodisponibilidad está incluido en aproximadamente el 4,67 % y el lubricante está incluido en aproximadamente el 0,5 % en p/p.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que las cargas y los disgregantes son intragranulares y extragranulares.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que las cargas se seleccionan entre lactosa monohidratada y celulosa microcristalina.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que el aglutinante es hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), almidón o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

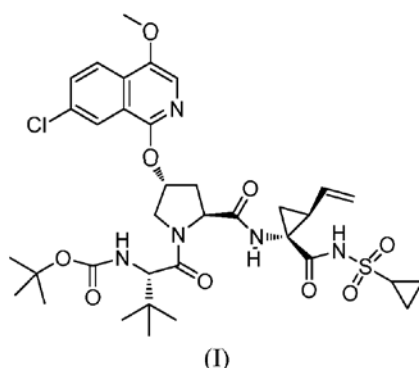
En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que los disgregantes se seleccionan entre croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón y almidón glicolato sódico.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que el lubricante es estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que el deslizante es dióxido de silicio coloidal o dióxido de silicio.

En otra realización de este aspecto de la invención, se describe la formulación en la que el IFA es Asunaprevir, las cargas son celulosa microcristalina y/o lactosa monohidratada, el aglutinante es hidroxipropil celulosa y/o PVP, el disgregante es croscarmelosa sódica, el tensioactivo es poloxámero y/o lauril sulfato de sodio, el potenciador de la biodisponibilidad es vitamina E TPGS, el deslizante es dióxido de silicio coloidal y el lubricante es estearato de magnesio.

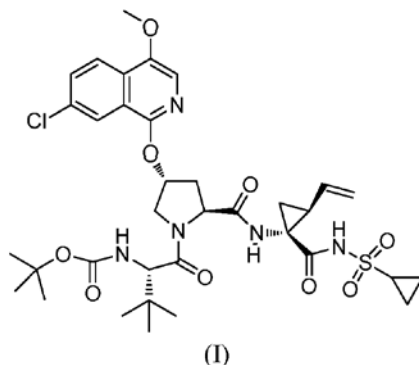
En otra realización de este aspecto de la invención, la formulación de dosificación oral sólida del Compuesto I de la fórmula



se prepara mediante un proceso de granulación húmedo.

En una realización de este aspecto, se describe la formulación de dosificación oral sólida preparada mediante un proceso de granulación en húmedo en el que el IFA está incluido en aproximadamente el 50 % en p/p, la carga está incluida en aproximadamente el 25-35 % en p/p, el aglutinante está incluido en el intervalo del 0-2 % en p/p, el disgregante está incluido en el intervalo del 10-12 % en p/p, el tensioactivo está incluido en aproximadamente el 4 %, el deslizante está incluido en el intervalo del 0-3 %, el potenciador de la biodisponibilidad está incluido en aproximadamente el 4,67 % y el lubricante está incluido en aproximadamente el 0,5 % en p/p.

En otro aspecto, se describe un método para administrar una formulación de dosificación oral sólida que comprende administrar oralmente a un sujeto mamífero en ayunas la formulación que comprende el Compuesto I que tiene la fórmula



5

10

para proporcionar un perfil de concentración de plasma sanguíneo total del Compuesto I medido por el área bajo la curva (ABC) a las 24 horas después de una dosis inicial de la formulación que es al menos superior a aproximadamente el 15 % de la concentración total de plasma sanguíneo medida por el ABC a las 24 horas de una inicial dosis de una solución administrada por vía oral que comprende el Compuesto I.

15

En una realización de este aspecto, se describe el método en el que el ABC es al menos superior a aproximadamente el 20 % del ABC a las 24 horas de la solución cuando se administra por vía oral independientemente de si el sujeto está en ayunas o alimentado.

20

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que el ABC es al menos superior a aproximadamente el 25 % del ABC a las 24 horas de la solución cuando se administra por vía oral, independientemente de si el sujeto está en ayunas o alimentado.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación es un comprimido.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación es un comprimido granulado en húmedo.

25

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación comprende Vitamina E TP GS.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación comprende al menos el 3 % en peso de vitamina E TP GS.

30

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación comprende al menos el 4 % en peso de vitamina E TP GS.

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación comprende al menos el 5 % en peso de vitamina E TP GS.

35

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación comprende vitamina E TP GS y al menos un tensioactivo.

40

En otra realización de este aspecto, se describe el método en el que la formulación comprende vitamina E TP GS y al menos un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en poloxámero y lauril sulfato de sodio.

45

En otro aspecto, se describe un método para administrar una formulación de dosificación oral sólida que comprende administrar oralmente a un sujeto mamífero en ayunas la formulación que comprende al menos un agente farmacéutico activo poco soluble para proporcionar un perfil de concentración total en plasma sanguíneo medido por el ABC a las 24 horas después de una dosis inicial de la formulación que es al menos superior a aproximadamente el 15 % de la concentración total de plasma sanguíneo medida por el ABC a las 24 horas de una dosis inicial de una solución administrada oralmente que comprende al menos un agente farmacéutico activo.

50

En una realización de este aspecto, se describe un método en el que el agente farmacéutico activo presenta un efecto significativo sobre los alimentos.

En otra realización de este aspecto, se describe un método en el que el al menos un agente farmacéutico activo está incluido en el intervalo de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 80 % en p/p.

En otra realización de este aspecto, se describe un método en el que la formulación comprende además un potenciador de la biodisponibilidad que está incluido en el intervalo de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 % y opcionalmente comprende un tensioactivo en el intervalo de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 10 %.

En otro aspecto de la invención, se describe la formulación de dosificación oral sólida de la invención para usar en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C.

Se describe un método para inhibir el virus VHC, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la formulación de dosificación oral sólida de la invención.

Se describe un método para tratar una infección por el VHC, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la formulación de dosificación oral sólida preparada mediante un proceso de granulación en húmedo.

Se describe un método para tratar una infección por el VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de la presente invención.

Se describe un método para preparar la formulación de la invención usando un proceso de granulación en húmedo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la formulación de la presente invención en terapia.

Se describe el uso de la formulación de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento del virus de la hepatitis C.

Se describe una formulación de alto contenido de fármaco del Compuesto I que mitiga los efectos de los alimentos mostrados en otras formulaciones que comprenden el Compuesto I.

Definiciones

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos efectivos para inhibir o efectivo para tratar o prevenir la infección por el VHC.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se produzca el estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener el desarrollo; y/o (c) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

Como se usa en este documento, el término ingrediente farmacéutico activo (IFA) o agente farmacéutico activo se refiere a Asunaprevir (Compuesto I).

Como se usa en el presente documento, el término "carga" se refiere a cualquier material inerte farmacéuticamente aceptable o composición añadida a una formulación para añadir volumen. Las cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina.

Como se usa en el presente documento, el término "disgregante" se refiere a materiales añadidos a la composición para ayudar a que se rompa y libere los medicamentos. Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua no sacáridos, tales como povidona reticulada. Otros disgregantes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, almidón y almidón glicolato sódico.

Como se usa en el presente documento, el término "lubricante" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que reduce la fricción superficial, lubrica la superficie del gránulo y disminuye la tendencia a acumular electricidad estática. Los lubricantes también pueden desempeñar un papel relacionado en la mejora del proceso de compresión al reducir la tendencia del material a adherirse a la superficie de las herramientas de compresión. Por lo tanto, los lubricantes pueden servir como anti-adherentes. Ejemplos de lubricantes adecuados son estearato de magnesio, ácido esteárico u otro aceite vegetal hidrogenado o triglicéridos.

Como se usa en este documento, el término "aglutinante" se refiere a cualquier compuesto o composición farmacéuticamente aceptable que puede ayudar a unir partículas de polvo primario en aglomerados. Los ejemplos de agentes aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil celulosa (HPC), polivinil pirrolidona (PVP), almidón o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).

Como se usa en el presente documento, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable abreviado para "agente de acción superficial" que actúa para modificar las propiedades físicas o químicas de un material o materiales tales como la capacidad de humedecimiento, la solubilidad, la estabilidad y la miscibilidad.

5 Como se usa en el presente documento, el término "potenciador de la biodisponibilidad" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que se usa para aumentar la absorción o solubilidad de un fármaco que da lugar a un aumento en la biodisponibilidad.

10 Como se usa en el presente documento, el término "solubilizante" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que aumente la solubilidad de un fármaco en un disolvente o solución particular.

Ejemplos

15 La invención se entiende mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que están destinados a ser puramente ilustrativos de la invención. La presente invención no está limitada en alcance por las realizaciones ejemplificadas, que están destinadas a ser solamente ilustraciones de aspectos únicos de la invención. Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia.

20 El Asunaprevir se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en la Patente de Estados Unidos n.º 6.995.174, expedida el 7 de febrero de 2006.

El proceso de fabricación de esta formulación generalmente implica mezclar el fármaco con excipientes de polvo seco, tal como con uno o más aglutinantes, disgregantes y cargas. Luego se añade agua a esta premezcla mientras se mezcla continuamente en un mezclador como un granulador de alto cizallamiento, un granulador de lecho fluido u otro proceso de fabricación donde se utiliza una solución para granular un producto. Como alternativa, el aglutinante puede no añadirse como polvo seco a la premezcla, sino disolverse en agua. La adición de agua con mezcla continua da lugar a la formación de gránulos o la granulación. Luego, los gránulos se secan en aire seco y caliente usando equipos y procesos tales como secado en lecho fluido o secado en bandeja. Una vez secos, los gránulos se pueden moler usando equipos tales como Comill o Fitzmill para reducir y/o reducir el ancho de distribución del tamaño de partícula de los gránulos. Los gránulos se mezclan luego con ingredientes extragranulares, que pueden incluir opcionalmente uno o más disgregantes, cargas, deslizantes y lubricantes. La mezcla final se comprime luego en una prensa para comprimidos en comprimidos nucleares. Los comprimidos nucleares pueden recubrirse opcionalmente con una capa de película no funcional.

35 Se pueden encontrar ejemplos adicionales de técnicas de formulación en Pandey et al., Pharmaceutical Development and Technology, 2013; 18 (1): 296-304.

Ejemplo 1

40 Granulación húmeda

El siguiente es un procedimiento típico para fabricar la formulación sólida granulado húmedo de la invención.

45 La vitamina E TPGS se disuelve en agua, añadiendo hasta un 20 % en p/p de solución de vitamina E TPGS al agua mientras agita. El IFA (preparado como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.995.174), la carga, el tensioactivo/solubilizante (por ejemplo, poloxámero), el disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica) y el aglutinante (por ejemplo, polivinilpirrolidona), si están presentes, se mezclan entre sí. La granulación se realiza añadiendo la solución de vitamina E TPGS a la mezcla seca, mientras se mezcla en el granulador de alto cizallamiento.

50 Las granulaciones húmedas se extraen del granulador y se criban según sea necesario. La granulación se seca en un lecho fluido, horno u otro tipo de secador. La granulación seca se muele o se tamiza según sea necesario. La granulación seca se puede mezclar con uno o más de los siguientes materiales, deslizante(s) (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), disgregante(s) (por ejemplo, croscarmelosa sódica), lubricante(s) (por ejemplo, estearato de magnesio) y/o carga(s) (por ejemplo, celulosa microcristalina) para completar la formulación.

Las siguientes 5 tablas desvelan formulaciones típicas preparadas usando el procedimiento anterior. Las tablas 1 a 4 son de acuerdo con la presente invención.

60

ES 2 673 870 T3

Tabla 1

Ingrediente	mg/comprimido	% (p/p)
Compuesto I	200	50
Lactosa monohidratada	60	16
Celulosa microcristalina	58	14,5
Croscarmelosa sódica	46	11,5
Vitamina E TPGS	18	4,5
Poloxámero	16	4
Estearato de magnesio	2	0,5
Total	400	100

Tabla 2

Ingrediente	mg/comprimido	% (p/p)
Compuesto I	200	50
Lactosa monohidratada	56,76	14,19
Celulosa microcristalina	60,56	15,14
Croscarmelosa sódica	46	11,5
Vitamina E TPGS	18,68	4,67
Lauril Sulfato de Sodio	16	4
Estearato de magnesio	2	0,5
Total	400	100

Tabla 3

Ingrediente	mg/comprimido	% (p/p)
Compuesto I	200	50
Lactosa monohidratada	52,76	13,19
Celulosa microcristalina	56,56	14,14
Croscarmelosa sódica	46	11,5
Vitamina E TPGS	18,68	4,67
Lauril Sulfato de Sodio	16	4
Polivinilpirrolidona	8	2
Estearato de magnesio	2	0,5
Total	400	100

Tabla 4

Ingrediente	mg/comprimido	% (p/p)
Compuesto I	200	50
Lactosa monohidratada	52,76	13,19
Celulosa microcristalina	56,56	14,14
Croscarmelosa sódica	46	11,5
Vitamina E TPGS	18,68	4,67
Lauril Sulfato de Sodio	16	4
Hidroxipropilcelulosa	8	2
Estearato de magnesio	2	0,5
Total	400	100

Tabla 5

Ingrediente	mg/comprimido	% (p/p)
Compuesto I	200	50
Lactosa monohidratada	64	16
Celulosa microcristalina	64	16
Croscarmelosa sódica	46	11,5
Poloxámero	16	4
Polivinilpirrolidona	8	2
Estearato de magnesio	2	0,5
Total	400	100

Ejemplo 2

Estudio de bioequivalencia

- 5 Se realizó un estudio para comparar las formas de dosificación de comprimidos convencionales. El objetivo del estudio era evaluar el rendimiento *in vivo* de varios prototipos de formas de dosificación de comprimidos convencionales (comprimidos granulados húmedos y secos) en un modelo de perro.

Se probaron las siguientes cinco formulaciones:

- 10 1. Fase clínica 2, comprimido (granulado seco (GS)) 2 x 200 mg (formulación de referencia).
 2. Comprimido de vitamina E TPGS/poloxámero granulado húmedo (GH): 50 % en p/p de Compuesto I + 4,67 % en p/p de Vitamina E TPGS + 4 % en p/p de poloxámero + 14,33 % en p/p de celulosa microcristalina + 15 % de lactosa monohidratada + 11,5 % en p/p de croscarmelosa sódica + 0,5 % en p/p de estearato de magnesio; 2 x 200 mg (corresponde a la formulación que se muestra arriba en la Tabla 1).
 15 3. Comprimido de poloxámero GH: 50 % en p/p de Compuesto I + 2 % en p/p de polivinilpirrolidona + 4 % en p/p de poloxámero + 16 % de celulosa microcristalina + 16 % en p/p de lactosa monohidratada + 11,5 % en p/p de croscarmelosa sódica + 0,5 % en p/p de estearato de magnesio; 2 x 200 mg (corresponde a la formulación de referencia que se muestra arriba en la Tabla 5).
 20 4. Comprimido de IFA amorfo (formulación de referencia): 50 % en p/p de Compuesto I + 41,25 % en p/p de celulosa microcristalina + 5 % en p/p de croscarmelosa sódica + 2 % en p/p de dióxido de silicio + 1 % en p/p de lauril sulfato sódico + 0,75 % en p/p de estearato de magnesio; 2 x 200 mg.
 5. Formulación de solución: Polietilenglicol 400:EtOH:polisorbato 80 (50:35:15), 20 mg/ml (formulación de referencia).

25 El protocolo utilizado fue el siguiente:

Cruce en 4 perros machos, tratados con dosis de pentagastrina en ayunas (~10 kg), dosis de 400 mg enjuagados con 50 ml de agua. Para los estudios de los efectos de los alimentos en estado de alimentación, los perros recibieron 50 ml de sustituto de comida rica en grasas en lugar de agua.

Se observó lo siguiente (como se muestra en la Tabla 6 a continuación):

Tabla 6
Parámetros de PK para formulaciones granuladas húmedas (GH) y secas (GS) en un modelo de perro

		C _{máx}	DT	C _{máx} relativa	% de Dev.	%CV	T _{máx}	ABC	DT	BA relativo	DT	%CV
		Media					Mediana	Media		Media		
Comprimidos GS	ayunas	8693,61	585,82	20,16			2,50	40519,42	8795,62	8,04	1,75	21,71
TPGS/Pluronic GH	ayunas	14381,70	3776,03	33,35	26,26		3,00	104507,16	28685,28	20,73	5,69	27,45
Pluronic GH	ayunas	8944,45	6743,93	20,74	75,40		3,00	45711,73	38370,23	9,07	7,61	83,94

- Las formulaciones de comprimidos en el estado de ayuno oscilan entre el 8-21 % de biodisponibilidad.
 - El comprimido de granulación húmeda de vitamina E TPGS/poloxámero (Pluronic) es el comprimido de mejor rendimiento con la $C_{\text{máx}}$ y el ABC más altos en comparación con los otros prototipos.
 - La presencia de poloxámero solo no mejora el rendimiento.
- 5 • La presencia de vitamina E TPGS como solubilizante mejora el rendimiento y también reduce significativamente la variabilidad en comparación con el comprimido granulado húmedo sin vitamina E TPGS.

10 El modelo de perro mostró que el Compuesto I tiene un efecto alimentario positivo significativo. El efecto está relacionado con una baja disolución del IFA/alta solubilidad en el entorno lipídico y una motilidad GI más lenta (mayor $T_{\text{máx}}$). Se observó que la presencia de vitamina E TPGS en las formulaciones de comprimidos parece mejorar su rendimiento *in vivo* y reducir la variabilidad en comparación con la formulación granulada en húmedo que no contenía vitamina E TPGS.

15 Se realizó un estudio clínico en seres humanos para evaluar la farmacocinética y el efecto de los sujetos ayunados frente a los alimentados sobre la absorción oral de diversas formulaciones de Compuesto I. Al usar la biodisponibilidad relativa y comparar el comprimido granulado húmedo (GH) que contiene vitamina E TPGS con un comprimido granulado seco (GS) que se había usado previamente (formulación de referencia), se observaron los siguientes resultados:

20

	Alimentado	En ayunas	Relación
Comprimido GS	43 %	~10 %	4,3
Comprimido GH	34 %	26 %	1,31

Por lo tanto, se encontró que la formulación granulada en húmedo de la invención proporciona una biodisponibilidad oral consistente del Compuesto I sin tener en cuenta el estado dietético del paciente.

25 Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle para facilitar la comprensión, será evidente que se pueden poner en práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. De acuerdo con esto, las realizaciones descritas se deben considerar como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe limitarse a los detalles dados en el presente documento, sino que puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

30

COc1nc2cc(Cl)ccc2oc1[C@H]3CC[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C4C(C)CC4)C(=O)N5C(=O)C=C[C@H]5S(=O)(=O)C6CC6)N3

8. Una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C.