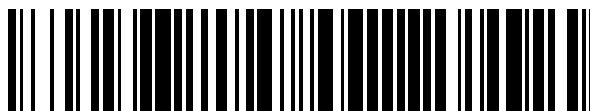


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 817**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (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: **30.04.2013 PCT/US2013/038770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169520**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2013 E 13722217 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2846780**

54 Título: **Formulación en cápsulas solubilizadas de [(1S)-1-[(2S,4R)-4-(7-cloro-4metoxiisoquinolin-1-iloxi)-2-[(1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonil)carbamoil]-2-etenilciclopropil]carbamoil]pirrolidin-1-il]carbonil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

30 Prioridad:

07.05.2012 US 201261643454 P

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

07.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PERRONE, ROBERT KEVIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 688 817 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).

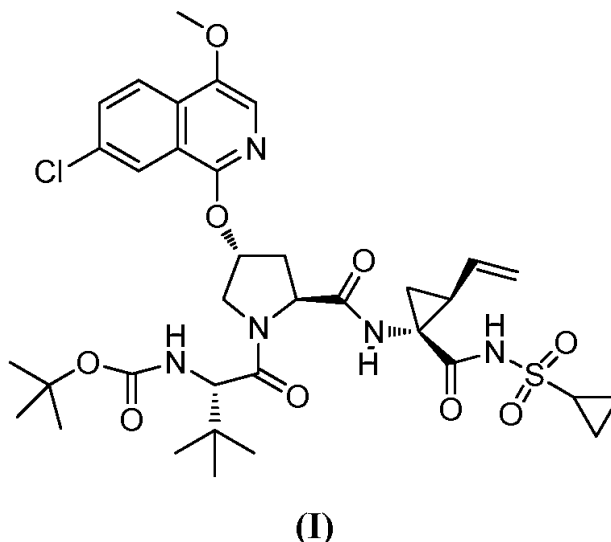
DESCRIPCIÓN

Formulación en cápsulas solubilizadas de [(1S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-cloro-4metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-(((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etenilciclopropil)carbamoyl)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Descripción de la invención

La presente divulgación se refiere generalmente a una formulación de dosificación en cápsulas solubilizadas para compuestos farmacéuticos poco hidrosolubles que demostraron una baja biodisponibilidad oral con un efecto alimentario significativo. En particular, la descripción se refiere a una nueva formulación de dosificación en cápsulas solubilizadas de asunaprevir, [(1S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-cloro-4metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-(((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etenilciclopropil)carbamoyl)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, y a usos de la formulación para el tratamiento y/o la inhibición del virus de la hepatitis C e infecciones causadas por el mismo.

El compuesto de la Fórmula (I), asunaprevir, [(1S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-cloro-4metoxiisquinolin-1-iloxi)-2-(((1R,2S)-1-[(ciclopropilsulfonyl)carbamoyl]-2-etenilciclopropil)carbamoyl)pirrolidin-1-il]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, es un inhibidor de proteasa NS3 selectivo útil para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC).



Asunaprevir y su preparación se describieron previamente en la patente de EE.UU. N.º 6.995.174, emitida el 7 de febrero de 2006, la patente de EE.UU. N.º 7.449.479, emitida el 11 de noviembre de 1988 y la patente de EE.UU. N.º 7.915.291, emitida el 29 de marzo de 2011.

Asunaprevir es un inhibidor de Proteasa NS3 selectivo del virus de la hepatitis C (VHC) y está previsto para el tratamiento oral de una infección por hepatitis C. Numerosas formas de dosificación sólidas de asunaprevir, tales como las granulaciones secas y húmedas de formas amorfas o cristalinas del fármaco en una cápsula o comprimidas en un comprimido han demostrado baja biodisponibilidad oral con un efecto alimentario significativo. Además, se ha observado una reducción significativa de la cristalinidad de asunaprevir y la formación de sustancias farmacológicas amorfas que son el resultado de diversas operaciones unitarias (por ejemplo, prensado con rodillos, prensado de comprimidos) en los procesos de fabricación de cápsulas y comprimidos obtenidos de polvos y granulaciones secas y húmedas. Adicionalmente, la sustancia farmacológica es susceptible a la conversión de las formas cristalinas de anhidras en hidratos (o viceversa) dependiendo de la humedad relativa del entorno durante la fabricación de las cápsulas o los comprimidos de polvos o granulaciones secas y húmedas. Estos factores complican significativamente el proceso de fabricación y el control del producto farmacológico debido a la posible variabilidad de la forma del fármaco presente en la formulación, lo cual requiere un mayor nivel de supervisión, evaluación y control.

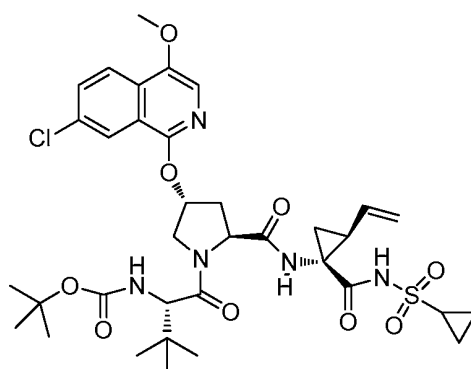
Los efectos de dosis ascendentes únicas y múltiples de asunaprevir en forma de cápsulas en pacientes infectados con VHC se describen en Pasquinelli et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, n.º 4, 1 de abril de 2012, páginas 1838-1844 y en "A Multiple Ascending Dose Study of BMS-650032 in HCV Infected Subjects", 11 de junio de 2011 páginas 1-3, recuperado de Internet: URL <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00722358>.

Se obtuvieron formas de dosificación estables adecuadas de asunaprevir con una biodisponibilidad oral y

eliminación del efecto alimentario significativamente mejoradas mediante la solubilización del fármaco en una mezcla de excipientes que incluyen componentes lipídicos y el relleno de las cápsulas. Estas formas de dosificación hacen que el fármaco adquiera con facilidad un estado emulsionado en altas concentraciones que resisten la precipitación del fármaco después de la dilución en un entorno acuoso, lo cual mejora considerablemente la absorción oral de asunaprevir en ayunas y proporciona una absorción comparable cuando se ingieren alimentos.

El proceso para fabricar las formulaciones solubilizadas de asunaprevir consiste en una cantidad significativamente menor de operaciones unitarias en comparación con los procesos de fabricación de cápsulas o comprimidos de polvos o granulaciones secas y húmedas. Además, debido al estado solubilizado del fármaco ya no es necesario supervisar, evaluar y controlar la sustancia farmacológica para detectar posibles cambios o variabilidades en la forma inducida por los procesos de fabricación de cápsulas o comprimidos de polvos o granulaciones secas y húmedas.

Se describe a continuación en el presente documento una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado que tiene la Fórmula (I)



(I)

La formulación comprende además al menos un solubilizante y opcionalmente al menos un tensioactivo y/o al menos un estabilizante. En una segunda realización del primer aspecto se incluye el al menos un estabilizante en el intervalo de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1 % p/p.

Se incluye el al menos un ingrediente farmacéutico activo en el intervalo de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 60 % p/p, el al menos un solubilizante en el intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 80 % p/p, el al menos un tensioactivo en el intervalo de aproximadamente un 0 a aproximadamente un 60 % p/p y el al menos un estabilizante en el intervalo de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1 % p/p.

Se incluye el al menos un ingrediente farmacéutico activo en el intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 40 % p/p, al menos un solubilizante en el intervalo de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 80 % p/p, al menos un tensioactivo en el intervalo de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40 % p/p y al menos un estabilizante en el intervalo de aproximadamente un 0,02 a aproximadamente un 0,5 % p/p.

Se incluye el al menos un ingrediente farmacéutico activo en el intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 40 % p/p, al menos un solubilizante en el intervalo de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 80 % p/p, al menos un tensioactivo en el intervalo de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 40 % p/p y al menos un estabilizante en el intervalo de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,2 % p/p.

El al menos un solubilizante puede estar comprendido por triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y una combinación de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media.

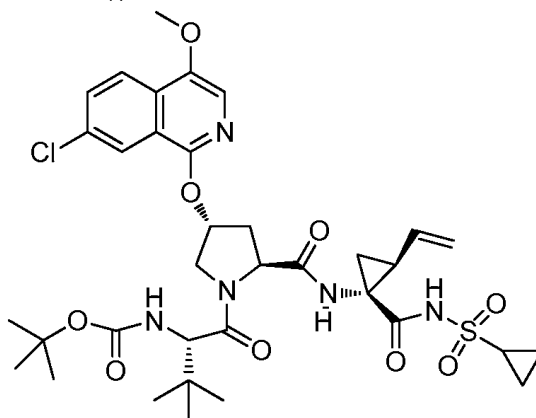
El al menos un solubilizante pueden ser glicéridos polioxitilados.

El al menos un tensioactivo puede ser monooleato de polioxitilensorbitán.

El al menos un estabilizante puede ser hidroxitolueno butilado.

En un primer aspecto de la presente invención, la presente divulgación proporciona una formulación que comprende:

(a) al menos un compuesto de Fórmula (I)



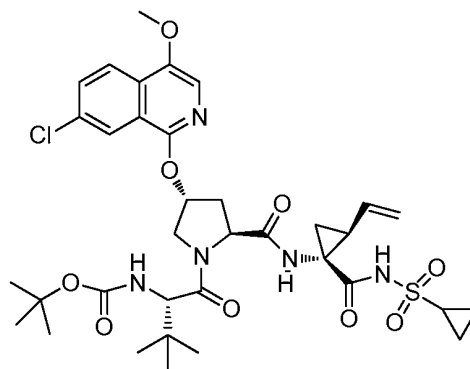
(I);

- 5 (b) al menos un solubilizante que es triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y una combinación de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, en donde se incluye al menos un solubilizante en el intervalo del 10 al 80 % p/p;
- (c) al menos un tensioactivo que es monooleato de polioxietilensorbitán en donde se incluye el al menos un tensioactivo en el intervalo del 15 al 40 % p/p; y
- 10 (d) al menos un estabilizante que es hidroxitolueno butilado.

En una primera realización del primer aspecto, se incluye el al menos un ingrediente farmacéutico activo en el intervalo del 1 al 40 % p/p.

15 En una segunda realización del primer aspecto, se incluye el al menos un estabilizante en el intervalo del 0,05 al 0,2 % p/p.

Se describe en lo sucesivo en el presente documento una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado que tiene la Fórmula (I)



(I),

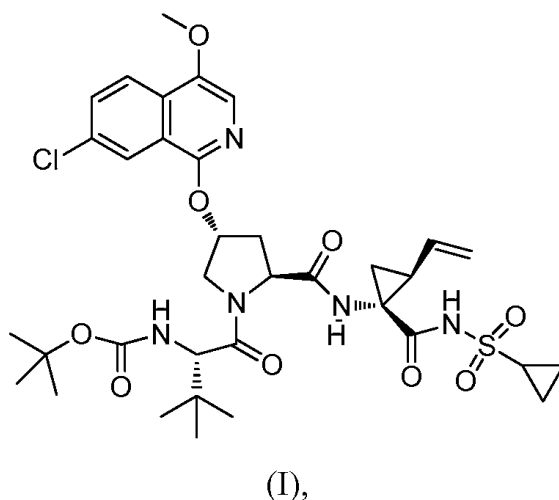
20 que es estable durante al menos seis meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

25 El al menos un ingrediente farmacéutico activo tiene al menos aproximadamente un 98 % de retención de potencia.

La formulación puede tener menos del 10 %; menos del 5 %; menos del 2 %; menos del 1 % o menos del 0,5 % del total de degradantes.

30 La formulación puede comprender al menos un estabilizante en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1,0 % p/p.

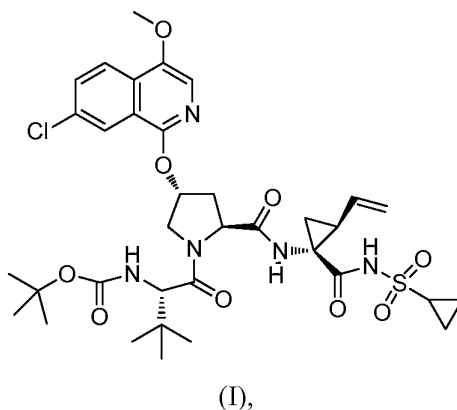
Se describe en lo sucesivo en el presente documento un método para administrar una formulación que comprende administrar por vía oral a un sujeto mamífero que se encuentra o no en ayunas una formulación que comprende el Compuesto (I) que tiene la fórmula:



5 para proporcionar un perfil de concentración plasmática en sangre del Compuesto (I), medida mediante AUC 24 horas después de una dosis inicial de la composición, que es al menos mayor de aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática en sangre total, medida mediante AUC 24 horas después de una dosis inicial de la solución administrada por vía oral que comprende el Compuesto (I).

10 El AUC puede ser al menos mayor de aproximadamente el 60 %; mayor de aproximadamente el 70 %; mayor de aproximadamente el 80 %; mayor de aproximadamente el 90 %; mayor de aproximadamente el 93 % o mayor de aproximadamente el 95 % del AUC 24 horas después de la administración de la solución por vía oral, independientemente de si el sujeto se encuentra o no en ayunas.

15 Se describe en lo sucesivo en el presente documento un método para administrar una formulación que comprende administrar por vía oral a un sujeto mamífero en ayunas la composición que comprende el Compuesto (I) que tiene la fórmula:



20 para proporcionar un perfil de concentración plasmática en sangre después de una dosis inicial de la composición con una Cmax del Compuesto (I) después de una dosis inicial de la composición que es al menos mayor de aproximadamente el 40 %; mayor de aproximadamente el 50 % o mayor de aproximadamente el 60 % de la Cmax de una solución administrada por vía oral que comprende el Compuesto (I).

25 El Tmax puede ser al menos aproximadamente 3 horas.

La formulación puede estar en forma de una cápsula.

La formulación puede estar en forma de una cápsula solubilizada.

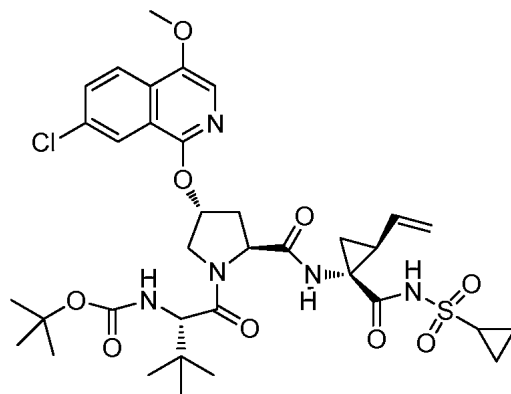
30 Se describe en lo sucesivo en el presente documento un método para administrar una composición de dosificación oral sólida que comprende administrar por vía oral a un sujeto mamífero en ayunas la composición que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo poco soluble, a fin de proporcionar un perfil de concentración plasmática en sangre total, medida mediante AUC 24 horas después de una dosis inicial de la composición que es al menos mayor de aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática en sangre total, medida mediante AUC

24 horas después de una dosis inicial de una solución administrada por vía oral que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo.

El ingrediente farmacéutico activo exhibe un efecto alimentario significativo.

5 El al menos un ingrediente farmacéutico activo puede incluirse en el intervalo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 60 % p/p.

10 Se describe en lo sucesivo en el presente documento un método para administrar una formulación que comprende administrar por vía oral a un sujeto mamífero en ayunas la formulación que comprende el Compuesto (I) que tiene la fórmula:



(I),

15 y tiene una relación entre la ingestión de alimentos y el ayuno menor de al menos aproximadamente 2.

La relación entre la ingestión de alimentos y el ayuno es menor de aproximadamente 1,5; menor de aproximadamente 1,0 o menor de aproximadamente 0,75.

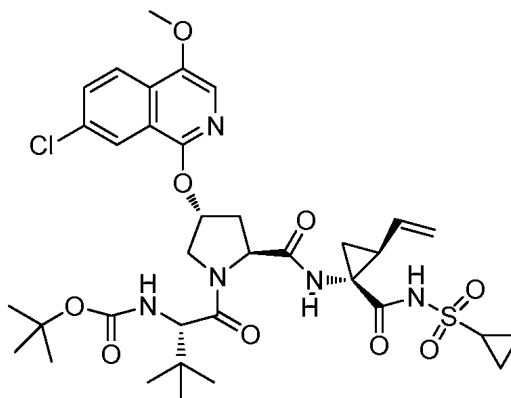
20 La formulación puede estar en forma de una cápsula.

La formulación puede estar en forma de una cápsula solubilizada.

25 En un segundo aspecto de la presente invención, la presente divulgación proporciona la formulación de acuerdo con el primer aspecto para su uso en el tratamiento de una infección por VHC.

Se desvela en lo sucesivo en el presente documento un método para tratar una infección por VHC que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (I)

30

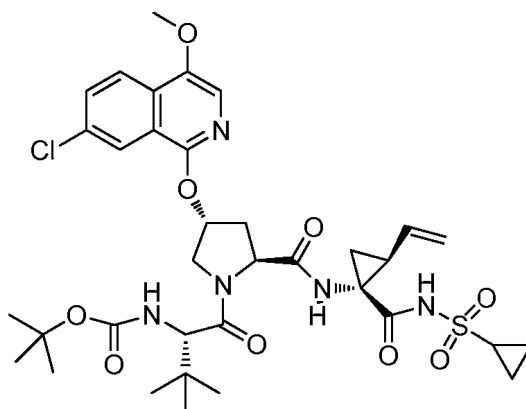


(I),

en donde la dosis total del compuesto de Fórmula (I) administrada al sujeto es de aproximadamente 200 mg al día.

En una primera realización del décimo aspecto el compuesto de Fórmula (I) se administra al sujeto en dosis de 100 mg dos veces al día. En una segunda realización del décimo aspecto el compuesto de Fórmula (I) se administra al sujeto en dosis de 100 mg una vez al día.

- 5 Se desvela en lo sucesivo en el presente documento un método para tratar una infección por VHC que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado que tiene la fórmula (I)

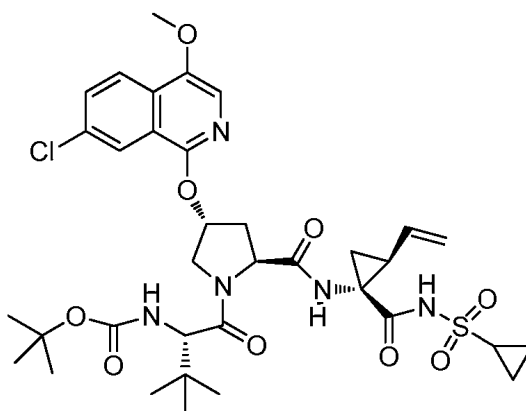


(I),

- 10 en donde la dosis total del compuesto de Fórmula (I) administrada al sujeto es de aproximadamente 150 mg al día.

Se desvela en lo sucesivo en el presente documento un método para tratar una infección por VHC, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado que tiene la fórmula (I)

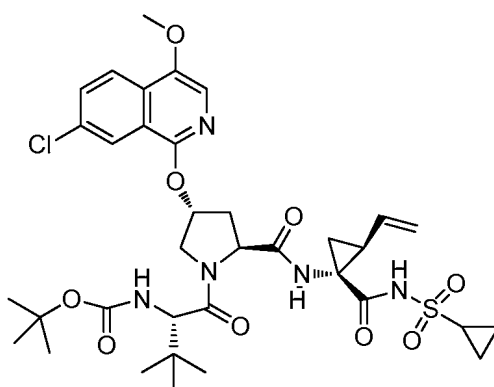
15



(I),

en donde la dosis total del compuesto de fórmula (I) administrada al sujeto es de aproximadamente 100 mg al día.

- 20 Se desvela en lo sucesivo en el presente documento un método para tratar una infección por VHC que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado que tiene la fórmula (I)



(I),

en donde la dosis total del compuesto de fórmula (I) administrada al sujeto es de aproximadamente 50 mg al día.

- 5 Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de las realizaciones desveladas en el presente documento.

Se pueden encontrar aun otros aspectos y realizaciones en la descripción proporcionada en el presente documento.

- 10 La Figura 1 ilustra el efecto alimentario en perros de seis formulaciones diferentes de asunaprevir.
 La Figura 2 ilustra la farmacocinética/biodisponibilidad de formulaciones en cápsula y comprimido de asunaprevir en perros.
 La Figura 3 ilustra la biodisponibilidad de formulaciones en perros en cápsulas de gel blando de asunaprevir con diversas cantidades de polisorbato 80.
 15 La Figura 4 ilustra la biodisponibilidad relativa de formulaciones de asunaprevir en seres humanos que se encuentran o no en ayunas.

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

- 20 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, por ejemplo, una reducción sostenida de la carga vírica. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, en serie o simultánea.

- 25 El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir una enfermedad, un trastorno o una afección en un paciente que puede tener predisposición a la enfermedad, el trastorno y/o la afección, pero que aún no se le ha diagnosticado; (ii) inhibir la enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad, del trastorno o de la afección.

- 30 Las expresiones "ingrediente farmacéutico activo" y "API", como se usan en el presente documento, se refieren a asunaprevir.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "solubilizante" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que puede disolver el API. En la presente divulgación el solubilizante disuelve el API y forma la fase interna de una emulsión de aceite en agua en la que el API se incorpora en la gotita de aceite después de la dilución acuosa.

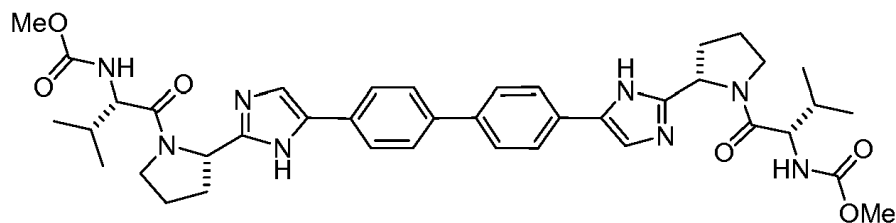
- 40 Como se usa en el presente documento, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que proporciona un tamaño de gotita de emulsión más fino después de la dilución acuosa. Como se usa en el presente documento, el término "estabilizante" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que minimiza las vías oxidativas para la degradación de API.

- 45 Las soluciones de formulación descritas en el presente documento pueden encapsularse como una solución en cápsulas blandas o duras fabricadas a partir de diversos materiales que incluyen gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa, metilcelulosa, almidón y otros materiales. Las cápsulas de dos piezas pueden tener una banda, por ejemplo, con una solución a base de gelatina para cápsulas de gelatina dura, o una solución a base de HPMC para cápsulas de HPMC. Los recubrimientos de las cápsulas de gelatina blanda pueden contener uno o más plastificantes adecuados, tales como glicerina, sorbitol, propilenglicol u otros, para proporcionar propiedades de encapsulación, elasticidad, resistencia mecánica y disolución adecuadas. Además, el recubrimiento de la cápsula de
 50

gelatina dura o blanda puede contener y/o se le pueden imprimir diversos colorantes y/u opacificantes.

Las soluciones de formulación descritas en el presente documento pueden contener uno o más agentes saborizantes (por ejemplo, cereza, baya, menta, vainilla y similares) y/o agentes edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, manitol, fructosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico y similares) para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación.

Se desvela en lo sucesivo en el presente documento una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III)

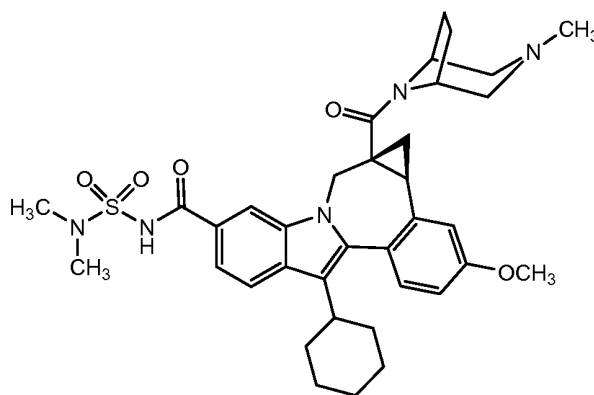


(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado de fórmula (I). La relación del compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al compuesto de fórmula (I) puede estar entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1; está entre aproximadamente 1:2,5 y aproximadamente 2,5:1 o aproximadamente 1:1. El compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al compuesto de fórmula (I) puede ser aproximadamente 1:2,5 o aproximadamente 2,5:1.

La composición comprende el compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formulación del compuesto (I) puede comprender además uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad contra VHC. Al menos uno de los compuestos adicionales puede ser un interferón o una ribavirina. El interferón puede seleccionarse de interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, interferón lambda, interferón lambda pegilado e interferón tau linfoblastoide.

La presente divulgación proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una formulación que comprende una cápsula que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende un compuesto solubilizado de Fórmula (I); y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que eficaz inhibiendo la función de la VHC polimerasa. El compuesto eficaz para inhibir la función de la VHC polimerasa se selecciona de PSI-6130, PF-00868554, ANA-598, IDX-375, IDX-184, INX-189, BI-207127, PSI-7851, PSI-938, PSI-879, VCH-759, VCH-916, VCH-222, BMS-929075, GS-9190, ABT-333 y ABT-072. El compuesto eficaz para inhibir la función de la VHC polimerasa es el compuesto de fórmula (IV)



(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La relación molar del compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al compuesto de fórmula (I), al compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser

aproximadamente 1:20:5 o aproximadamente 1:250:1000.

EJEMPLOS

5 La presente divulgación se describirá a continuación con respecto a ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes incluidos en el alcance de las reivindicaciones. De este modo, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos tienen como finalidad
10 ilustrar ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se considera la descripción más útil y de fácil comprensión de sus procedimientos y aspectos conceptuales. El Ejemplo 1 es ilustrativo de la presente invención y los ejemplos 2-6 no forman parte de la invención pero representan unos antecedentes de la técnica que son útiles para entender la invención.

15 El Asunaprevir puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. N.º 6.995.174, emitida el 7 de febrero de 2006.

El siguiente ejemplo es un procedimiento típico para fabricar diversos aspectos y realizaciones de la presente divulgación usando monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, CAPTEX® 355 y CAPMUL® MCM) con el tensioactivo monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80) y el
20 antioxidante hidroxitolueno butilado:

1. Se transfieren los triglicéridos de cadena media al recipiente por lotes.
2. Se añaden los monoglicéridos/diglicéridos de cadena media y un tensioactivo, tal como monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80), a la solución en la Etapa 1.
3. Se mezcla el lote de la Etapa 2 para obtener una solución homogénea.
- 25 4. Se añade hidroxitolueno butilado a la solución de la Etapa 3 y se mezcla hasta disolverlo.
5. Se añade API a la solución en la Etapa 4 y se mezcla hasta disolverlo.
6. Se encapsula la solución de la Etapa 6 en cápsulas de gelatina blanda o dura.
7. Se secan las cápsulas de gelatina blanda hasta lograr la dureza adecuada o se aplica una banda a las cápsulas de gelatina dura.

30

<i>Ejemplo 1 (Ilustrativo de la presente invención)</i>		
<i>Ingrediente</i>	<i>mg/cápsula</i>	<i>Porcentaje (p/p)</i>
API	100	20
Triglicéridos de cadena media	150	30
Monoglicéridos/diglicéridos de cadena media	150	30
Monooleato de polioxietilensorbitán	99,5	19,9
Hidroxitolueno butilado	0,5	0,1
Total	500	100

El siguiente ejemplo es un procedimiento típico para obtener varios aspectos y realizaciones de la presente descripción mediante el uso de glicéridos polioxietilados (polioxilglicéridos de linoleoilo, por ejemplo, LABRAFIL® 1944CS) con el tensioactivo monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80) y el antioxidante hidroxitolueno
35 butilado:

1. Se transfieren los polioxilglicéridos de oleoilo al recipiente por lotes.
2. Se añade un tensioactivo, tal como monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80), a la solución en la Etapa 1.
3. Se mezcla el lote de la Etapa 2 para obtener una solución homogénea.
- 40 4. Se añade hidroxitolueno butilado a la solución de la Etapa 3 y se mezcla hasta disolverlo.
5. Se añade API a la solución en la Etapa 4 y se mezcla hasta disolverlo.
6. Se encapsula la solución de la Etapa 6 en cápsulas de gelatina blanda o dura.
7. Se secan las cápsulas de gelatina blanda hasta lograr la dureza adecuada o se aplica una banda a las cápsulas de gelatina dura.

45

<i>Ejemplo 2 (no es parte de la invención)</i>		
<i>Ingrediente</i>	<i>mg/cápsula</i>	<i>Porcentaje (p/p)</i>
API	100	20
Polioxilglicéridos de oleoilo	350	70
Monooleato de polioxietilensorbitán	49,5	9,9
Hidroxitolueno butilado	0,5	0,1
Total	500	100

Un ejemplo adicional de una formulación de la presente divulgación en la que se usan monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, C® 355 y CAPMUL® MCM) con el tensioactivo aceite

de ricino hidrogenado polioxilo 35 (por ejemplo, Cremophor® EL) y el antioxidante hidroxitolueno butilado se muestra en el Ejemplo 3:

<i>Ejemplo 3 (no es parte de la invención)</i>		
<i>Ingrediente</i>	<i>mg/cápsula</i>	<i>Porcentaje (p/p)</i>
API	100	20
Triglicéridos de cadena media	150	30
Monoglicéridos/diglicéridos de cadena media	150	30
Aceite de ricino hidrogenado polioxilo 35	99,5	19,9
Hidroxitolueno butilado	0,5	0,1
Total	500	100

- 5 Un ejemplo adicional de una formulación de la presente divulgación en la que se usan triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, CAPTEX® 355) y un éster de propilenglicol de un ácido graso de cadena media, tal como monocaprilato de propilenglicol (por ejemplo, CAPMUL® PG-8 o Capryol® 90) con el tensioactivo monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80) y el antioxidante hidroxitolueno butilado se muestra en el Ejemplo 4:

<i>Ejemplo 4 (no es parte de la invención)</i>		
<i>Ingrediente</i>	<i>mg/cápsula</i>	<i>Porcentaje (p/p)</i>
API	100	20
Triglicéridos de cadena media	200	40
Monocaprilato de propilenglicol	100	20
Monooleato de polioxietilensorbitán	99,5	19,9
Hidroxitolueno butilado	0,5	0,1
Total	500	100

- 10 Un ejemplo adicional de una formulación de la presente descripción en la que se usan triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, CAPTEX® 355) y un éster de propilenglicol de un ácido graso de cadena media, tal como monolaurato de propilenglicol (por ejemplo, CAPMUL® PG-12 o Lauroglycol® 90) con el tensioactivo monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80) y el antioxidante hidroxitolueno butilado se muestra en el
- 15 Ejemplo 5:

<i>Ejemplo 5 (no es parte de la invención)</i>		
<i>Ingrediente</i>	<i>mg/cápsula</i>	<i>Porcentaje (p/p)</i>
API	100	20
Triglicéridos de cadena media	200	40
Monolaurato de propilenglicol	100	20
Monooleato de polioxietilensorbitán	99,5	19,9
Hidroxitolueno butilado	0,5	0,1
Total	500	100

- 20 Un ejemplo adicional de una formulación de la presente descripción en la que se usan glicéridos polioxietilados (polioxilglicéridos de linoleoílo, por ejemplo, LABRAFIL® 2125CS) con el tensioactivo monooleato de polioxietilensorbitán (polisorbato 80) y el antioxidante hidroxitolueno butilado se muestra en el Ejemplo 6:

<i>Ejemplo 6 (no es parte de la invención)</i>		
<i>Ingrediente</i>	<i>mg/cápsula</i>	<i>Porcentaje (p/p)</i>
API	100	20
Polioxilglicéridos de linoleoílo	350	70
Monooleato de polioxietilensorbitán	49,5	9,9
Hidroxitolueno butilado	0,5	0,1
Total	500	100

Ejemplo 7: Estudios in vivo

- 25 La Tabla 1 y la Figura 1 presentan los resultados de un estudio de PK realizado en perros para comparar la PK de cuatro formulaciones desarrolladas, a fin de aumentar la biodisponibilidad oral de asunaprevir y mitigar el efecto alimentario observado en la formulación en comprimidos de granulación seca en seres humanos. Las formulaciones en cápsulas representan tres enfoques solubilizados diferentes en los que el fármaco se solubilizó completamente como una solución en (1) un sistema autoemulsionable de lípidos a base triglicéridos de ácidos grasos de cadena

larga que contenía 20 % p/p de carga farmacológica con LABRAFIL® M1944CS y polisorbato 80, denominado “cápsula LCT”; (2) un sistema autoemulsionable de lípidos a base de triglicéridos de cadena media que contenía 20 % p/p de carga farmacológica con CAPTEX® 355, CAPMUL® MCM y polisorbato 80, denominado “cápsula MCT”; y (3) un sistema no lipídico que contenía un 20 % p/p de carga farmacológica con polietilenglicol 3350 y vitamina E TPGS (es decir, d-α-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato). Las formulaciones (1) a (3) no forman parte de la invención sino que representan antecedentes de la técnica que son útiles para entender la invención.

Cada formulación en cápsulas se administró en una dosis de 400 mg a perros en ayunas tratados previamente con pentagastrina. Además, se evaluó una formulación en comprimidos que contenía 50 % p/p de carga farmacológica con Gelucire® 53/10 y el modificador del pH bicarbonato de sodio. El comprimido se administró en una dosis de 400 mg a perros en ayunas tratados previamente con famotidina para aumentar el pH del tracto GI. La PK de estas 4 formulaciones se comparó con el comprimido de granulación seca administrado en una dosis de 400 mg a perros en ayunas tratados previamente con pentagastrina en un grupo del estudio, y en una dosis de 400 mg a perros que habían ingerido alimentos tratados previamente con pentagastrina en un segundo grupo del estudio. Cada uno de los 4 perros recibió los 6 tratamientos de formulación (un período de una semana de reposo farmacológico antes de la administración de dosis de cada formulación posterior).

Como se muestra en la Tabla 1 y en la Figura 1, los sistemas autoemulsionables de lípidos a base de triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga (cápsula LCT) y de lípidos a base de triglicéridos de cadena media (cápsula MCT) proporcionaron una absorción oral superior de asunaprevir en perros, lo que aumentó la biodisponibilidad oral en ayunas de 3 a 5 veces. Estas formulaciones en cápsulas solubilizadas a base de lípidos LCT y MCT también proporcionaron la reducción más pronunciada del efecto alimentario significativo observado en la formulación en comprimidos de granulación seca clínica como se representa mediante la relación entre el AUC de la formulación administrada en forma de dosis en ayunas y el AUC del comprimido administrado en forma de dosis después de la ingestión de alimentos.

5 10 15 20 25

Tabla 1
Resultados de PK en perros del estudio de evaluación de la formulación

Formulación	Tratamiento previo	Cmax (ng/ml)		Tmax (h)	AUC-24 h (ng·h/ml)		BA (%)		Relación entre ingestión de alimentos y ayuno
		Media	SD	Mediana	Media	SD	Media	SD	
HGC - 70 % LABRAFIL M1944CS : 10 % polisorbato 80 (cápsula LCT)	Pentagastrina y ayuno	43126	13761	2,5	440671	391699	528	470	0,69
HGC - 20 % polisorbato 80 : 30 % CAPTEX 355 : 30 % CAPMUL MCM (cápsula MCT)	Pentagastrina y ayuno	29033	21362	2,5	243511	219862	292	264	1,25
HGC - 40 % PEG 3350 : 40 % TPGS (cápsula PEG/TPGS)	Pentagastrina y ayuno	21180	6122	3	143844	77103	173	92	2,11
Comprimido de granulación seca : Gelucire 53/10:bicarbonato de sodio (pH-Mod./comprimido de lípidos)	Famotidina y ayuno	19542	8756	2,5	131503	94509	158	113	2,31
Comprimido de granulación seca (Comprimido clin. - ayuno)	Pentagastrina y ayuno	14420	8305	4	83385	59101			3,64

Comprimido de granulación seca (Comprimido clin. - después de la ingestión de alimentos)	Pentagastrina e ingestión de alimentos	29924	5570	6	303526	97245	364	117	
--	--	-------	------	---	--------	-------	-----	-----	--

La Tabla 2 y la Figura 2 presentan los resultados acumulativos de diversos estudios realizados en perros para evaluar la PK de diversas formulaciones en cápsulas y comprimidos de asunaprevir, desarrollados a fin de aumentar la biodisponibilidad oral y mitigar el efecto alimentario observado para la formulación en comprimidos de granulación seca en seres humanos. Todos los resultados de PK mostrados se generaron en perros tratados con pentagastrina y en ayunas, que recibieron una dosis de 400 mg de asunaprevir de las diversas formulaciones.

Como puede observarse, se desarrollaron y se evaluaron ocho formulaciones en comprimidos utilizando diversos enfoques, a fin de aumentar la biodisponibilidad de asunaprevir y mitigar el efecto alimentario significativo observado en el comprimido de granulación seca. Estas formulaciones en comprimido no forman parte de la invención sino que representan antecedentes de la técnica que son útiles para entender la invención. En comparación con el comprimido de granulación seca que muestra una biodisponibilidad del 8 % con respecto a la formulación en solución, se observó cierta mejora de PK en los diversos enfoques de comprimidos alternativos; las biodisponibilidades relativas variaron del 9,1 al 46,5 %.

Se evaluaron varias variaciones del sistema autoemulsionable de lípidos a base de triglicéridos de cadena media para optimizar la biodisponibilidad del enfoque de cápsula solubilizada. Las formulaciones de cápsula de gelatina dura (HGC) no forman parte de la invención sino que representan antecedentes de la técnica que son útiles para entender la invención mientras que la formulación de cápsula de gelatina blanda es ilustrativa de la presente invención. Como se muestra en la Tabla 2 y en la Figura 2, una composición de formulación que contenía 20 % p/p de carga farmacológica con 30 % p/p de triglicéridos de cadena media (por ejemplo, CAPTEX® 355), 30 % p/p de mono/diglicéridos de cadena media (por ejemplo, CAPMUL® MCM o Imwitor® 742) y 15-20 % p/p de polisorbato 80 proporcionó la biodisponibilidad más alta de asunaprevir (con respecto a la formulación en solución) a 75-85 %. Además, como se puede observar en la Tabla 2 y en la Figura 3, esta formulación encapsulada, ya sea en una cápsula de gelatina dura o en una cápsula de gelatina blanda, proporcionó resultados de PK comparativamente superiores. Inesperadamente, aunque no hubo una diferencia considerable en la solubilidad del fármaco, la facilidad de autoemulsificación o la distribución del tamaño de gotita de la emulsión después de la dilución acuosa observada con el sistema a base de triglicéridos de cadena media que contenía menos de 15 % p/p de polisorbato 80, los sistemas con 15 % o 20 % de polisorbato 80 proporcionaron las biodisponibilidades relativas más altas, como se muestra en la Tabla 2 y en las Figuras 2 y 3.

TABLA 2

<i>Resultados de PK acumulativos en perros del estudio de la formulación</i>								
Formulación	Tratamiento previo	Cmax (ng/ml)		Tmax (h)	AUC-24 h (ng·h/ml)		BA (%)	
		Media	SD	Mediana	Media	SD	Media	SD
Solución - 50 % PEG 400 : 35 % etanol : 15 % polisorbato 80	Pentagastrina y ayuno	43126	13761	3	504019	265726	100	52,7
HGC - 20 % polisorbato 80 : 30 % CAPTEX 355 : 30 % CAPMUL MCM	Pentagastrina y ayuno	40183	10619	4	395137	173805	78,4	34,5
HGC - 15 % polisorbato 80 : 32.5 % CAPTEX 355 : 32.5 % CAPMUL MCM	Pentagastrina y ayuno	40333	8396	3	378133	136931	75,0	27,2
HGC - 10 % polisorbato 80 : 35 % CAPTEX 355 : 35 % CAPMUL MCM	Pentagastrina y ayuno	24125	8424	3	185419	112587	36,8	22,3
HGC - 5 % polisorbato 80 : 37.5 % CAPTEX 355 : 37.5 % CAPMUL MCM	Pentagastrina y ayuno	20100	11392	3	134178	83467	26,6	16,6
HGC - 5 % polisorbato 80 : 60 % CAPTEX 355 : 15 % CAPMUL MCM	Pentagastrina y ayuno	15366	7695	2	109207	86876	21,7	17,2
HGC - 0 % polisorbato 80 : 40 % CAPTEX 355 : 40 % CAPMUL MCM	Pentagastrina y ayuno	10066	4026	3	58241	25819	11,6	5,1

HGC - 20 % polisorbato 80 : 60 % CAPTEX 355 : 0 % CAPMUL	Pentagastrina y ayuno	26400	4359	4	217742	33535	43,2	6,7
HGC - 20 % polisorbato 80 : 30 % CAPTEX 355 : 30 % Imwitor 742	Pentagastrina y ayuno	41025	4613	3	429537	102361	85,2	20,3
SGC - 19.9 % polisorbato 80 : 30 % CAPTEX :355 30 % CAPMUL MCM : 0.1 % BHT	Pentagastrina y ayuno	42675	15966	3	402129	183224	79,8	36,4
Comprimido de nanoadsorbato - PVP:K12:TPGS:Cabosil	Pentagastrina y ayuno	14367	4477	2	92814	51633	18,4	10,2
Comprimido de granulación húmeda con TPGS/Pluronic	Pentagastrina y ayuno	14382	3776	3	104507	28685	20,7	5,7
Comprimido de granulación húmeda (con Pluronic) (API crist.)	Pentagastrina y ayuno	8945	6744	3	45712	38370	9,1	7,6
Comprimido de granulación húmeda (con Pluronic) (API amorfo.)	Pentagastrina y ayuno	10402	4941	2,5	63446	31814	12,6	6,3
Comprimido de granulación por termofusión (con LABRAFIL 2125CS / 3 % de polisorbato 80)	Pentagastrina y ayuno	17376	3218	3	112885	34533	22,4	6,9
Comprimido de granulación por termofusión (con LABRAFIL 2125CS / 10.5 % de polisorbato 80)	Pentagastrina y ayuno	20298	3551	2,5	162902	62210	32,3	12,3
Comprimido de granulación por termofusión (con CAPMUL MCM)	Pentagastrina y ayuno	10655	2501	3	72608	20277	14,4	4,0
Comprimido de granulación seca (LABRAFIL/polisorbato 80 coprecipitado)	Pentagastrina y ayuno	28844	8503	3	234373	87155	46,5	17,3
Comprimido de granulación seca	Pentagastrina y ayuno	8694	586	2,5	40519	8796	8,0	1,8

La Figura 4 y las Tablas 3 y 4 presentan los resultados de un estudio clínico de biodisponibilidad relativa realizado en seres humanos para evaluar la PK y el efecto de las condiciones en ayunas en comparación con la ingestión de alimentos en la absorción oral de varias formulaciones de asunaprevir. Las formulaciones evaluadas incluyeron (1) un comprimido de 200 mg recubierto con una película, fabricado de una granulación seca que contenía 50 % p/p de carga farmacológica con celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio y recubierto con una película de Opadry®-II (un sistema de recubrimiento no funcional blanco); (2) un comprimido de 200 mg recubierto con una película, fabricado de una granulación húmeda que contenía 50 % p/p de carga farmacológica (API amorfo) con celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, poloxámero 188, vitamina E polietilenglicol succinato y estearato de magnesio, y recubierto con una película de Opadry®-II; (3) un comprimido de 200 mg recubierto con una película, fabricado de una granulación húmeda que contenía 50 % p/p de carga farmacológica (API cristalino) con celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, poloxámero 188, vitamina E polietilenglicol succinato y estearato de magnesio, y recubierto con una película de Opadry®-II; (4) un comprimido de 100 mg no recubierto, fabricado de una granulación seca que contenía celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, polioxiglicéridos linoleílo, polisorbato 80, aluminometasilicato de magnesio, fosfato de calcio dibásico anhidro, estearato de magnesio e hidroxitolueno butilado (BHT); y (5) una cápsula de gelatina blanda de 100 mg que contenía 20 % p/p de carga farmacológica disuelta en una mezcla de triglicéridos de cadena media, monocaprilocaprato de glicerol, polisorbato 80 e hidroxitolueno butilado (BHT). Estas formulaciones no son parte de la invención y representan antecedentes de la técnica que son útiles para entender la invención.

El diseño del estudio incluyó la aleatorización de ocho tratamientos de formulación/estado nutricional (ingestión de alimentos vs. en ayunas) (A, B, C, D, E, F, G y H), y cada uno de los 35 sujetos aleatorizados recibió cinco dosis únicas que consistían en el comprimido de granulación seca de 200 mg de asunaprevir después de la ingestión de alimentos "A" (Referencia) y cuatro tratamientos adicionales de formulación/estado nutricional después de la ingestión de alimentos (comida convencional) o en ayunas, aleatorizados de B-H. Los parámetros de farmacocinética (PK) de dosis única derivaron de los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo. Las

biodisponibilidades relativas que se muestran en la Figura 4 y en las Tablas 3 y 4 se calcularon de los valores AUC (INF) para cada tratamiento en comparación con el valor AUC (INF) de una formulación en solución de asunaprevir (20 mg/ml de asunaprevir en 50 % p/p de PEG 400 / 35 % p/p de etanol / 15 % p/p de polisorbato 80) administrados en dosis de 200 mg en un estudio clínico separado. La biodisponibilidad relativa del comprimido de granulación seca de referencia administrado en dosis de 200 mg en ayunas se calculó en función de los datos de PK también generados en un estudio clínico separado.

Como se muestra en la Figura 3 y en la Tabla 3, la biodisponibilidad de asunaprevir de la cápsula de gelatina blanda en ayunas fue de aproximadamente 3 a 10 veces más alta, en comparación con las formulaciones de comprimidos. Además, como se muestra en la Figura 3 y en la Tabla 4, la biodisponibilidad de la cápsula de gelatina blanda cuando se ingirieron alimentos fue de aproximadamente 1,4 a 2,8 veces más alta, en comparación con las formulaciones de comprimidos. Adicionalmente, los resultados indicaron la atenuación sustancialmente completa del efecto alimentario para la formulación de cápsulas de gelatina blanda, en comparación con el efecto significativo de los alimentos en la biodisponibilidad oral demostrada por las formulaciones de comprimidos. La atenuación sustancialmente completa del efecto alimentario se define como una formulación que tiene una relación entre ingestión de alimentos y ayuno de 1,5 o menos; 1,25 o menor, o 1,0 o menor.

TABLA 3

<i>Resultados del estudio de biodisponibilidad en seres humanos</i>					
Parámetro PK	Tratamiento B: Comprimido de granulación húmeda (API amorfo)	Tratamiento C: Comprimido de granulación húmeda (API cristalino)	Tratamiento E: Comprimido de lípidos	Tratamiento G: Cápsula de gelatina blanda	Solución*
C _{max} -- GM (CV %)	45,7 (160)	40,9 (128)	42 (87)	252 (106)	367 (72)
AUC _{inf} --GM (CV %)	328 (123)	285 (88)	324 (81)	1060 (70)	1087 (63)
AUC _{inf} con respecto a la solución	30 %	26 %	30 %	97 %	
Tratamiento B: Comprimido de granulación húmeda de asunaprevir de 1 x 200 mg con API amorfo (en ayunas) Tratamiento C: Comprimido de granulación húmeda de asunaprevir de 1 x 200 mg con API cristalino (en ayunas) Tratamiento E: Comprimido de lípidos de asunaprevir de 1 x 200 mg (en ayunas) Tratamiento G: Cápsula de gelatina blanda de asunaprevir de 1 x 200 mg (en ayunas) * Solución: (Formulación : 20 mg/ml de asunaprevir en 50 % p/p, PEG 400 /35 % p/p de etanol / 15 % p/p de polisorbato 80					

20

TABLA 4

<i>Resultados del estudio de biodisponibilidad en seres humanos</i>					
Parámetro PK	Tratamiento A: Comprimido de granulación seca	Tratamiento D: Comprimido de granulación húmeda (API cristalino)	Tratamiento F: Comprimido de lípidos	Tratamiento H: Cápsula de gelatina blanda	Solución*
C _{max} -- GM (CV %)	61,8 (97)	51,9 (101)	114 (77)	288 (59)	367 (72)
AUC _{inf} --GM (CV %)	470 (61)	366 (66)	725 (53)	1040 (41)	1087 (63)
AUC _{inf} Con respecto a la solución	43 %	34 %	67 %	96 %	
Tratamiento A: Comprimido de granulación seca de asunaprevir de 1 x 200 mg (después de la ingestión de alimentos) Tratamiento D: Comprimido de granulación húmeda de asunaprevir de 1 x 200 mg con API cristalino (después de la ingestión de alimentos) Tratamiento F: Comprimido de lípidos de Asunaprevir de 1 x 200 mg (después de la ingestión de alimentos) Tratamiento H: Cápsula de gelatina blanda de Asunaprevir de 1 x 200 mg (después de la ingestión de alimentos) * Solución: Datos de PK del estudio clínico separado (Formulación : 20 mg/ml de asunaprevir en 50 % p/p, PEG 400 /35 % p/p de etanol / 15 % p/p de polisorbato 80					

La Tabla 5 muestra la estabilidad química de asunaprevir en la cápsula formulada con distintas cantidades de BHT. Las formulaciones que comprenden BHT son ilustrativas de la presente invención y la última formulación en la Tabla

5 es una formulación de referencia que no forma parte de la invención. Como se muestra a continuación, usar tan solo 0,02 % de BHT proporciona una estabilidad química adecuada con una degradación menor al 2 %, lo que incluye al menos 6 meses en condiciones de estabilidad acelerada, tales como 25 °C/60 % de RH (placa abierta) y 40°C/75 % de RH en distintas botellas de HDPE y envases de tipo blíster.

5

TABLA 5

<i>Efecto del nivel de hidroxitolueno butilado (BHT) en la estabilidad de una solución de formulación</i>							
Formulación	% BHT	6 meses a 50 °C (solución en vial)		6 meses a 40 °C/ 75 % de RH (Cápsula)			
		API Retención de la potencia	% Deg. #1	API Retención de la potencia	% Deg. N.º 1	% Deg. N.º 2	% Deg. N.º 3
20 % API 30 % de triglicéridos de cadena media 30 % de monoglicéridos/diglicéridos de cadena media 19.9 % de polisorbato 80	0,1	103,1 % *	< 0,05*	99,5 %*	< 0,05*	0,15*	0,18*
20 % API 30 % de triglicéridos de cadena media 30 % de monoglicéridos/diglicéridos de cadena media 19.95 % de polisorbato 80	0,05	100,0 %	< 0,05	99,1 %	< 0,05	0,15	0,18
20 % API 30 % de triglicéridos de cadena media 30 % de monoglicéridos/diglicéridos de cadena media 19.98 % de polisorbato 80	0,02	98,7 %	< 0,05	98,4 %	< 0,05	0,15	0,19
20 % API 30 % de triglicéridos de cadena media 30 % de monoglicéridos/diglicéridos de cadena media 19.99 % de polisorbato 80	0,01	73,9 %	14,2	98,7 %	< 0,05	0,14	0,19
20 % API 30 % de triglicéridos de cadena media 30 % de monoglicéridos/diglicéridos de cadena media 20 % de polisorbato 80	0	3,8 %	68,4	86,0 %	15,1	0,75	0,38

* Promedio de 7 formulaciones evaluadas

Estudios de cronogramas de dosis

- 10 Se realizó un estudio de grupos cruzados incompleto de 8 tratamientos y 5 períodos aleatorios, equilibrado para los efectos remanentes de primer orden, en hombres y mujeres sanos de 18 a 49 años y con un IMC de 18-32 kg/m². Cada uno de los sujetos (n=35) recibió dosis de 200 mg de la formulación en comprimidos granulados secos de referencia con alimento convencional y cuatro de los siguientes tratamientos de prueba: las formulaciones 1, 2 y 3 y la cápsula de gel blando se administraron en ayunas, y las formulaciones 2 y 3 y la cápsula de gel blando se administraron con un alimento convencional. Los sujetos tuvieron evaluaciones de seguridad periódicas y fueron controlados para determinar si presentaban efectos adversos (AE). Se recolectaron muestras de sangre para la farmacocinética (PK) durante 72 h después de la dosis. Se derivó la PK no compartimental. Las relaciones medias geométricas (GMR, por sus siglas en inglés) y el 90 % de los intervalos de confianza (CI) se calcularon usando modelos lineales de efecto mixto. Se calcularon las GMR post-hoc y el 90 % de los CI para 100 mg de cápsula de gel blando, usando las exposiciones normalizadas de datos de 200 mg. Las distribuciones del AUC en estado estacionario (AUCss) de la cápsula de gel blando a 100 mg BID se simularon y se evaluaron en el contexto de evaluaciones previas de respuesta a la exposición y seguridad de la exposición.
- 15
- 20

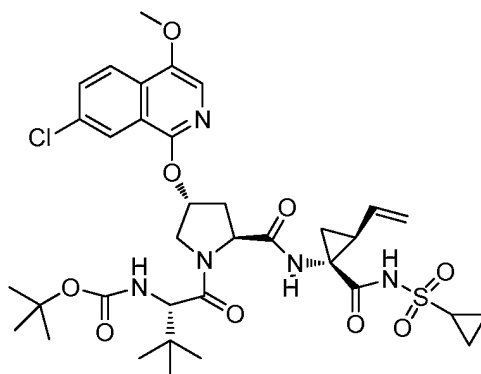
Todos los AE fueron leves/moderados, y ninguna interrupción se debió a los AE. Las formulaciones 1, 2 y 3 tuvieron una biodisponibilidad menor que la referencia, efectos alimentarios inaceptables o ambos. La GMR [90 % de CI] para la cápsula de gel blando en ayunas fue de 2.23 [1.86-2.67] para AUC(0-∞) y de 4.09 [3.08-5.43] para Cmax. Para la cápsula de gel blando con ingestión alimentos, la GMR [90 % de CI] fue de 2,60 [2,17-3,19] para AUC(0-∞), lo que indica un efecto alimentario mínimo (solo +17 %), y de 5,36 [4,03-7,12] para Cmax. Las comparaciones post-hoc de las exposiciones normalizadas de la cápsula de gel blando de 100 mg en ayunas con respecto al comprimido de referencia de 200 mg proporcionaron una GMR [90 % de CI] de 1,11 [0,929-1,34] para AUC(0-∞) y 2,04 [1,54-2,72] para Cmax. Para la cápsula de gel blando de 100 mg después de la ingestión de alimentos, la GMR [90 % de CI] fue de 1,30 [1,09-1,56] para AUC(0-∞) y 2,68 [2,02-3,56] para Cmax. El aumento de los valores de Cmax de ASV con cápsula de gel blando fueron transitorios en ayunas o después de la ingestión de alimentos. Las simulaciones sugirieron una superposición considerable de las AUCss entre las exposiciones de la cápsula de gel blando proyectadas a 100 mg BID y el comprimido después de la ingestión de alimentos a 200 mg BID. El análisis de la seguridad de la exposición indicó que se prevé que la probabilidad del aumento de ALT asociada a ASV sea similar entre la formulación de cápsula de gel blando de 100 mg BID y la formulación en comprimidos de 200 mg. Es poco probable que los valores Cmax de ASV más altos pero transitorios sean clínicamente relevantes, debido a que los eventos de eficacia y de seguridad de ASV parecen correlacionarse mejor con la AUCss.

Será evidente para un experto en la materia que la presente invención no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se pretende que los ejemplos se consideren, en todo sentido, ilustrativos y no restrictivos, y que se haga referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores; por ello, se pretende que todos los cambios que se encuentren dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones estén incluidos en ellas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende:

5 (a) al menos un compuesto de fórmula (I)



(I);

10 (b) al menos un solubilizante que son triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y una combinación de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, en donde el al menos un solubilizante está incluido en el intervalo del 10 al 80 % p/p;

(c) al menos un tensioactivo que es monooleato de polioxietilensorbitán; donde el al menos un tensioactivo está incluido en el intervalo del 15 al 40 % p/p; y

15 (d) al menos un estabilizante que es hidroxitolueno butilado.

2. La formulación de la reivindicación 1 en la que el al menos un ingrediente farmacéutico activo está incluido en el intervalo del 1 al 40 % p/p.

20 3. La formulación de la reivindicación 1 en la que el al menos un estabilizante está incluido en el intervalo del 0,05 al 0,2 % p/p.

4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C.

25 5. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la formulación comprende una cápsula y la dosis total del compuesto de fórmula (I) administrada al sujeto es 200 mg al día.

6. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en la que el compuesto de fórmula (I) se administra al sujeto en dosis de 100 mg dos veces al día.

30 7. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la formulación comprende una cápsula y la dosis total del compuesto de fórmula (I) administrada al sujeto es de 150 mg al día, 100 mg al día o 50 mg al día.

Formulaciones de mitigación de efecto de alimento

Dosis 400 mg, en ayunas, perros penta tratados, excepto pHlípido-famo

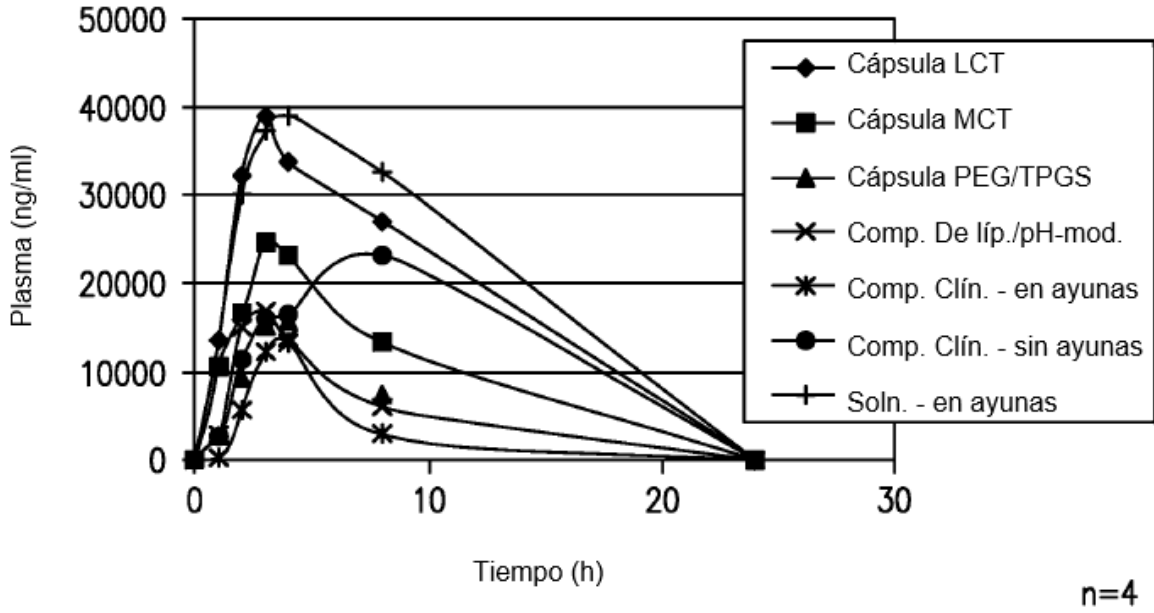


FIG. 1

Formas de dosificación sólidas orales – PK Perro

Dosis 400 mg, perros en ayunas

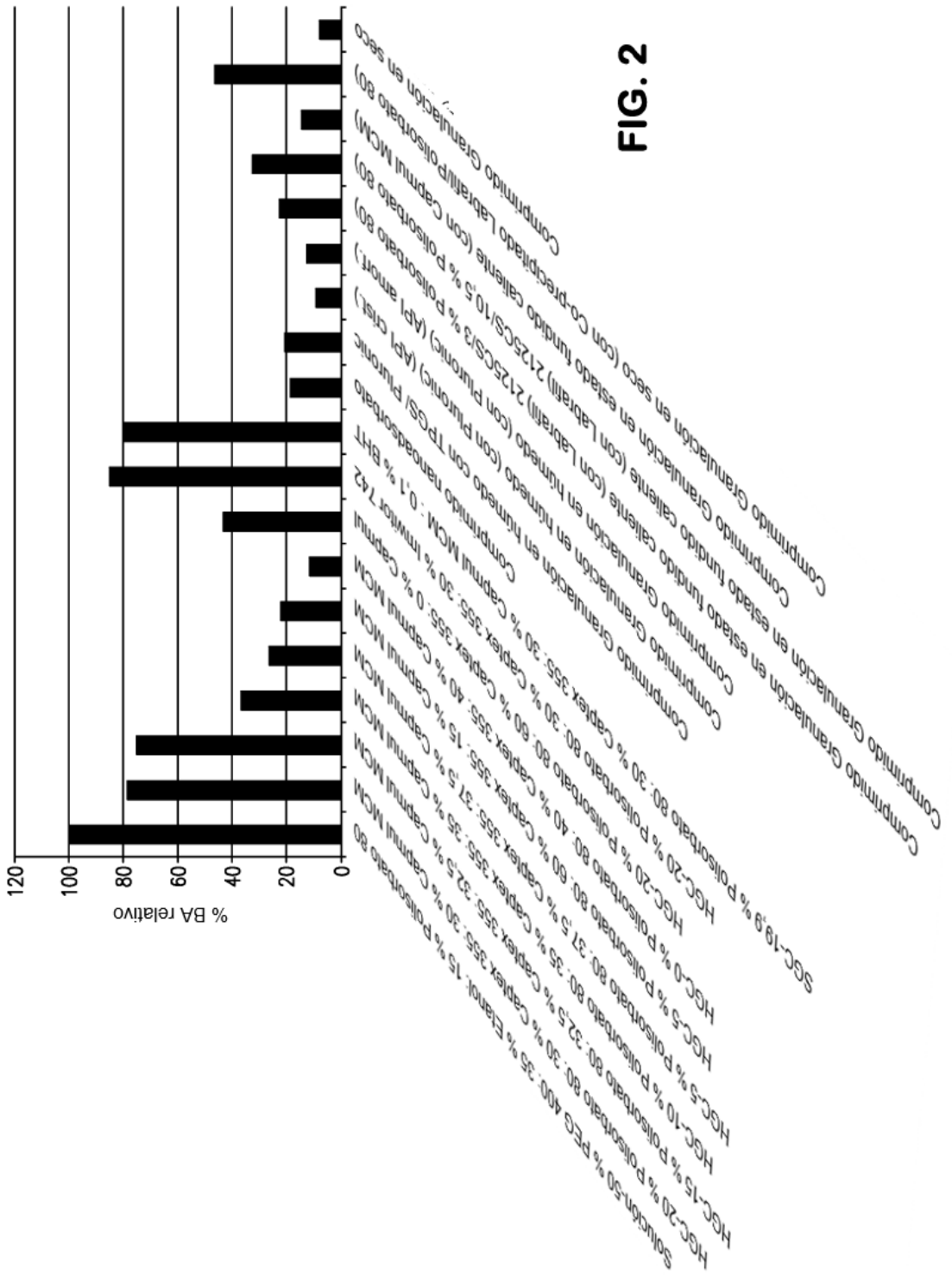


FIG. 2

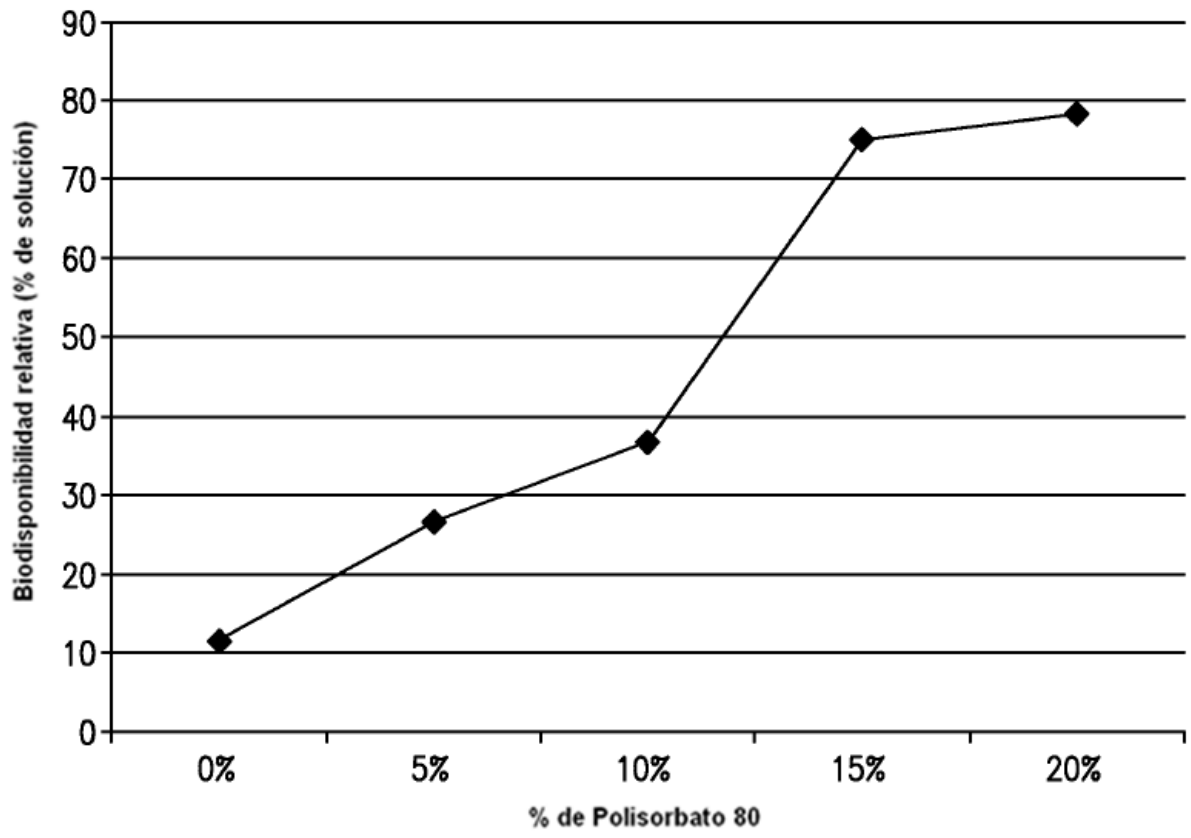


FIG. 3

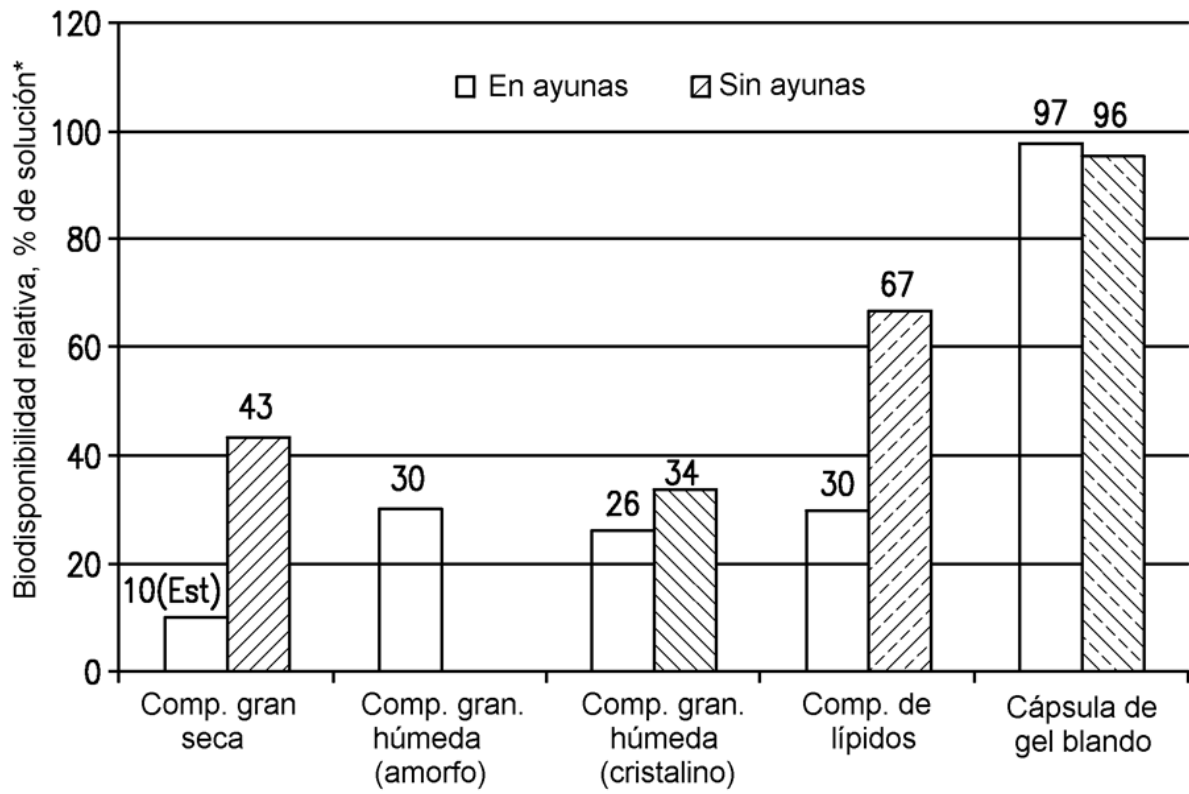


FIG. 4