(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 699 183**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/08 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2010 PCT/IN2010/000299**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11141921**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2010 E 10851335 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2568810**

(54) Título: **Composiciones de darunavir**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2019

(73) Titular/es:

HETERO RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
Plot No. B-80 & 81, A.P.I.E., Balanagar
Hyderabad 500 018, Telangana, IN

(72) Inventor/es:

PARTHASARASHI REDDY, BANDI;
KHADGAPATHI, PODILI y
KAMALAKAR REDDY, GOLI

(74) Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

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

ES 2 699 183 T3

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

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIONES DE DARUNAVIR

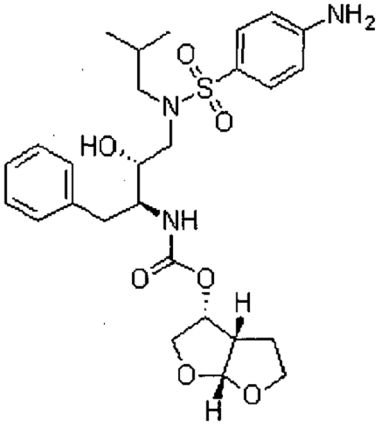
Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de darunavir en forma amorfa.

Estado de la técnica anterior

Darunavir, también conocido como TMC-114 y UIC-94017, es un inhibidor de la proteasa HIV-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol codificadas por el VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras.

El nombre químico de darunavir es [(3R,3aS,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-hexahidrofuro[5,4-b]furan-3-il]N-[(2S,3R)-4-[(4-aminofenil)sulfonil-(2-metilpropil)amino]-3-hidroxi-1-fenilbutan-2-il]carbamato. Su fórmula empírica es $C_{27}H_{37}N_3O_7S$, y su peso molecular es 547.66. Darunavir presenta la siguiente fórmula estructural.



Darunavir se comercializa en los Estados Unidos, Europa y Canadá en forma de comprimidos que contienen etanolato de darunavir bajo nombre comercial de PREZISTA®.

La síntesis de darunavir y su uso en el tratamiento de la infección por el VIH se describen en las patentes US5843946, US6248775 y US6335460.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende darunavir en forma amorfa con un tamaño de partícula d90 de aproximadamente 150 µm a aproximadamente 250 µm .

Objeto de la invención

El principal objeto de la invención es el proporcionar una composición farmacéutica oral que comprende darunavir en forma amorfa con un tamaño de partícula d90 de aproximadamente 150 µm a aproximadamente 250 µm.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende darunavir en forma amorfa con un tamaño de partícula d90 de aproximadamente 150 µm a aproximadamente 250 µm.

Preferiblemente, el tamaño de partícula d90 de darunavir se encuentra en el rango de 175 a 225 µm.

Más preferiblemente, el tamaño de partícula d90 de darunavir se encuentra en el rango de 190 a 200 µm.

Preferiblemente, la composición farmacéutica oral es una forma farmacéutica sólida oral.

La forma farmacéutica sólida se encuentra en forma de comprimido.

La composición en forma de comprimido opcionalmente está recubierta con película.

La composición farmacéutica oral de darunavir en forma amorfa se puede preparar mediante compresión directa, granulación húmeda o compactación con rodillo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica oral de darunavir amorfo puede prepararse por compresión directa.

La composición farmacéutica oral de la presente invención puede contener uno o más excipientes adicionales. Estos excipientes pueden seleccionarse entre diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

Preferiblemente, el diluyente se selecciona entre lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, Prosolv, estearato de magnesio, y sus mezclas. Más preferiblemente, el diluyente es Prosolv.

Los aglutinantes preferidos se seleccionan entre L-hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y almidón pregelatinizado.

Preferiblemente, el desintegrante se selecciona entre croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato de sodio y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

El desintegrante más preferido se selecciona entre hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y crospovidona.

Preferiblemente, el lubricante se selecciona entre fumarato estearil de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo y dióxido de silicio coloidal.

Más preferiblemente, el lubricante se selecciona entre estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio y dióxido de silicio coloidal.

Preferiblemente, la composición farmacéutica oral comprende darunavir amorfo, prosolv, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

El procedimiento de granulación húmeda incluye la granulación húmeda del darunavir amorfo junto con el excipiente(s), lubricación y a continuación compresión.

El procedimiento de compactación incluye la compactación de darunavir amorfo con el excipiente(s), lubricación y a continuación compresión.

El procedimiento de compresión directa incluye la mezcla de darunavir amorfo con el excipiente(s), lubricación y a continuación compresión.

La composición en forma de comprimido opcionalmente se recubre con película con opadry II naranja.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el objetivo de ilustrar adicionalmente la invención y no pretenden limitar su alcance.

Ejemplo 1:

Ingredientes	**Cantidad/Unidad (mg)**
Darunavir amorfo*	600.00
Prosolv	583.75
Crospovidona	37.50
Agua purificada	c.s.
Dióxido de silicio coloidal	25.00
Estearato de magnesio	3.75
Recubrimiento con película	
Opadry II naranja	25.00
Peso total del comprimido	1275.00
*Distribución por tamaños de partícula de darunavir amorfo: d_{10}-11 µm; d_{50}-50 µm d_{90}-195 µm	

El procedimiento de preparación incluye las etapas siguientes:

i). Mezcla de darunavir amorfo, prosolv, crospovidona, con secado si es necesario
ii). Lubricado con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
iii) Compresión de la mezcla lubricada de la etapa (ii) en forma de comprimidos.
iv). Recubrimiento de los comprimidos con opadry.

Ejemplo 2:

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Darunavir amorfo*	600.00
Prosolv	596.25
Crospovidona	25.00
Agua purificada	c.s.
Dióxido de silicio coloidal	25.00
Estearato de magnesio	3.75
Recubrimiento con película	
Opadry II naranja	25.00
Peso total comprimido	1275.00
*Distribución por tamaños de partícula de darunavir amorfo: d_{10}-15 µm; d_{50}-60 µm d_{90}-210 µm	

El procedimiento de preparación incluye las etapas siguientes:

i). Granulación de darunavir amorfo, prosolv, crospovidona con un disolvente apropiado.
ii). Lubricado con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
iii). Compresión de la mezcla lubricada de la etapa (ii) en forma de comprimidos.
iv). Recubrimiento de los comprimidos con opadry.

Ejemplo 3:

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Darunavir amorfo*	600.00
Prosolv	608.75
Crospovidona	25.00
Agua purificada	c.s.
Dióxido de silicio coloidal	12.50
Estearato de magnesio	3.75
Recubrimiento con película	
Opadry II naranja	25.00
Peso total comprimido	1275.00
*Distribución por tamaños de partícula de darunavir amorfo: d_{10}-17 µm; d_{50}-65 µm d_{90}-213 µm	

El procedimiento de preparación incluye las etapas siguientes:

i). Compactado de darunavir amorfo, prosolv, crospovidona con un disolvente apropiado.
ii). Lubricado con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
iii). Compresión de la mezcla lubricada de la etapa (ii) en forma de comprimidos.
iv). Recubrimiento de los comprimidos con opadry.

Ejemplo 4:

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Darunavir amorfo*	600.00
Celulosa microcristalina	571.75
Crospovidona	37.50
Agua purificada	c.s.
Dióxido de silicio coloidal	37.00
Estearato de magnesio	3.75
Recubrimiento con película	
Opadry II naranja	25.00
Peso total comprimido	1275.00
*Distribución por tamaños de partícula de darunavir amorfo: d_{10}-8 µm; d_{50}-45 µm d_{90}-182 µm	

El procedimiento de preparación incluye las etapas siguientes:

i). Mezcla de darunavir amorfo, celulosa microcristalina, crospovidona y secado si es necesario
ii). Lubricado con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
iii). Compresión de la mezcla lubricada de la etapa (ii) en forma de comprimidos.
iv). Recubrimiento de los comprimidos con opadry.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral en forma de comprimidos que comprende darunavir con un tamaño de partícula d90 entre aproximadamente 150 µm y 250 µm, donde el darunavir se encuentra en forma amorfa.

2. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el tamaño de partícula d90 se encuentra en el rango de 150 a 225 µm.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el comprimido está recubierto con película.

4. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición puede contener uno o más excipientes adicionales.

5. La composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 4, los excipientes se seleccionan entre diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

6. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el diluyente se selecciona entre lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, Prosolv, estearato de magnesio, y sus mezclas.

7. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el diluyente es Prosolv.

8. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el aglutinante se selecciona entre L-hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y almidón pregelatinizado.

9. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el desintegrante se selecciona entre croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

10. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el desintegrante se selecciona entre hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y crospovidona.

11. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 5, donde el lubricante es seleccionado de fumarato estearil de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo y dióxido de silicio coloidal.

12. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el lubricante se selecciona entre estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, y dióxido de silicio coloidal.

13. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde los comprimidos de darunavir comprenden darunavir en forma amorfa, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, y prosolv.

14. Composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde los comprimidos se preparan por compresión directa.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5843946 A
- US 6248775 B
- US 6335460 B