

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 568**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2013 PCT/RU2013/000817**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14104929**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2013 E 13867546 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2939665**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones por VIH**

30 Prioridad:

29.12.2012 RU 2012158141

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

04.11.2019

73 Titular/es:

**AKTSIONERNOE OBSHCHESTVO
 "FARMASYNTEZ" (50.0%)
 ul. Krasnogvardeiskaya 23, Of. 3
 g. Irkutsk 664007, RU y
 PUNIYA, VIKRAM SINGKH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PUNIYA, VIKRAM SINGKH;
 BATYUNIN, GENNADY ANDREEVICH y
 MALYKH, NATALYA YURIEVNA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 568 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

Composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones por VIH

Campo técnico de la invención

- 5 La invención se refiere al campo de la industria química y farmacéutica, específicamente a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de infección por VIH, que contiene al menos un inhibidor de la proteasa de VIH como principio activo, así como excipientes farmacéuticamente aceptables con una proporción de componente cuantitativa específica.

Técnica anterior

- 10 Según los datos de UN, el número de personas VIH positivas es de 34,2 millones. No hay un único país que no haya estado afectado por esta verdaderamente epidemia global.

En la Federación Rusa la situación epidemiológica para la infección por VIH permanece difícil, la propagación del virus de la inmunodeficiencia humana entre la población continúa, y crece la cantidad acumulativa de individuos infectados y enfermos.

- 15 Según los datos de "Rospotrebnadzor" ("El Servicio Federal de Supervisión para la Protección del Consumidor y el Bienestar Humano"), hay 617.018 personas que actualmente viven con VIH en la Federación Rusa.

Durante diez meses de 2012, hubo 62.865 nuevos casos de infección por VIH, que es el 12,5 % más en comparación con el último año. Los casos de VIH se informan en todos los sujetos de la Federación Rusa (página oficial de "Rospotrebnadzor" http://rospotrebznadzor.ru/bytag2/-/asset_publisher/01Cv/content).

- 20 Los inhibidores de la proteasa de VIH (IP) son agonistas centrales activos de la proteasa de VIH, los cuales deberían dividir la poliproteína Gag-pol del virus en proteínas funcionales separadas. Como resultado de la acción del inhibidor, la proteasa no puede realizar su función, y se crean nuevas partículas virales, incapaces de infectar nuevas células. El IP con frecuencia tiene efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal (GI). Con la administración a largo plazo, son posibles la lipodosis de diversos grados, así como la lipodistrofia.

- 25 Entre los inhibidores de la proteasa de VIH están nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, atazanavir, ritonavir, lopinavir, palinavir, fosamprenavir.

- 30 Es bien conocido que la mayoría de los inhibidores de la proteasa de VIH son sustancias de baja solubilidad en agua. Esto puede conducir a complicaciones técnicas durante la preparación de formas farmacéuticas acabadas basadas en estas sustancias. Además, es muy difícil seleccionar tal composición de excipiente que no condujera a un empeoramiento de las propiedades farmacocinéticas de la forma farmacéutica acabada y, por tanto, a una disminución de su biodisponibilidad.

En el nivel técnico, hay comprimidos revestidos con película Kaletra® (Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg) fabricados por Abbott GmbH y Co.KG, Alemania, que está descrito en el documento de patente EA011924 y que se selecciona como el prototipo por los autores de dicha invención.

- 35 Tal como se describe en el documento de patente EA011924, los autores trataron de incrementar la biodisponibilidad de la forma farmacéutica sólida de lopinavir+ritonavir. Este problema se resolvió a través de la adición de una cantidad relativamente grande de polímeros solubles en agua (de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 85 % p/p) y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 % p/p relativo al peso de la forma farmacéutica acabada).

El uso de cantidades relativamente grandes de excipientes de alto coste incrementa el coste neto del fármaco.

- 40 Además, una desventaja importante de lopinavir/ritonavir es su capacidad de causar no solamente problemas gastrointestinales (diarrea, náusea), sino también una dislipoproteinemia rápida - incluso más significativa que con otros IP. Como otros IP, lopinavir/ritonavir conduce a síndrome de lipodistrofia; su tasa de incidencia es del 15 % después de 5 años, según los datos de un estudio a largo plazo. Además, cuando se prescribe este fármaco es importante considerar múltiples interacciones del fármaco. En combinación con efavirenz y nevirapina, y posiblemente amprenavir, se debería incrementar su dosis. Según los últimos datos, lopinavir/ritonavir se debería prescribir para ser administrado una vez al día (800/200 mg), aunque en este caso, causa diarrea con más frecuencia.

- 50 Por tanto, hay una actual necesidad de nuevas formas farmacéuticas acabadas antivirales, las cuales inhiben la actividad de la proteasa de VIH y tienen propiedades farmacocinéticas y tecnológicas mejoradas, así como biodisponibilidad incrementada y, por consiguiente, eficacia terapéutica mejorada.

Los autores de dicha invención fijan el siguiente objetivo técnico: desarrollo de formas farmacéuticas nuevas y más eficaces (en comparación con el prototipo) del fármaco (inhibidor de la proteasa de VIH) con las siguientes propiedades: 1) la forma farmacéutica debe tener propiedades tecnológicas mejoradas (durabilidad, plasticidad, tiempo de desintegración, etc.), así como alta estabilidad; 2) la forma farmacéutica debe tener cinéticas de disolución mejoradas y biodisponibilidad incrementada (en comparación con el prototipo).

El resultado técnico alcanzable de la invención reivindicada encuentra los objetivos fijados y amplía la diversidad de fármacos domésticos de alta calidad disponibles para el tratamiento de la infección por VIH; tiene cinéticas de disolución mejoradas y disponibilidad biológica incrementada, en comparación con el prototipo. Además, las formas farmacéuticas producidas tienen propiedades tecnológicas mejoradas y alta estabilidad de vida útil. Los resultados técnicos alcanzables no son obvios y no podrían haber sido previstos por un especialista basándose en el nivel de la tecnología moderna.

Descripción detallada de la invención

El objetivo fijado se consigue por el hecho de que los inventores de las variaciones de la composición farmacéutica desarrollada de dicha invención para su uso en el tratamiento de la infección por VIH que incluyen al menos un inhibidor de la proteasa de VIH y excipientes farmacéuticamente aceptables con una proporción de componente cuantitativa específica.

Basado en los ensayos experimentales, los autores de dicha invención fueron capaces de bajar significativamente el contenido del polímero soluble en agua en la composición farmacéutica. Tras eso se descubrió inesperadamente que las cinéticas de disolución y la disponibilidad biológica de la composición farmacéutica reivindicada ha mejorado significativamente en comparación al fármaco de prototipo. Por tanto, la composición farmacéutica de la invención descrita disminuye el tiempo hasta que se consigue el efecto terapéutico y se produce a través de la selección con cuidado de la composición cualitativa y la proporción cuantitativa de los excipientes.

Los autores de dicha invención actualmente no han sido capaces de entender completamente la razón detrás de la mejora de las propiedades farmacocinéticas y el incremento de la biodisponibilidad después de la disminución del contenido de polímeros solubles en agua en la forma farmacéutica acabada.

Los autores no excluyen el posible efecto que los polímeros solubles en agua y los tensioactivos y sus interacciones tienen sobre las mejoras descritas.

Tras crear varias variaciones de la composición farmacéutica reivindicada, se descubrió que el resultado técnico informado se consigue, si en una de estas variaciones (además, variación 1 de la composición farmacéutica) la composición farmacéutica reivindicada contiene de 0,4 a 49 % p/p (en relación con el 100 % p/p de la forma farmacéutica sólida total) de polímeros solubles en agua, y si también contiene de 0,39 a 28 % p/p de al menos un polímero insoluble en agua (de la forma farmacéutica acabada total). Basándose en los ensayos experimentales llevados a cabo se descubrió que con otro contenido de polímeros solubles e insolubles en agua la forma farmacéutica acabada producida tiene diferentes propiedades (disminuidas en comparación con el prototipo).

Además, los autores han descubierto que el resultado técnico de la invención reivindicada también se consigue, si la composición en otra variación (además, variación 2 de la composición farmacéutica) de dicha invención contiene al menos uno de los polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables en la cantidad del 0,39 al 28 % p/p de la forma farmacéutica acabada total, tensioactivos, rellenos hasta el 100 % de la forma farmacéutica acabada total, dado que los polímeros solubles en agua no están presentes.

Como resultado del desarrollo experimental de las formas farmacéuticas acabadas posibles se descubrió que los principios activos, los cuales pueden comprender la composición farmacéutica reivindicada, pueden incluir nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, ritonavir, lopinavir, palinavir, fosamprenavir o sus combinaciones con otro, también se conocen en el campo y se usan para tratar la infección por VIH.

La cantidad eficaz del principio activo inhibidor de la proteasa de VIH en la forma farmacéutica está entre 5 mg y 1.500 mg.

La composición farmacéutica antiviral reivindicada también debería contener preferiblemente al menos una sustancia antiviral adicional (inhibidor de la proteasa de VIH) para el logro de la acción sinérgica. Los inhibidores de la proteasa de VIH, los cuales podrían comprender la composición farmacéutica según dicha invención, pueden incluir nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, ritonavir, lopinavir, palinavir o fosamprenavir.

Junto con el principio activo, la composición farmacéutica también puede contener excipientes regulares que son aceptables en el proceso de la producción del fármaco, tales como aglutinantes, rellenos, conservantes, agentes controladores del flujo, suavizantes, agentes humectantes, agentes dispersantes, emulsionantes, disolvente, antioxidantes y/o propulsores, portadores de fármaco. Sucker et al.: "Pharmazeutische Technologie", Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una o más de las siguientes sustancias como rellenos: azúcares y sus derivados (lactosa, lactosa modificada, sacarosa, glucosa, manitol, manitol modificado, fructosa), polisacáridos (celulosa y sus derivados, almidón, almidón modificado), dextrina, dextrosa, dextrato, maltodextrina, sales de calcio, (fosfatos, carbonatos, cloruros), sales y derivados de magnesio (óxido, carbonato, estearato), crosopovidona, copovidona, ciclodextrinas, ácido algínico y sus sales, sacarina y sus sales, sales de sodio (cloruro, citrato, fumarato, carbonato), aspartamo, ácido láctico y sus sales, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido tartárico, dióxido de silicio coloidal, ciclamato, ácido benzoico y sus sales, parabenos y sus sales.

5

La composición farmacéutica preferiblemente debería contener de 0,3 a 56 % p/p de los rellenos anteriormente mencionados (en relación con el 100 % p/p de la forma farmacéutica sólida total).

10

Los polímeros solubles en agua que son aceptables para su uso en la composición farmacéutica de dicha invención pueden incluir, pero no se limitan a, las siguientes sustancias: homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo; óxidos de polialquilenos de alto peso molecular, tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; poliacrilatos y polimetacrilatos, tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/2-(dimetilamino)etilmetacrilato, poli(hidroxialquil acrilatos), poli(hidroxialquil metacrilatos); poli(acrilamidas); polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico; alcohol polivinílico; oligo- y polisacáridos, tales como carragenanos; ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etil celulosa, hidroxialquil

15

20

celulosa, en particular hidroxipropilcelulosa, succinatos de celulosa, en particular succinato de hidroxipropilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilcelulosa.

Polímeros insolubles en agua que se pueden usar en dicha invención pueden incluir, pero no se limitan a, las siguientes sustancias: celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, éteres de celulosa (éteres de alquil celulosa, tales como etil celulosa, etil metilcelulosa, etil propil celulosa, isopropil celulosa, butil celulosa, etc.; araquil éteres de celulosa, tales como bencil celulosa; cianoalquil éteres de celulosa, tales como cianoetil celulosa, etc.), ésteres de celulosa (éteres de celulosa y ácidos orgánicos, tales como acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, etc.), copolímeros de ácido metacrílico y ácido acrílico, etc.

25

30

La composición farmacéutica debería contener preferiblemente de 0,4 a 49 % p/p de polímeros solubles en agua anteriormente mencionados, al menos un polímero insoluble en agua en la cantidad del 0,39 al 28 % p/p de la forma farmacéutica acabada total, tensioactivos, rellenos hasta el 100 % p/p de la forma farmacéutica acabada.

En una de las variaciones de dicha invención, la composición farmacéutica contiene entre 0,4 y 20 % p/p de polímeros solubles en agua anteriormente mencionados (en relación con el 100 % p/p de la forma farmacéutica sólida total).

35

Los tensioactivos que son aceptables para su uso en la composición farmacéutica de dicha invención pueden incluir, pero no se limita a, las siguientes sustancias: polisorbato 80 (es decir, Tween-80 polisorbato), macrogol 6000 (polietilenglicol 6000).

La composición farmacéutica debería contener preferiblemente entre 0,3 y 1,0 % p/p de tensioactivos (en relación con el 100 % p/p de la forma farmacéutica sólida total).

40

En una de las variaciones de dicha invención, la composición farmacéutica contiene entre 0,3 y 0,9 % p/p de tensioactivos (en relación con el 100 % p/p de la forma farmacéutica sólida total).

En una de las variaciones de dicha invención, la composición farmacéutica preferiblemente contiene al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable en la cantidad del 0,39 al 28 % p/p de la forma farmacéutica acabada total, tensioactivos, rellenos hasta el 100 % p/p de la forma farmacéutica acabada total.

45

La proporción preferida de los polímeros insolubles en agua y tensioactivos en la composición farmacéutica reivindicada debería estar entre 39 y 93,3.

Preferiblemente, el fármaco se puede formular como polvos, comprimidos, comprimidos combinados, cápsulas, grageas, gránulos revestidos con película, supositorios, polvos para suspensiones. Las formas farmacéuticas se pueden formular en el modo tradicional ("Pharmaceuticheskaya technologya. Technologya lekarstvennyh form", 2ª edición, Moscú, 2006).

50

La composición farmacéutica de la invención se puede administrar oralmente. La dosis depende de la edad del paciente, el estado de salud, y el peso.

La dosis recomendada del fármaco lopinavir/ritonavir combinado para pacientes no tratados anteriormente con antirretrovirales es de 400/100 mg dos veces al día o 800/200 mg una vez al día.

La dosis recomendada del fármaco lopinavir/ritonavir combinado para pacientes tratados anteriormente es de 400/100 mg dos veces al día. La administración una vez al día para tales pacientes no está recomendada.

La dosis eficaz de un principio activo del inhibidor de la proteasa de VIH nelfinavir en la forma farmacéutica es de 750 mg.

- 5 La dosis eficaz de un principio activo del inhibidor de la proteasa de VIH darunavir en la forma farmacéutica es de 300 mg.

La dosis eficaz de un principio activo del inhibidor de la proteasa de VIH saquinavir en la forma farmacéutica es de 500 mg.

- 10 La dosis eficaz de un principio activo del inhibidor de la proteasa de VIH indinavir en la forma farmacéutica es de 400 mg.

La dosis eficaz de un principio activo del inhibidor de la proteasa de VIH tipranavir en la forma farmacéutica es de 500 mg.

La dosis eficaz de un principio activo del inhibidor de la proteasa de VIH fosamprenavir en la forma farmacéutica es de 1400 mg.

- 15 Los siguientes ejemplos demuestran (sin limitar el alcance de la reivindicación) las variaciones más preferibles de la realización de la invención; también confirman la posibilidad de obtener la composición farmacéutica reivindicada y el logro de los resultados técnicos indicados.

El método de administración consiste en administrar una dosis terapéutica de la forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica, la cual contiene al menos un inhibidor de la proteasa de VIH en la cantidad terapéutica, seleccionado del grupo de nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, ritonavir, lopinavir, palinavir, o fosamprenavir y excipientes farmacéuticamente aceptables; entre los excipientes farmacéuticamente aceptables debería haber al menos un polímero soluble en agua en la cantidad del 0,4 al 49 % p/p de la forma farmacéutica acabada total, al menos un polímero insoluble en agua en la cantidad del 0,39 al 28 % p/p de la forma farmacéutica acabada total, tensioactivos, rellenos hasta el 100 % p/p de la forma farmacéutica acabada total.

- 20 En una de las variaciones, el método de administración consiste en administrar una dosis terapéutica de la forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica, la cual comprende al menos un inhibidor de la proteasa de VIH en una cantidad terapéutica, seleccionado del grupo de nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, ritonavir, lopinavir, palinavir, o fosamprenavir y excipientes farmacéuticamente aceptables; entre los excipientes farmacéuticamente aceptables debería haber al menos un polímero insoluble en agua en la cantidad del 0,39 al 28 % p/p de la forma farmacéutica acabada total, tensioactivos, rellenos hasta el 100 % p/p de la forma farmacéutica acabada total.

Los siguientes ejemplos demuestran (sin limitar el alcance de la reivindicación) las variaciones más preferibles de la realización de la invención; también confirman la posibilidad de obtener la composición farmacéutica reivindicada y el logro de los resultados técnicos indicados.

35 Ejemplo 1

Descripción de la tecnología de producción para comprimidos revestidos con película

- 40 Se micronizan por separado principios activos farmacéuticos del inhibidor de la proteasa de VIH nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, ritonavir, lopinavir, palinavir, o fosamprenavir en la solución de agua-alcohol de tensioactivos polisorbato 80 y macrogol 6000 durante 10 minutos con posterior disolución de las sustancias en D-sorbitol y carbohidrato de lactosa y granulación. La mezcla se secó de una manera regular, en el lecho fluido bajo la temperatura de 60 °C hasta que se consigue el contenido de humedad de no más del 2,3 %. A continuación, se mezcla y se espolvorea por excipientes en el siguiente orden hasta que se consiga homogeneidad: celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, copovidona (por ejemplo, Kollidon VA 64 Copovidona), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio. A partir de la masa obtenida se forman núcleos de comprimido y se revisten con película soluble en agua.

Ejemplo 2

Descripción de la tecnología de producción para comprimidos revestidos con película de lopinavir 100 mg + ritonavir 25 mg

- 50 Se micronizan por separado principios activos farmacéuticos de lopinavir y ritonavir en solución de agua-alcohol (2:1) de sorbitol y polisorbato con macrogol durante 10 minutos. La suspensión de ritonavir se mezcla con ¼ de lactosa y ¼ de celulosa microcristalina. El granulado obtenido se seca en un secador rápido bajo la temperatura de

ES 2 729 568 T3

5 45 °C hasta que se consigue el contenido de humedad de no más del 2,0 %. El lopinavir micronizado se homogeneiza con $\frac{3}{4}$ de lactosa y celulosa microcristalina, se granula, y se seca rápido bajo la temperatura de 45 °C hasta que se consigue el contenido de humedad de no más del 2,0 a 3,0 %. El granulado secado se gradúa a través de un tamiz vibratorio de malla 30, se mezcla y se espolvorea con hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, dióxido de silicio coloidal, y estearil fumarato de sodio en un mezclador cónico hasta homogéneo. Del granulado en polvo se forman núcleo de comprimidos de 260 mg. A continuación, los comprimidos se revisten con película en un aparato de revestimiento a través de la pulverización de la dispersión acuosa para el revestimiento de película bajo la temperatura de 50 °C hasta que se consigue el peso de comprimido de 267 mg.

10 Según el Ejemplo 2 anteriormente enumerado, se obtuvo una composición farmacéutica, la cual contenía 28 % p/p de polímeros insolubles en agua de la siguiente composición, (todas las proporciones de componente se proporcionan en relación con el 100 % p/p del peso de comprimido total):

Composición del núcleo	Unidades de medición	Peso del comprimido	% p/p
Sustancia de lopinavir	mg	100	37,45
Sustancia de ritonavir	mg	25,0	9,36
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	mg	16,02	6,00
Celulosa microcristalina	mg	58,74	22,00
Lactosa	mg	44,53	16,68
Sorbitol	mg	9,61	3,60
Polisorbato 80	mg	1,30	0,49
Macrogol 6000	mg	1,30	0,49
Dióxido de silicio coloidal	mg	2,0	0,75
Estearil fumarato de sodio	mg	1,50	0,56
Total: núcleo del comprimido	mg	260	97,38
Película acabada: naranja prima adv. (hipromelosa, talco, dióxido de titanio, macrogol 6000, rojo de óxido de hierro, amarillo)	mg	7	2,62
Total: comprimido revestido con película	mg	267	100

Según el Ejemplo 2 anteriormente enumerado, se obtuvo una composición farmacéutica, la cual contenía 0,39 % p/p de polímeros insolubles en agua de la siguientes composiciones, (todas las proporciones de componente se proporcionan en relación con el 100 % del peso de comprimido total):

Composición del núcleo	Unidades de medición	Peso del comprimido	% p/p
Sustancia de lopinavir	mg	100	37,45
Sustancia de ritonavir	mg	25,0	9,36
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	mg	1,04	0,39
Lactosa	mg	112,08	41,98
Dióxido de silicio coloidal	mg	7,00	2,62
Sorbitol	mg	9,61	3,60
Macrogol 6000	mg	1,30	0,49
Estearil fumarato de sodio	mg	2,67	1,00

Polisorbato 80	mg	1,30	0,49
Total: núcleo del comprimido	mg	260	97,38
Película acabada: naranja prima adv. (hipromelosa, talco, dióxido de titanio, macrogol 6000, rojo de óxido de hierro, amarillo)	mg	7	2,62
Total: comprimido revestido con película	mg	267	100

Ejemplo 3

Técnica de investigación de la biodisponibilidad oral

- La investigación de la biodisponibilidad se llevó a cabo en perros machos y hembras que pesaban aproximadamente 10 kg. Durante el transcurso del estudio todos los animales se alimentaron con una dieta equilibrada que contenía 27 % de grasa y se les daba agua ilimitada. A cada perro se dio una dosis oral de 100 µg/kg de histamina (aproximadamente 30 minutos antes de la administración del fármaco de estudio). A cada perro se dio dosis oral que contenía 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir respectivamente (variación 1 y 2 de la composición farmacéutica reivindicada). Después, aproximadamente se dio 10 ml de agua. Se recogieron muestras sanguíneas de cada animal antes de la dosis y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración.
- El plasma y los glóbulos rojos se separaron por centrifugación y se congelaron hasta análisis (-30 °C). Los inhibidores de la proteasa de VIH se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa con detección por UV de onda corta; después de eso, las muestras de plasma se sometieron a extracción de disolvente. Durante el estudio, se calculó el área bajo la curva (ABC) usando el método de regla trapezoidal. Se usaron grupos de 11 a 13 perros para la evaluación de cada forma farmacéutica; los valores proporcionados son el promedio para cada grupo. Los valores dependientes de la dosis de la ABC de fármaco en perros por prototipo eran de 10,22 µg*h/ml/100 mg para ritonavir y 50,2 µg*h/ml/100 mg para lopinavir. Los valores dependientes de la dosis del ABC del fármaco (variación 1 de la composición farmacéutica reivindicada) de acuerdo con dicha invención en perros eran de 30,36 µg*h/ml/100 mg para ritonavir y 66,2 µg*h/ml/100 mg para lopinavir.
- Los valores dependientes de la dosis del ABC del fármaco (variación 2 de la composición farmacéutica) de acuerdo con dicha invención eran de 28,36 µg*h/ml/100 mg para ritonavir y 64,2 µg*h/ml/100 mg para lopinavir.
- Los resultados de este estudio han demostrado que la biodisponibilidad de la composición farmacéutica de acuerdo con dicha invención era mayor en comparación con el fármaco del prototipo.

Ejemplo 4

- Estudio comparativo de las cinéticas de disolución de fármacos "Kalidavir®, comprimidos revestidos con película (Lopinavir 100 mg + Ritonavir 25 mg)", fabricado por la "JSC (Joint-Stock Company) Pharmasynitez", Rusia, y "Kaletra, comprimidos revestidos con película (Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg)", fabricado por Abbott GmbH y Co.KG, Alemania
- Este estudio se llevó a cabo según el GPA (del inglés "General Pharmacopoeia Article"; artículo de farmacopea general) 42-0003-04 "Disolución" en un aparato "mezclador de paletas" con velocidad de rotación de 75 rpm bajo la temperatura de 37±0,5 °C. Medio de disolución - solución de dodecil sulfato de sodio al 1 %. Volumen medio de disolución - 900 ml. Momentos de muestreo: 15 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min. La evaluación cuantitativa del lopinavir y ritonavir liberados se llevó a cabo por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).
- Los perfiles de disolución de Kalidavir y Kaletra se proporcionan en la Figura 1.
- La cantidad promedio de lopinavir liberado en 15 min de Kalidavir (fabricado por la "JSC Pharmasynitez") era del 47,09 % (es decir, menos del 85 %), ritonavir - 107,27 % (más del 85 %), de Kaletra (fabricado por Abbott GmbH) la cantidad de lopinavir liberado era del 27,03 %, ritonavir - 25,81 % (es decir, menos del 85 %).
- Por tanto, los resultados obtenidos muestran que la composición farmacéutica de acuerdo con dicha composición tiene mejores propiedades en comparación con el perfil de liberación del fármaco prototipo, lo cual permite incrementar la biodisponibilidad de la composición farmacéutica reivindicada.

Ejemplo 5

Según la metodología, descrita en el Ejemplo 1, la composición farmacéutica producida en una forma de comprimido revestido con película (lopinavir+ritonavir 200 mg+50 mg, 100 mg+25 mg) tiene los siguientes componentes y proporciones, % p/p (todas las proporciones de componente se dan en relación con el 100 % p/p del peso de comprimido total):

ES 2 729 568 T3

Composición del núcleo	Unidades de medición	Peso del comprimido	Peso del comprimido	% p/p
Sustancia de lopinavir	mg	100	200	37,45
Sustancia de ritonavir	mg	25	50	9,36
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	mg	20	40	7,49
Macrogol 6000	mg	2,5	5	0,94
Lactosa	mg	70	140	26,22
Polisorbato 80	mg	2,5	5	0,94
Copovidona (kollidon BA 64)	mg	5,5	11	2,06
Almidón glicolato de sodio	mg	15	30	5,62
Dióxido de silicio coloidal	mg	7	14	2,62
Croscarmelosa de sodio	mg	10	20	3,74
Estearil fumarato de sodio	mg	2,5	5	0,94
Total: núcleo de comprimido	mg	260	520	100
Película acabada: naranja prima adv. (hipromelosa, talco, dióxido de titanio, macrogol 6000, rojo de óxido de hierro, amarillo)	mg	7	14	2,62
Total: comprimido revestido con película	mg	267	534	100

Ejemplo 6

El fármaco se formula como cápsulas de 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Composición por cápsula: mg (%)					
ritonavir	10(5)	25(12,5)	50(25)	100(50)	121(60,5)
crospovidona	10(5)	10(5)	10(5)	10(5)	10(5)
manitol	20(10)	20(10)	20(10)	20(10)	20(10)
lactosa	150(75)	135(67,5)	110(55)	60(30)	39(19,5)
macrogol 6000	8(4)	8(4)	8(4)	8(4)	8(4)
estearil fumarato de sodio	2(1)	2(1)	2(1)	2(1)	2(1)
Peso de contenidos de cápsula	200(100)	200(100)	200(100)	200(100)	200(100)
Polímeros solubles en agua (croscarmelosa de sodio)	8(4)	8(4)	8(4)	8(4)	8(4)
Polímeros insolubles en agua (crospovidona)	10(5)	10(5)	10(5)	10(5)	10(5)

Los polvos cribados de ritonavir en la cantidad de 50,0 g, crospovidona en la cantidad de 10,0 g, macrogol 6000 en la cantidad de 8,0 g se ponen en un molino de tambor y se micronizan durante 30 minutos. El ritonavir micronizado mezclado junto con macrogol 6000 y crospovidona se granula en un lecho fluido de solución al 20 % de lactosa y manitol. El polvo granulado producido se espolvorea con 2,0 g de estearil fumarato de sodio en un mezclador cónico. A las cápsulas se retira el polvo y se empaquetan en botellas de polímero o bandejas de dosis unilaterales. Se

5

producen 1.000 cápsulas de fármaco con un peso de contenido total de 200,0 g o 0,200 g + 10 %; cada cápsula contiene 0,050 g ± 10 g del principio activo.

Ejemplo 7

Comprimidos revestidos con película de lopinavir+ritonavir 100 mg+25 g

Nombre de la sustancia	Unidades de medición	Peso del comprimido	% p/p
Sustancia de lopinavir	mg	100,000	37,4532
Sustancia de ritonavir	mg	25,000	9,3633
Manitol	mg	4,000	1,4981
Celulosa microcristalina (MCC)	mg	10,000	3,7453
Lactosa	mg	90,600	33,9326
Polisorbato 80	mg	1,540	0,5768
Copovidona	mg	1,068	0,4000
Dióxido de silicio coloidal	mg	25,000	9,3633
Estearil fumarato de sodio	mg	2,792	1,0457
Total: núcleo del comprimido	mg	260,000	97,3783
Total: película acabada	mg	7,0	2,6217
Total: comprimido revestido con película	mg	267,00	93,6330
Polímeros insolubles en agua : MCC	mg	10,0	3,7453
Polímeros solubles en agua: copovidona	mg	1,068	0,4000

5 Ejemplo 8

Estudio comparativo de las cinéticas de disolución de fármacos "Kalidavir®, comprimidos revestidos con película (Lopinavir 100 mg + Ritonavir 25 mg)", fabricado por la "JSC Pharmasynitez", Rusia, y un fármaco prototipo "Kaletra, comprimidos revestidos con película (Lopinavir 200 mg + Ritonavir 50 mg)", fabricado por Abbott GmBH y Co.KG, Alemania

10 Se usó el aparato de pruebas de disolución de "Erweka" Series ZT 300 para determinar el tiempo de disolución del comprimido.

El tiempo de disolución para comprimidos que contenían 0,39 % p/p de polímeros insolubles en agua (las propiedades cualitativas y cuantitativas corresponden a las propiedades, descritas en el Ejemplo 1) era de 15 min.

15 El tiempo de disolución para comprimidos que contenían 28 % p/p de polímeros insolubles en agua (las propiedades cualitativas y cuantitativas corresponden a las propiedades, descritas en el Ejemplo 1) era de 10 min.

El tiempo de disolución de los comprimidos prototipos era de 25 min.

Por tanto, los resultados obtenidos muestran que la composición farmacéutica de acuerdo con dicha invención tiene mejores propiedades de disolución en comparación con el prototipo.

Ejemplo 9

20 Estudio de la influencia del contenido de polímeros solubles e insolubles en agua sobre la biodisponibilidad

Se seleccionaron ratas macho no endogámicas hasta 300 a 350 g para el estudio *in vivo* de la biodisponibilidad oral. Las ratas se mantuvieron en condiciones parecidas a vivero con régimen de luz natural y se alimentaron con una dieta animal de laboratorio convencional (GOST P50258-92) en cumplimiento con la recomendación internacional de la "Convención Europea para la Protección de Animales Vertebrados usados para Fines Experimentales y Otros Científicos" (1997), así como buenas prácticas de laboratorio de estudios preclínicos en la Federación Rusa. Cada

25 rata se preparó mediante implantación de catéter quirúrgico permanente en la vena cava superior. Las ratas se dividieron en 6 grupos de 9. Al grupo I se dio una dosis oral de la composición que contenía lo siguiente de

ES 2 729 568 T3

polímeros solubles en agua en la cantidad del 0,4 % p/p y polímeros insolubles en agua en la cantidad del 0,39 % p/p:

Composición del núcleo	mg	% p/p
Sustancia de lopinavir	100	37,45
Sustancia de ritonavir	25	9,36
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	1,04	0,39
Copovidona	1,068	0,40
Lactosa	112,08	41,98
Dióxido de silicio coloidal	7	2,62
Carbitol	8,542	3,2
Macrogol 6000	1,3	0,49
Estearil fumarato de sodio	2,67	1
Polisorbato 80 (tween 80)	1,3	0,49
Peso del núcleo del comprimido	260	97,38
Peso de película acabada	7	2,62
Peso de comprimido revestido con película	267	100

Polímeros insolubles en agua 0,39 % p/p (1,04 mg), polímeros solubles en agua 0,4 % p/p (1,068 mg).

5 Al grupo II se dio una dosis oral de la composición que contenía lo siguiente de polímeros solubles en agua en la cantidad del 49 % y polímeros insolubles en agua en la cantidad del 28 % p/p:

Composición del núcleo	mg	% p/p
Sustancia de ritonavir	6,55	5,00
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	6,55	5,00
Celulosa microcristalina	30,13	23,00
Povidona	64,19	49,00
Sorbitol	1,00	0,76
Dióxido de silicio coloidal	2,00	1,53
Lactosa	15,3	11,68
Macrogol 6000 (polietilenglicol)	0,495	0,38
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,495	0,38
Estearil fumarato de sodio	0,79	0,60
Total: Peso del núcleo del comprimido	127,5	97,33
Película acabada		
Peso de película	3,5	2,67
Peso del comprimido revestido con película	131	100

Polímeros solubles en agua (povidona) - 49 % p/p.

Polímeros insolubles en agua (hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina) - 28 % p/p.

ES 2 729 568 T3

Al grupo III de ratas se dio una dosis oral de la composición que contenía 0,39 % p/p de polímeros insolubles en agua (la composición farmacéutica corresponde a la composición, descrita en el Ejemplo 2).

Al grupo IV de ratas se dio una dosis oral de la composición que contenía 28 % p/p de los siguientes polímeros insolubles en agua:

Composición del núcleo	mg	% p/p
Sustancia de lopinavir	100	37,45
Sustancia de ritonavir	25	9,36
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	16,02	6,00
Celulosa microcristalina	58,74	22,00
Lactosa	44,53	16,68
Sorbitol	9,61	3,60
Polisorbato 80 (tween 80)	1,30	0,49
Macrogol 6000	1,30	0,49
Dióxido de silicio coloidal	2,00	0,75
Estearil fumarato de sodio	1,50	0,56
Total: Peso del núcleo del comprimido	260	97,38
Película acabada		
Peso de película	7,00	2,62
Peso del comprimido revestido con película	267	100

5 Polímeros insolubles en agua (hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina) - 28 % p/p.

Al grupo IV de ratas se dio una dosis oral de la composición que contenía 0,4 % p/p de polímeros solubles en agua y 3,75 % p/p de polímeros insolubles en agua. La composición farmacéutica corresponde a la composición, descrita en el Ejemplo 7.

10 Se usaron comprimidos de Kaletra® como comparador, se dieron oralmente al grupo IV (grupo control) y tenían la siguiente composición (g):

Principios activos:

Lopinavir - 100 mg, ritonavir - 25 mg;

Excipientes:

15 Copovidona K 28 - 426,9 mg; laurato de sorbitán - 41,95 mg; dióxido de silicio coloidal - 6,0 mg; segunda capa: estearil fumarato de sodio - 6,15 mg; dióxido de silicio coloidal - 4,0 mg; revestimiento de película: Opadry® II pink 85 F 14399 - 15,0 mg, alcohol polivinílico - 40, 00 %, dióxido de titanio - 24, 85 %, talco - 14,80 %, macrogol 3350 - 20,20 %, rojo de óxido de hierro E172 - 0,15 %.

Los fármacos comparadores se dieron una vez en una dosis que normalmente corresponde a 1/5 de una dosis recomendada para los seres humanos.

20 Las muestras en sangre consecutivas de 0,25 ml se recogieron por el catéter permanente en 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración de fármaco. Estas muestras se analizaron usando un ensayo por HPLC para los compuestos ensayados. Cada una de las tres concentraciones de composición se trazaron como función del tiempo después de la administración oral, y se integró el ABC (área bajo la curva de la concentración de plasma como función del tiempo) usando el método trapezoidal para el cálculo de la biodisponibilidad absoluta, reflejado en la Tabla 1.

25

Tabla 1

Grupo de estudio de rata	Biodisponibilidad oral absoluta media (%)
I	86
II	96
III	79
IV	85
V	88
VI (grupo control)	75

5 Por tanto, los resultados de los estudios llevados a cabo inesperadamente han demostrado que la composición farmacéutica que contenía 0,4 % p/p de polímeros solubles en agua y 0,39 % p/p de polímeros insolubles en agua permitía un incremento del 11 % de la biodisponibilidad absoluta en comparación con el prototipo. La composición farmacéutica que contenía 49 % p/p de polímeros solubles en agua y 28 % p/p de polímeros insolubles en agua permitía un incremento del 21 % de la disponibilidad absoluta en comparación con el prototipo. Para la composición farmacéutica que contenía 0,39 % p/p de polímeros insolubles en agua, la biodisponibilidad absoluta era similar a la composición prototipo, pero era 4 % mayor. Para la composición farmacéutica que contenía 28 % p/p de polímeros insolubles en agua, la biodisponibilidad absoluta era 10 % mayor y tenía un valor del 85 %.

10 Los autores de dicha invención inesperadamente han descubierto que el contenido de polímeros solubles e insolubles en agua dentro de las composiciones reivindicadas tiene un efecto sobre tales propiedades tecnológicas como resistencia y ductilidad de la forma farmacéutica. Los resultados de los estudios llevados a cabo han demostrado que las formas farmacéuticas acabadas (comprimidos) que contenían polímeros solubles en agua en la cantidad entre el 0,4 y el 49 % p/p, así como polímeros insolubles en agua en la cantidad entre el 0,3 y el 28 % p/p son más fuertes en comparación con el prototipo. Además, los comprimidos de acuerdo con dicha invención también tienen mayor ductilidad debido al uso de polímeros de alta ductilidad, que conduce a pérdidas más pequeñas durante la formación de comprimido, incrementa la velocidad de formación de comprimido, y proporciona deglución más fácil de los comprimidos.

15 La resistencia mecánica de los comprimidos se midió por la friabilidad de comprimido. La evolución de la friabilidad de comprimido se llevó a cabo sobre un aparato de ensayo de friabilidad de Algilent. La resistencia del comprimido prototipo por friabilidad era del 98 %. La resistencia de los comprimidos que contenían 0,4 % de polímeros solubles en agua y 0,39 % de polímeros insolubles en agua era del 99,4 %. La resistencia de los comprimidos que contenían 49 % de polímeros solubles en agua y 28 % de polímeros insolubles en agua era del 99,8 %. La resistencia de los comprimidos que contenían 0,39 % de polímeros insolubles en agua era del 99 %. La resistencia de los comprimidos que contenían 28 % de polímeros solubles en agua era del 99,2 %.

20 Por tanto, la invención reivindicada permite obtener composición farmacéutica nueva y más eficaz (en comparación con el prototipo) con propiedades tecnológicas mejoradas (resistencia, ductilidad, capacidad de desintegración), así como cinéticas de disolución mejoradas y biodisponibilidad incrementada (en comparación con el prototipo).

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de infección por VIH en forma farmacéutica sólida, la cual contiene al menos un inhibidor de la proteasa de VIH en la cantidad terapéuticamente eficaz seleccionado del grupo de nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, indinavir, atazanavir, ritonavir, lopinavir, palinavir, y fosamprenavir; y excipientes farmacéuticamente aceptables; caracterizada por que la composición comprende al menos un polímero soluble en agua en la cantidad del 0,4 al 49 % p/p de la forma farmacéutica total y al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable en la cantidad del 0,39 al 28 % p/p de la forma farmacéutica acabada total como excipiente farmacéuticamente aceptable, así como tensioactivos y rellenos hasta el 100 % de la forma farmacéutica acabada total.
- 5
2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende copovidona como polímero soluble en agua.
- 10
3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende almidón glicolato de sodio como polímero soluble en agua.
- 15
4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende croscarmelosa de sodio y/o homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas y/o óxido de polietileno y/o óxido de polipropileno y/o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno y/o poliacrilatos y/o polimetacrilatos y/o poliacrilamidas y/o polímeros de acetato de vinilo y/o alcohol polivinílico y/o carragenanos y/o ésteres de celulosa y/o éteres de celulosa y/o succinatos de celulosa como polímeros solubles en agua.
- 20
5. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende hidroxipropilcelulosa de baja sustitución como polímero insoluble en agua.
- 25
6. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende hidroxipropilcelulosa como polímero insoluble en agua.
- 30
7. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende celulosa microcristalina como polímero insoluble en agua.
8. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición comprende 0,3 a 1,0 % p/p de tensioactivos.
9. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende polisorbato 80 como tensioactivo.
10. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición comprende macrogol 6000 como tensioactivo.
11. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición comprende 0,3 a 56 % p/p de rellenos.
- 35
12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en donde la composición comprende lactosa y/o lactosa modificada y/o sacarosa y/o glucosa y/o manitol y/o manitol modificado y/o sorbitol y/o fructosa y/o celulosa y/o derivados de celulosa y/o almidón y/o almidón modificado y/o dextrina y/o dextrosa y/o dextrato y/o maltodextrina y/o sales de calcio y/o sales de magnesio y/o crospovidona y/o copovidonas y/o ciclodextrinas y/o ácido algínico y sus sales y/o sacarina y/o sus sales, y/o sales de sodio y/o aspartamo y/o ácido láctico y sus sales y/o ácido succínico y/o ácido ascórbico y/o ácido tartárico y/o dióxido de silicio coloidal y/o ciclamato y/o ácido benzoico y/o sales de ácido benzoico y/o parabenos y/o sales de parabenos como rellenos.
- 40

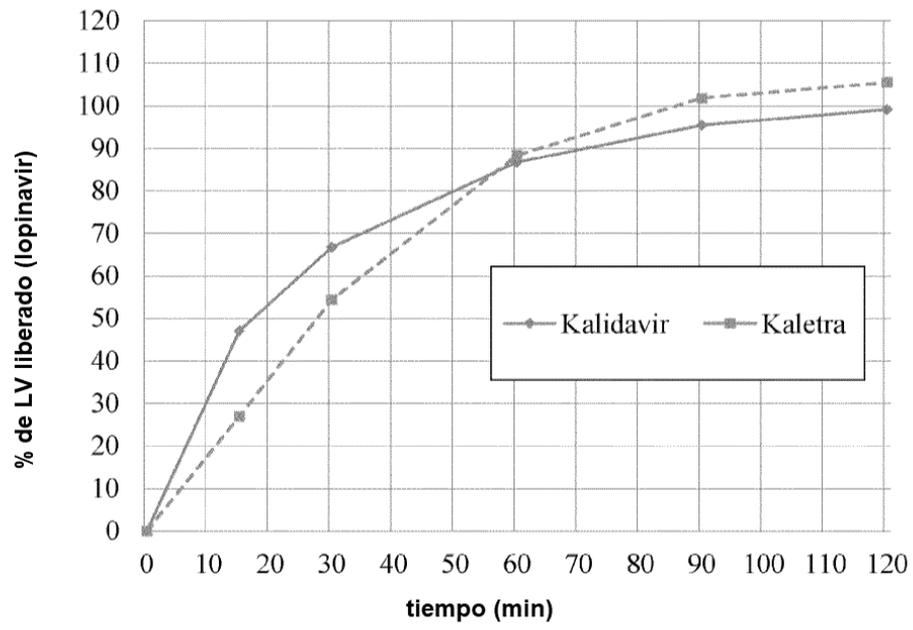


Fig. 1