

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 878**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2017 PCT/IB2017/054592**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.02.2018 WO18029565**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2017 E 17838880 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2023 EP 3496719**

54 Título: **Una composición antirretroviral multiclasa**

30 Prioridad:

08.08.2016 IN 201641026996

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2023

73 Titular/es:

**HETERO LABS LIMITED (100.0%)
Plot No: 22-110 IDA, Jeedimetla
Hyderabad Telangana 500055, IN**

72 Inventor/es:

**BANDI, PARTHASARATHI REDDY;
PODILE, KHADGAPATHI;
TIWARI, SUNIL, DEVIPRASAD;
NELLURI, RAMARAO y
VAMSI KIRAN, ATLURI**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 952 878 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

Una composición antirretroviral multiclase

5 **Prioridad**

Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la de solicitud de patente india número IN 201641026996, presentada el 8 de agosto de 2016.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición antirretroviral. En particular, la presente invención se refiere a una composición de comprimido que comprende una combinación de fármacos multiclase, en particular darunavir, dolutegravir y cobicistat y un proceso para prepararla.

15

Antecedentes de la invención

El VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. En los primeros años, el VIH era desconocido, temido, intratable y, a menudo, mortal. Sin embargo, en las últimas tres décadas hemos avanzado mucho en nuestra comprensión del VIH, de donde vino, cómo evolucionó, y lo más importante, cómo tratarlo y prevenirlo.

20

El VIH ataca y destruye las células CD4 del sistema inmunitario que combaten las infecciones. La pérdida de células CD4 dificulta que el cuerpo combata las infecciones. Los medicamentos contra el VIH evitan que el VIH se multiplique (haciendo copias de sí mismo), lo que reduce la cantidad de VIH en el cuerpo. Tener menos VIH en el cuerpo le da al sistema inmunitario la oportunidad de recuperarse.

25

Los medicamentos antirretrovirales actualmente disponibles incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la integrasa o inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI), inhibidores de fusión, Inhibidores de entrada: antagonista del correceptor CCR5, inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa de VIH y similares de los mismos.

30

La terapia antirretroviral (ART) es el uso de medicamentos contra el VIH para tratar la infección por VIH. La ART consiste en tomar una combinación de medicamentos contra el VIH (llamada régimen contra el VIH) todos los días. La ART se recomienda para todas las personas con VIH. La ART no puede curar el VIH, pero ayuda a las personas con VIH a vivir más tiempo, vidas más saludables.

35

Las combinaciones de antirretrovirales crean múltiples obstáculos a la replicación del VIH para mantener bajo el número de descendientes y reducir la posibilidad de una mutación superior. Si surge una mutación que transmita resistencia a uno de los fármacos que se están tomando, los otros fármacos continúan suprimiendo la reproducción de esa mutación. Las politerapias aumentan en gran medida la facilidad con la que se pueden tomar, lo que a su vez aumenta la constancia con la que se toma el medicamento y, por tanto, su eficacia a largo plazo. Debido a la complejidad de seleccionar y seguir un régimen y el potencial de efectos secundarios, es importante tomar medicamentos regularmente para prevenir la resistencia vírica.

40

Los fármacos NRTI de uso común tienen numerosas toxicidades en parte debido al hecho de que son análogos de los nucleótidos de origen natural e interfieren en la actividad de numerosas funciones celulares. La mayoría de los regímenes actuales de terapia antirretroviral altamente activa (HAART) incluyen una combinación de tres o más agentes antirretrovirales, en común consiste en tres fármacos a saber, 2 NRTI un PI/ NNRTI/ INSTI (por ejemplo: combinación de 2 NRTI (Abacavir + Lamivudina) y 1 INSTI (dolutegravir) es una forma de dosificación aprobada).

45

La necesidad de mantener los niveles plasmáticos por encima de un nivel mínimo y las propiedades farmacocinéticas de los fármacos contra el VIH, se necesita una administración frecuente de dosis relativamente altas. La cantidad de fármacos contra el VIH y la cantidad usada en la forma de dosificación plantean un problema común denominado "carga de pastillas". Una gran carga de pastillas es indeseable, lo que da como resultado el incumplimiento por parte del paciente debido a que la mayoría de los pacientes no toman la dosis completa y, por tanto, no cumplen con el régimen de dosificación prescrito. Los problemas asociados con una carga de pastillas elevada se multiplican cuando se administra una combinación de diversos agentes antirretrovirales junto con antirretrovirales de refuerzo (por ejemplo: cobicistat) para mejorar la farmacocinética.

50

Una limitación de la mayoría de los regímenes que carecen de NRTI ha sido la mayor carga de pastillas discutida anteriormente que la mayoría de los otros regímenes estándar. Sin embargo, las aprobaciones de dolutegravir y la coformulación de darunavir/cobicistat, ambos con actividades antivirales bien establecidas, puede permitir un régimen que carece de NRTI eficaz. Un cambio a la combinación de darunavir, dolutegravir y cobicistat en personas infectadas por el VIH con supresión virológica tiene el potencial de evitar la toxicidad asociada con los NRTI mientras se mantiene la supresión virológica.

55

60

65

Todavía existe la necesidad de nuevas combinaciones de fármacos antirretrovirales. Por consiguiente, los inventores de la presente invención habían desarrollado composiciones que comprenden un inhibidor de la proteasa (darunavir), un inhibidor de la integrasa (dolutegravir) y un inhibidor de CYP3A (cobicistat) que tiene un tamaño relativamente
5 pequeño que contribuye a la comodidad de la ingesta y, por tanto, ayuda a superar el problema asociado con la gran carga de pastillas y también las combinaciones multiclasa ayudan a combatir los problemas asociados con la resistencia vírica.

El etanolato de darunavir es un inhibidor de la proteasa, descrito químicamente como (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-
10 b]furan-3-il éster monoetanolato del ácido [(1S,2R)-3-[[4-aminofenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1(fenilmetil)propil]-carbámico.

El etanolato de darunavir está disponible en el mercado en EE. UU., como equivalentes a comprimidos base de 75 mg, 150 mg, 600 mg y 800 mg y equivalentes a 100 mg base/ml de suspensión oral con el nombre comercial
15 PREZISTA®.

El cobicistat es un inhibidor de CYP3A, descrito químicamente como [(2R,5R)-5-[[2S)-2[(metil[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4 -il]metil]carbamoil)amino]-4-(morfolin-4-il)butanoil]amino]-1,6-difenilhexan-2-il] de 1,3-tiazol-5-ilmetilo.

20 El cobicistat está disponible en el mercado en EE. UU. en comprimidos de 150 mg con el nombre comercial TYBOST®

La combinación de etanolato de darunavir y cobicistat está disponible en el mercado estadounidense como equivalente a base de 800 mg/150 mg con el nombre comercial PREZCOBIX®.

25 Las patentes estadounidenses N.º 5.843.946 y 7.700.645 divulgan darunavir y sus solvatos.

La publicación PCT N.º 2009/013356 cedida a Tibotec divulga composiciones de comprimido que comprenden darunavir.

30 La patente estadounidense N.º 8.148.374 cedida a Gilead divulga la sustancia cobicistat.

La publicación PCT N.º 2009/135179 cedida a Gilead divulga una composición que comprende cobicistat y un proceso para prepararla.

35 La publicación PCT N.º 2013/004818 cedida a Janssen divulga composiciones que comprenden darunavir y cobicistat.

El documento US 2016/067255A1 de Gilead Sciences, Inc, se refiere a métodos de tratamiento y prevención del VIH mediante la administración de la combinación de tenofovir alafenamida con dolutegravir. Menciona que esta combinación se puede combinar además con uno, dos o tres agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de una
40 lista que incluye prácticamente cualquier agente terapéutico conocido para el tratamiento del VIH.

El documento US 2014/142070 A1 divulga una composición que comprende darunavir y cobicistat. Divulga composiciones que contienen una dosis alta de darunavir (800 mg) y 150 mg de cobicistat para mejorar el cumplimiento.

45

El dolutegravir sódico es un inhibidor de la integrasa, descrito químicamente como (4R,12aS)-9-[[2,4-difluorofenil]metil]carbamoil]-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H -pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olato de sodio.

50 El dolutegravir sódico está disponible en el mercado en los EE. UU. como equivalentes a comprimidos base de 10 mg, 25 mg y 50 mg con el nombre comercial TIVICAY®.

La patente estadounidense N.º 8.129.385 cedida a ViiV Healthcare divulga la sustancia dolutegravir.

55 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica antirretroviral. En particular, la presente invención se refiere a composiciones orales sólidas, que comprenden una combinación de fármacos multiclasa, particularmente, darunavir, dolutegravir y cobicistat y un proceso para prepararlas.

60

La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende darunavir, dolutegravir
65 y cobicistat con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la composición está en forma de un comprimido monolítico, que comprende a) una porción intragranular que comprende una combinación de darunavir y

dolutegravir y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y b) una porción extragranular que comprende cobicistat y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y en donde el peso total del comprimido oscila entre 1600 mg y 1750 mg.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de granulación húmeda para la preparación de un comprimido farmacéutico de acuerdo con el primer aspecto de la invención que comprende las siguientes etapas (a) se preparan gránulos de darunavir mediante granulación húmeda (b) se preparan gránulos de dolutegravir mediante granulación húmeda (c) los gránulos de la etapa (a) y la etapa (b) se mezclan durante un tiempo especificado (d) la mixtura de gránulos obtenida en la etapa (c) se mezcla con cobicistat extragranular y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (e) la mezcla de la etapa (d) se comprime en comprimidos y (e) finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (d) se recubren con una película.

Un aspecto adicional de la presente invención es la composición farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto de la invención para usar en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente que lo necesite.

15

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición oral sólida que comprende una combinación de productos multiclase, particularmente, darunavir, dolutegravir y cobicistat y un proceso para fabricarla.

20

El término "agente activo" como se usa en el presente documento de acuerdo con la presente invención se refiere a "darunavir", "dolutegravir" y "cobicistat".

- 25 El término "darunavir" como se usa en el presente documento de acuerdo con la presente invención incluye darunavir en forma de base libre o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferentemente, etanolato de darunavir.

- 30 El término "dolutegravir" como se usa en el presente documento de acuerdo con la presente invención incluye dolutegravir en forma de base libre o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferentemente, dolutegravir sódico.

El término "cobicistat" como se usa en el presente documento de acuerdo con la presente invención incluye cobicistat en forma de base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferentemente, base de cobicistat.

- 35 Como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos y/o etapas del tipo descrito en el presente documento y/o que resultarán evidentes para los expertos en la materia tras leer la presente divulgación y así sucesivamente.

40

El término "excipiente" significa un componente farmacológicamente inactivo tal como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un deslizante, un lubricante, etc., de un producto farmacéutico. Los excipientes que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica generalmente son seguros, no tóxicos y son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. La referencia a un excipiente incluye tanto uno como más de un dicho excipiente.

45

El término "composición" o "composición farmacéutica" o "composición oral sólida" o "forma de dosificación" como se usan en el presente documento incluyen formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, microgránulos y similares destinados a la administración oral.

50

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención están en forma de comprimidos monolíticos.

El término "monolítico", como se usa en cualquier parte en la presente invención, significa una composición de comprimido de una sola capa que comprende darunavir, dolutegravir, cobicistat y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55

El término "multiclase", como se usa en cualquier parte en la presente invención, significa fármacos antirretrovirales que pertenecen a diversas categorías descritas en términos de vía o mecanismo de acción del fármaco. Preferentemente, los compuestos multiclase de acuerdo con la presente invención pertenecen a los inhibidores de la proteasa (por ejemplo: Darunavir), inhibidores de la integrasa (por ejemplo: Dolutegravir) e inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo; Cobicistat).

60

El primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende darunavir, dolutegravir y cobicistat con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición está en forma de un comprimido monolítico, que comprende a) una porción intragranular que comprende una combinación de darunavir y dolutegravir y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y b) una porción extragranular que

65

comprende cobicistat y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y en donde el peso total del comprimido oscila entre 1600 mg y 1750 mg.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se preparan por compresión directa o por técnicas de 5 granulación, a saber, granulación húmeda y granulación seca. Preferentemente, las composiciones de la invención se preparan por granulación húmeda.

Los medios de granulación adecuados para preparar gránulos mediante granulación húmeda de acuerdo con la presente invención incluyen una solución o suspensión de aglutinante que comprende un aglutinante y un disolvente. 10 Como alternativa, la granulación se puede llevar a cabo usando disolvente solo.

Los disolventes incluyen, pero sin limitación, agua purificada, alcohol butílico terciario, alcohol isopropílico, diclorometano, metanol, cloruro de metileno y similares y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, los comprimidos de la presente invención se fabrican mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) El manitol, el glicolato sódico de almidón y la povidona se tamizan a través de la malla #30,
- b) el dolutegravir sódico y los materiales de la etapa (a) se tamizan a través de la malla #30,
- 20 c) el etanolato de darunavir y los materiales de la etapa (b) se tamizan a través de la malla #30,
- d) la mezcla de la etapa (c) se granula usando agua purificada para obtener los gránulos deseados,
- e) los gránulos obtenidos en la etapa (d) se secan a una temperatura de 60 °C y se tamizan a través de la malla #20,
- f) el cobicistat adsorbido sobre dióxido de silicio se tamiza a través de la malla #40,
- g) la celulosa microcristalina silicificada, el dióxido de silicio coloidal y la crospovidona juntos se tamizan a través de 25 la malla #40,
- h) los materiales de la etapa (f) y (g) se mezclan entre sí durante 10 minutos,
- i) el estearilfumarato de sodio se tamiza a través de la malla #40,
- j) la mezcla de la etapa (h) se lubrica con estearilfumarato de sodio tamizado de la etapa (i),
- k) la mezcla lubricada de la etapa (j) se comprime en comprimidos,
- 30 l) finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (k) se recubren con una película.

En otra realización, las composiciones de comprimidos farmacéuticos de la presente invención se preparan mediante un proceso que comprende las etapas de:

35 Parte 1 - Granulación de darunavir:

- a) El darunavir se tamiza a través de una malla #40,
- b) el medio de granulación se prepara disolviendo hipromelosa en agua purificada,
- c) el darunavir tamizado de la etapa (a) se granula usando el medio preparado en la etapa (b)
- 40 d) los gránulos obtenidos en la etapa (c) se secan a una temperatura de 50 °C,
- e) los gránulos secos de la etapa (d) se tamizan a través de la malla #30 para obtener los gránulos del tamaño deseado.

Parte 2 - Granulación de dolutegravir:

- 45 a) El dolutegravir, el manitol y el glicolato sódico de almidón se tamizan a través de la malla #30,
- b) la celulosa microcristalina y la povidona se tamizan a través de la malla #40
- c) los materiales de la etapa (a) y (b) se tamizan juntos a través de la malla #30 y se mezclan durante 10 minutos,
- d) la mezcla de la etapa (c) se granula usando agua purificada
- e) los gránulos obtenidos en la etapa (d) se secan a una temperatura de 60 °C,
- 50 f) los gránulos secos de la etapa (e) se tamizan a través de la malla #35 para obtener los gránulos del tamaño deseado.

Parte 3 - Tamizado extragranular:

- a) el cobicistat adsorbido sobre dióxido de silicio se tamiza a través de la malla #40
- 55 b) la celulosa microcristalina silicificada, el dióxido de silicio coloidal y la crospovidona se tamizan conjuntamente a través de la malla #40,
- c) los materiales de la etapa (a) y (b) se mezclan entre sí durante 10 minutos,
- d) mezclar en seco los gránulos obtenidos en la Parte 1 y la Parte 2 durante 10 minutos,
- e) prelubricar los gránulos mezclados de la etapa (d) con la mezcla de la etapa (c)
- 60 f) el estearilfumarato de sodio se tamiza a través de la malla #40
- g) la mezcla prelubricada de la etapa (e) se lubrica finalmente con estearilfumarato de sodio tamizado de la etapa (f),
- h) comprimir la mezcla lubricada de la etapa (g) en comprimidos, y
- i) finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (h) se recubren con una película.

65 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición de comprimido unitario farmacéutico que comprende a) 800 mg de darunavir o su sal farmacéuticamente aceptable, b) 50 mg de dolutegravir o su sal

farmacéuticamente aceptable, c) 150 mg de cobicistat y d) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el peso total del comprimido oscila entre 1600 mg y 1750 mg.

La composición de comprimido farmacéutico de acuerdo con la presente invención comprende excipientes seleccionados de diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y combinaciones de los mismos.

Los diluyentes incluyen, pero sin limitación, almidones, almidones modificados, lactosa, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, manitol, carbonato de calcio, sulfato de calcio, talco, azúcar, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y similares o combinaciones de los mismos.

Los aglutinantes incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa, polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado, goma arábiga en polvo, gelatina, goma guar, carbómeros y similares, o combinaciones de los mismos.

Los disgregantes incluyen, pero sin limitación, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, crospovidona, polacrilina potásica, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de calcio, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina y similares o combinaciones de los mismos.

Los lubricantes incluyen, pero sin limitación, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, ácido palmítico, estearilfumarato de sodio, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y similares o combinaciones de los mismos.

Los deslizantes incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal, otras formas de dióxido de silicio, tales como silicatos agregados, sílice hidratada, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco y similares, o combinaciones de los mismos.

Ventajosamente, las composiciones de comprimidos de la presente invención que comprenden tres principios activos particularmente darunavir, dolutegravir y cobicistat, todavía se puede formular en un tamaño aceptable que represente un peso total reducido de comprimidos que oscila entre 1600 mg y 1750 mg. Por tanto, dicho tamaño y peso de la forma de dosificación en comprimidos pueden superar el efecto de la carga de pastillas. Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención están recubiertas con una película con una solución acuosa o no acuosa que comprende polímeros formadores de película y uno o más de plastificantes, opacificantes, agentes antiadherentes, agentes colorantes y similares y combinaciones de los mismos.

Una capa de película sobre el comprimido proporciona una apariencia elegante, protege de la humedad y contribuye aún más a la facilidad con la que se puede tragar.

La composición de recubrimiento con película de acuerdo con la presente invención se basa en polímeros. Los polímeros adecuados incluyen alquilcelulosas tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, policloruro de vinilo, polivinilpirrolidona y similares y combinaciones de los mismos.

Los plastificantes incluyen, pero sin limitación, monoestearato de glicerilo, citrato de trietilo, macrogoles, ácido láctico, acetamida de ácido láctico, sorbitol, glicerina, triacetina, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, polivinilpirrolidona, trietilenglicol, monooleato de etilenglicol, monoglicéridos acetilados, alcohol cetílico y otros aceites y ceras hidrogenados, así como polietilenglicol y similares o combinaciones de los mismos.

Otra realización más de la presente invención se refiere al proceso para preparar un comprimido farmacéutico que comprende la etapa de (a) se prepararon gránulos de darunavir por granulación húmeda (b) se prepararon gránulos de dolutegravir por granulación húmeda (c) los gránulos de la etapa (a) y la etapa (b) se mezclaron durante un período de tiempo especificado (d) la mixtura de gránulos obtenida en la etapa (c) se mezcló con cobicistat extragranular y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (e) la mezcla de la etapa (d) se comprimó en comprimidos y (e) finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (d) se recubrieron con una película.

La presente invención también proporciona la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para usar en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente que lo necesite. Certos aspectos específicos y realizaciones de esta invención se describen con mayor detalle mediante los ejemplos a continuación, que se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Composición de comprimido de una sola capa:

Ingrediente

mg/comp

Porción intragranular	
Granulación de darunavir	
Etanolato de darunavir	867,28
Hipromelosa	13,20
Agua purificada	c.s.
Granulación de dolutegravir	
Dolutegravir sódico	52,60
Celulosa microcristalina	59,00
Manitol	140,40
Glicolato sódico de almidón	15,00
Povidona	15,00
Agua purificada	c.s.
Porción extragranular	
Cobicistat sobre dióxido de silicio	288,00
Celulosa microcristalina silicificada	164,52
Dióxido de silicio coloidal	17,00
Crospovidona	51,00
Estearilfumarato de sodio	17,00
Masa del núcleo del comprimido	1700,00
Recubrimiento con película con Opadry	
Peso del comprimido recubierto	1742,50

Breve proceso de fabricación:Parte 1 - Granulación de darunavir:

- 5
- El darunavir se tamizó a través de una malla #40,
 - el medio de granulación se preparó disolviendo hipromelosa en agua purificada,
 - el darunavir tamizado de la etapa (a) se granuló usando el medio preparado en la etapa (b)
 - los gránulos obtenidos en la etapa (c) se secaron a una temperatura de 50 °C,
- 10 e) los gránulos secos de la etapa (d) se tamizaron a través de la malla #30 para obtener los gránulos del tamaño deseado.

Parte 2 - Granulación de dolutegravir:

- 15
- El dolutegravir, el manitol y el glicolato sódico de almidón se tamizaron a través de la malla #30,
 - la celulosa microcristalina silicificada y la povidona se tamizaron a través de la malla #40
 - los materiales de la etapa (a) y (b) se tamizaron juntos a través de la malla #30 y se mezclaron durante 10 minutos,
 - la mezcla de la etapa (c) se granuló usando agua purificada
 - los gránulos obtenidos en la etapa (d) se secaron a una temperatura de 60 °C,
- 20 f) los gránulos secos de la etapa (e) se tamizaron a través de la malla #35 para obtener los gránulos del tamaño deseado.

Parte 3 - Tamizado extragranular:

- 25
- el cobicistat adsorbido sobre dióxido de silicio se tamizó a través de la malla #40
 - la celulosa microcristalina silicificada, el dióxido de silicio coloidal y la crospovidona se tamizaron conjuntamente a través de la malla #40,
 - los materiales de la etapa (a) y (b) se mezclaron entre sí durante 10 minutos,
 - mezclar en seco los gránulos obtenidos en la Parte 1 y la Parte 2 durante 10 minutos,
- 30
- prelubricar los gránulos mezclados de la etapa (d) con la mezcla de la etapa (c)
 - el estearilfumarato de sodio se tamizó a través de la malla #40
 - la mezcla prelubricada de la etapa (e) se lubricó finalmente con estearilfumarato de sodio tamizado de la etapa (f),
 - comprimir la mezcla lubricada de la etapa (g) en comprimidos, y
 - finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (h) se recubrieron con una película.

35

Datos de disolución comparativos:Condiciones de prueba de disolución:

Aparato	:	Aparato USP II (tipo paleta)
rpm	:	100 rpm
pH	:	3,0
Medios	:	Tampón de fosfato de sodio 0,05 M que contiene Tween 20 al 2 %
Volumen:	:	900 ml

Tabla 1: Perfil de disolución comparativo:

Tiempo en minutos	% de fármaco liberado					
	Ejemplo 1 (comprimido de una sola capa)			Comprimidos innovadores no recubiertos comercializados		
	Darunavir	Cobicistat	Dolutegravir	Darunavir (Prezista®)	Cobicistat (Tybost®)	Dolutegravir (Tivicay®)
10	51	91	83	41	86	76
15	64	93	90	56	87	84
20	71	94	94	63	87	88
30	81	95	96	74	88	90
45	88	95	98	82	89	93
Infinito	92	96	101	86	91	96

Ejemplo 2

5 Composición de comprimido de una sola capa:

Ingrediente	mg/comp
Porción intragranular	
Etanolato de darunavir	867,28
Dolutegravir sódico	52,60
Manitol	54,98
Glicolato sódico de almidón	32,00
Povidona (K-30)	42,50
Agua purificada	c.s.
Porción extragranular	
Cobicistat sobre dióxido de silicio	288,00
Celulosa microcristalina silicificada	177,64
Dióxido de silicio coloidal	17,00
Crospovidona	51,00
Estearilfumarato de sodio	17,00
Masa del núcleo del comprimido	1600,00
Recubrimiento con película con Opadry	
Peso del comprimido recubierto	1642,50

Breve proceso de fabricación:

- a) El manitol, el glicolato de almidón de sodio y la povidona se tamizaron a través de la malla #30,
- 10 b) el dolutegravir sódico y los materiales de la etapa (a) se tamizaron a través de la malla #30,
- c) el etanolato de darunavir y los materiales de la etapa (b) se tamizaron a través de la malla #30,
- d) la mezcla de la etapa (c) se granuló usando agua purificada para obtener los gránulos deseados,
- e) los gránulos obtenidos en la etapa (d) se secaron a una temperatura de 60 °C y se tamizaron a través de la malla #20,
- 15 f) el cobicistat adsorbido sobre dióxido de silicio se tamizó a través de la malla #40,
- g) la celulosa microcristalina silicificada, el dióxido de silicio coloidal y la crospovidona juntos se tamizaron a través de la malla #40,
- h) los materiales de la etapa (f) y (g) se mezclaron entre sí durante 10 minutos,
- i) el estearilfumarato de sodio se tamizó a través de la malla #40,
- 20 j) la mezcla de la etapa (h) se lubricó con estearilfumarato de sodio tamizado de la etapa (i),
- k) la mezcla lubricada de la etapa (j) se comprimó en comprimidos,
- l) finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (k) se recubrieron con una película.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende darunavir, dolutegravir y cobicistat con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
 5 en donde la composición está en forma de un comprimido monolítico, en donde
 a) una porción intragranular que comprende una combinación de darunavir y dolutegravir y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y
 b) una porción extragranular que comprende cobicistat y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
 y en donde el peso total del comprimido oscila entre 1600 mg y 1750 mg.
 10 2. Una composición farmacéutica de comprimido unitario de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 a) 800 mg de darunavir o su sal farmacéuticamente aceptable,
 b) 50 mg de dolutegravir o su sal farmacéuticamente aceptable,
 c) 150 mg de cobicistat y
 15 d) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno o más excipientes se seleccionan de diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y combinaciones de los mismos.
- 20 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el darunavir está en forma de etanolato de darunavir y el dolutegravir está en forma de dolutegravir sódico.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende lo siguiente:

Ingrediente
Porción intragranular
<i>Granulación de darunavir</i>
Etanolato de darunavir
Hipromelosa
Agua purificada
<i>Granulación de dolutegravir</i>
Dolutegravir sódico
MCC (forma siglada de microcrystalline cellulose, celulosa microcristalina)
Manitol
Glicolato sódico de almidón
Povidona
Agua purificada
Porción extragranular
Cobicistat sobre dióxido de silicio
MCC silicificada
Dióxido de silicio coloidal
Crospovidona
Estearilfumarato de sodio

- 25 6. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, usando granulación húmeda que comprende las etapas de:
 a) el darunavir se tamiza a través de una malla adecuada,
 b) el medio de granulación se prepara disolviendo hipromelosa en agua purificada,
 c) el darunavir tamizado de la etapa (a) se granula usando el medio preparado en la etapa (b) y los gránulos obtenidos
 30 se secan y tamizan para obtener un tamaño uniforme,
 d) el dolutegravir y uno o más excipientes adicionales se tamizan por separado,
 e) los materiales de la etapa (d) se granulan usando agua purificada y los gránulos obtenidos se secan y se tamizan para obtener un tamaño uniforme,
 f) los gránulos de la etapa (c) y la etapa (e) se mezclan durante un tiempo especificado,
 35 g) el cobicistat extragranular junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se tamizan y se mezclan,
 h) la mixtura de gránulos obtenida en la etapa (f) se mezcla con la mezcla de la etapa (g),
 i) la mezcla de la etapa (h) se comprime en comprimidos,
 j) finalmente, los comprimidos obtenidos en la etapa (i) se recubren con una película.
- 40 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de infección por VIH en un paciente que lo necesite.