

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 405**

51 Int. Cl.:

A61K 31/635 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2016 PCT/EP2016/025158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17092874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2016 E 16808570 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021 EP 3383402**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende darunavir y método para su preparación**

30 Prioridad:

02.12.2015 GR 20150100526

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

10.11.2021

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KIZIRIDI, CHRISTINA y
ABATZIS, MORFIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 875 405 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 que comprende darunavir y método para su preparación

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales para la liberación inmediata de darunavir propilenglicolato y a un método para su preparación.

5 Antecedentes de la invención

10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus que tiene dos especies principales, el VIH-1 que causa la mayor parte de la epidemia y el VIH-2, un pariente cercano cuya distribución se concentra en África occidental. En 1985, el VIH fue identificado como el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y su genoma completo estuvo disponible de inmediato. Este conocimiento allanó el camino para el desarrollo de inhibidores selectivos.

Después del descubrimiento de la proteasa del VIH, solo tardó 10 años en llegar al mercado su primer inhibidor. Los primeros informes de antagonistas altamente selectivos contra la proteasa del VIH se dieron a conocer en 1987. Los ensayos de fase I de saquinavir comenzaron en 1989 y fue el primer inhibidor de la proteasa del VIH en ser aprobado para uso con receta en 1995. Los inhibidores de la proteasa (IP) son una clase de medicamentos antivirales que se usan ampliamente para tratar el VIH/SIDA y la hepatitis causada por el virus de la hepatitis C. Los inhibidores de la proteasa evitan la replicación viral al unirse selectivamente a proteasas virales y bloquear la escisión proteolítica de precursores de proteínas que son necesarios para la producción de partículas virales infecciosas.

20 Posteriormente se introdujo una segunda generación de IP para hacer frente a los efectos secundarios graves, la toxicidad de los fármacos y la susceptibilidad de los IP de 1ª generación para crear mutaciones de resistencia a fármacos. Darunavir es un IP de 2ª generación que recibió mucha atención en el momento de su lanzamiento ya que representa una opción de tratamiento importante para los pacientes con VIH resistente a fármacos.

25 El darunavir y especialmente el solvato de propilenglicolato tiene el nombre químico de solvato de éster de (3R,3aS,6aR)-hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ilo del ácido [(1S,2R)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](2-metil-propil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]carbámico.1,2-propanodiol. La fórmula molecular es $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_3H_8O_2$ que corresponde a un peso molecular de 623,73. Es un polvo ligeramente higroscópico de color blanco a blanquecino que es escasamente soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

30 La publicación internacional WO-A-2009/013356 describe una formulación de comprimido que comprende un núcleo que contiene de 0,1 a 1,5% en peso (p/p) de dióxido de silicio coloidal, de 0,4 a 0,9% en peso (p/p) de un lubricante, darunavir, un disgregante y una mezcla secada por atomización de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal como carga.

La publicación internacional WO-A-2013/004816 describe una composición de granulado de darunavir que consiste en el principio farmacéutico activo, hipromelosa y cualquier agua residual de la granulación.

La publicación internacional WO-A-2013/108105 describe una formulación de comprimido que comprende darunavir propilenglicolato, celulosa microcristalina y crospovidona.

35 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de proporcionar formas farmacéuticas en comprimidos de darunavir, todavía existe la necesidad de una composición alternativa.

Sumario de la invención

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida oral de liberación inmediata estable que comprenda darunavir propilenglicolato, como el principio activo.

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición para administración oral que comprende darunavir propilenglicolato, que sea biodisponible, con suficiente vida en anaquel y buenas propiedades farmacotécnicas.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica sólida para administración oral que contiene darunavir propilenglicolato, que puede formularse en formas farmacéuticas de diferentes concentraciones ajustando proporcionalmente las cantidades de los excipientes farmacéuticamente aceptables, así como el compuesto activo. Las formas farmacéuticas de la presente invención se caracterizan por linealidad farmacotécnica, sin tener ningún efecto sobre el perfil de disolución y biodisponibilidad de dicho fármaco.

Un enfoque adicional de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de liberación inmediata que contiene darunavir propilenglicolato que se fabrica mediante un procedimiento rápido, simple y rentable.

50 De acuerdo con los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona un comprimido oral de liberación inmediata de darunavir propilenglicolato que comprende una mezcla co-secada por atomización de lactosa y celulosa microcristalina y además povidona como aglutinante.

Según otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de liberación inmediata de darunavir propilenglicolato para administración oral que comprende las siguientes etapas:

- 5 - Mezclar darunavir propilenglicolato con una mezcla co-secada por atomización de lactosa y celulosa microcristalina junto con un disgregante y un deslizante;
- Amasar con una solución acuosa de un aglutinante;
- Secar los gránulos;
- Lubricar los gránulos;
- Comprimir los gránulos en comprimidos;
- 10 - Aplicar un recubrimiento de película opcional sobre los comprimidos.

Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

15 Para los propósitos de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un principio activo se considera que es "estable" si dicho principio se degrada menos o más lentamente que por sí solo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas. Como ya se mencionó, el objeto principal de la presente invención es proporcionar una composición de liberación inmediata de darunavir propilenglicolato que sea fácil de fabricar, biodisponible, rentable, estable y que posea buenas propiedades farmacotécnicas.

20 El darunavir existe en varias formas pseudopolimórficas, así como en la forma amorfa. El fármaco comercializado contiene darunavir en su forma de monoetanolato que se interconvierte a la forma amorfa o de hidrato al exponerse al calor y a humedad baja y alta, respectivamente.

25 En la presente invención, se eligió el darunavir propilenglicolato como el principio farmacéuticamente activo y sorprendentemente se encontró que una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina co-secada por atomización proporciona estabilidad tanto química como física de la forma farmacéutica terminada. Además, el uso de povidona como un aglutinante en una cantidad de 1% a 5% en peso mejora las propiedades de compactación, así como las propiedades de disolución de los comprimidos de la presente invención.

30 Preferiblemente, la mezcla co-secada por atomización consiste en 75% en peso de lactosa y 25% de celulosa microcristalina. Al tratar esos dos excipientes con esta técnica se forma un sistema de monopartículas que tiene dos mecanismos de compactación, fractura frágil y deformación plástica. Esto conduce a una compactación mejorada y una fluidez superior del gránulo en comparación con la mezcla de los dos excipientes individualmente.

Preferiblemente, la cantidad de mezcla de lactosa y celulosa microcristalina co-secada por atomización en la composición de la presente invención está entre 10% y 20% en peso del peso total de la composición.

35 Preferiblemente, los comprimidos de liberación inmediata de darunavir propilenglicolato comprenden adicionalmente crospovidona. Esta es un superdisgregante cuya acción se basa en una combinación de hinchamiento y absorción de líquido en el comprimido para generar una rápida disgregación. Las partículas de crospovidona son granulares y porosas en comparación con otros superdisgregantes y, en combinación con su pequeño tamaño, proporcionan una superficie específica alta. La alta superficie específica combinada con una química única da como resultado una alta actividad interfacial que mejora la disolución de fármacos poco solubles de una manera que no es posible con otras tecnologías de disgregación.

40 Preferiblemente, la cantidad de crospovidona en la composición de la presente invención está entre 5% y 15% en peso del peso total de la composición.

45 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener uno o más excipientes de formulación adicionales tales como diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y deslizantes, siempre que sean compatibles con el principio activo de la composición, de modo que no interfieran con el mismo en la composición y con el fin de aumentar la estabilidad del fármaco y la semivida del producto farmacéutico.

Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, dextratos, dextrosa, fructosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, maltosa, maltodextrina, maltitol.

50 Los disgregantes pueden seleccionarse de ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, goma guar, metilcelulosa, polacrilina potásica, poloxámero, alginato sódico. Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, carbómero, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, povidona, metilcelulosa, polidextrosa, poli(óxido de etileno).

Además, se incorpora al menos un lubricante en la formulación para evitar que el polvo se adhiera a los punzones de los comprimidos durante el procedimiento de compresión. Los lubricantes pueden ser, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio.

- 5 Los deslizantes se utilizan para promover el flujo del polvo al reducir la fricción y la cohesión entre partículas. Estos se utilizan en combinación con lubricantes ya que no tienen la capacidad de reducir la fricción de la pared del troquel. Los deslizantes pueden ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, fosfato de calcio tribásico.

- 10 Un parámetro muy importante para la industria farmacéutica es el logro de la linealidad entre la concentración y la formulación. La presente invención proporciona formas farmacéuticas sólidas que presentan linealidad entre la concentración de la formulación del fármaco y la masa total de la formulación, mediante el aumento proporcional de las cantidades de la sustancia del fármaco y los excipientes en la formulación.

Otra realización de la presente invención es el uso de un procedimiento rentable para la preparación de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos que contienen darunavir propilenglicolato.

- 15 Así, de acuerdo con la presente invención, se utilizó el uso de un procedimiento de granulación por vía húmeda para la preparación de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos que contienen darunavir propilenglicolato ya que se requieren equipos convencionales y los comprimidos producidos por este método también se caracterizan por una resistencia física satisfactoria sin necesidad de envasados especiales.

Los comprimidos de la presente invención también pueden tener un recubrimiento de película aplicado sobre el núcleo que mejora el aspecto y la capacidad de ingestión de la forma farmacéutica.

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1 (no reivindicado)

- 25 Se usó celulosa microcristalina en la formulación del ejemplo 1 como diluyente con el fin de proporcionar compresibilidad y mejorar las propiedades de flujo de la mezcla de polvo. Tanto la compresión directa como la granulación por vía húmeda se aplicaron como procedimientos de fabricación y se analizaron las características físicas de las formulaciones.

Tabla 1: Composición del ejemplo 1

Principios	%
Fase interna	
Darunavir	62,50
Darunavir (propilenglicol)	71,18
Celulosa microcristalina	15,82
Crospovidona	10,00
Dióxido de silicio coloidal	2,00
Fase externa	
Estearato magnésico	1,00
Total para el comprimido no recubierto	100,00
Opadry® II	3,00

Procedimiento de fabricación 1A (compresión directa):

- 30
1. Mezclar el API con MCC, crospovidona y dióxido de silicio coloidal.
 2. Añadir estearato de magnesio y mezclar durante 3 min.
 3. Comprimir a comprimidos
 4. Recubrir con película los comprimidos

ES 2 875 405 T3

Procedimiento de fabricación 1B (granulación por vía húmeda):

1. Mezclar API con MCC, crospovidona y dióxido de silicio coloidal.
2. Amasar con agua y luego secar a 40°C.
3. Añadir estearato de magnesio y mezclar durante 3 min.
- 5 4. Comprimir a comprimidos
5. Recubrir con película los comprimidos

Tabla 2: Características físicas de los comprimidos del ejemplo 1

Resultados		
	Ensayo 1A	Ensayo 1B
Dureza	175 N	293 N
Disgregación	0 min 17 s	2 min 08 s
Índice de Carr	29%	17%

Ejemplo 2 (no reivindicado)

- 10 Para el comprimido del ejemplo 2, la celulosa microcristalina se sustituyó por lactosa secada por atomización con el fin de reducir la dureza y el tiempo de disgregación. Se aplicaron los procedimientos tanto de mezclado en seco (2A) como de granulación por vía húmeda (2B) como antes y se analizaron las propiedades físicas de los comprimidos.

Tabla 3: Composición del ejemplo 2

Principios	%
Fase interna	
Darunavir	62,50
Darunavir (propilenglicol)	71,18
Lactosa secada por atomización	15,82
Crospovidona	10,00
Dióxido de silicio coloidal	2,00
Fase externa	
Estearato magnésico	1,00
Total para el comprimido no recubierto	100,00
Opadry® II	3,00

- 15 Tabla 4: Características físicas de los comprimidos del ejemplo 2

Resultados		
	Ensayo 2A	Ensayo 2B
Dureza	101 N	173 N
Disgregación	0 min 12 s	0 min 90 s
Índice de Carr	28%	22%

Ejemplo 3 (no reivindicado)

5 Se estudió una mezcla física de celulosa microcristalina y lactosa en una proporción de 1 a 3 para los comprimidos del ejemplo 3 con el fin de combinar las propiedades beneficiosas de los dos excipientes como se presenta en los ejemplos anteriores. De nuevo, se aplicaron los procedimientos tanto de mezclado en seco (3A) como de granulación por vía húmeda (3B) como antes y se analizaron las propiedades físicas de los comprimidos.

Tabla 5: Composición del ejemplo 3

Principios	%
Fase interna	
Darunavir	62,50
Darunavir (propilenglicol)	71,18
Lactosa secada por atomización	11,87
Celulosa microcristalina	3,95
Crospovidona	10,00
Dióxido de silicio coloidal	2,00
Fase externa	
Estearato magnésico	1,00
Total para el comprimido no recubierto	100,00
Opadry® II	3,00

Tabla 6: Características físicas de los comprimidos del ejemplo 3

Resultados		
	Ensayo 3A	Ensayo 3B
Dureza	115 N	191 N
Disgregación	0 min 17 s	1 min 14 s
Índice de Carr	27%	19%

10 Ejemplo 4 (no reivindicado)

La mezcla co-secada por atomización de celulosa microcristalina con lactosa vendida con el nombre comercial Microcelac® 100 se ensayó posteriormente como diluyente. Como en el ejemplo anterior, se probaron dos procedimientos de fabricación y se midieron las propiedades físicas de los comprimidos.

Tabla 7: Composición del ejemplo 4

Principios	%
Fase interna	
Darunavir	62,50
Darunavir (propilenglicol)	71,18
Microcelac® 100	15,82
Crospovidona	10,00
Dióxido de silicio coloidal	2,00

Fase externa	
Estearato magnésico	1,00
Total para el comprimido no recubierto	100,00
Opadry® II	3,00

Tabla 8: Características físicas de los comprimidos del ejemplo 4

Resultados		
	Ensayo 4A	Ensayo 4B
Dureza	167 N	201 N
Disgregación	0 min 34 s	1 min 14 s
Índice de Carr	33,3%	16%

Ejemplo 5

- 5 Como es obvio a partir de los ejemplos anteriores, el procedimiento de granulación por vía húmeda proporciona las características físicas más deseables de los comprimidos producidos. Sin embargo, con el fin de aumentar aún más la dureza y mejorar las propiedades de compactación de la mezcla, se utilizó povidona como aglutinante en cantidades de 1%, 2%, 5% y 7%. Además, la cantidad de crospovidona se redujo a 8% y 6% ya que la disgregación era muy rápida.

10 Tabla 9: Composiciones del ejemplo 5

	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7	Ensayo 8	Ensayo 9
Principios	%	%	%	%	%
Fase interna					
Darunavir	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
Darunavir (propilenglicol)	71,18	71,18	71,18	71,18	71,18
Microcelac® 100	16,82	15,82	17,82	12,82	10,82
Povidona	1,00	2,00	2,00	5,00	7,00
Crospovidona	8,00	8,00	6,00	8,00	8,00
Dióxido de silicio coloidal	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Fase externa					
Estearato magnésico	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total para el comprimido no recubierto	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Opadry® II	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar el API con Microcelac® 100, crospovidona y dióxido de silicio coloidal.
2. Diluir povidona en agua
3. Amasar con solución de povidona y luego secar a 40°C.
4. Añadir estearato de magnesio y mezclar durante 3 min.

5. Comprimir y recubrir con película los comprimidos

Tabla 10: Características físicas de los comprimidos del ejemplo 5

Resultados					
	Ensayo 5	Ensayo 6	Ensayo 7	Ensayo 8	Ensayo 9
Dureza	229 N	219 N	221 N	235 N	280 N
Disgregación	1 min 38 s	1 min 41 s	1 min 40 s	2 min 41 s	4 min 30 s
Índice de Carr	17%	17%	16,7%	17%	19%

5 Se analizó también en los comprimidos del ejemplo 5 su perfil de disolución en un aparato de paletas, que tenía 900 ml de tampón con pH 3 y Tween® 20 al 2% a una velocidad de 75 rpm. Los resultados se presentan en la tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Perfil de disolución de los comprimidos del ejemplo 5

Tiempo (min)	800 mg				
	Ensayo 5 % de liberación	Ensayo 6 % de liberación	Ensayo 7 % de liberación	Ensayo 8 % de liberación	Ensayo 9 % de liberación
5	48,89	56,73	53,76	44,02	38,98
10	73,87	74,04	75,43	65,57	55,95
15	79,81	82,60	85,67	77,88	66,45
20	84,77	89,54	91,16	84,69	70,45
30	91,83	93,52	95,63	92,85	80,20
45	99,27	98,76	98,14	96,55	86,48

10 Se puede concluir que el uso de povidona en cantidades de hasta 5% proporciona características físicas aceptables. Los comprimidos del ensayo 7 presentaron el perfil de disolución más favorable de las tres composiciones del presente ejemplo. Por lo tanto, se almacenaron en condiciones normales, intermedias y aceleradas y se examinaron las impurezas en puntos de tiempo apropiados con el fin de analizar su estabilidad.

Tabla 12: Resultados de estabilidad de los comprimidos del ensayo 7

Especificación	Tiempo cero	6 meses		
		25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Impurezas totales	0,07%	0,16%	0,22%	0,34%

15 Los resultados presentados anteriormente confirman que los comprimidos del ensayo 7 son estables después de 6 meses de almacenamiento en condiciones normales, intermedias y aceleradas.

Si bien la presente invención se ha descrito con respecto a las realizaciones particulares, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varios cambios y modificaciones en la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de liberación inmediata de darunavir propilenglicolato que comprende una cantidad eficaz de una mezcla co-secada por atomización de lactosa y celulosa microcristalina y povidona en una cantidad de 1% a 5% en peso del peso total de la composición.
- 5 2. El comprimido de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde la mezcla co-secada por atomización consiste en 75% en peso de lactosa y 25% en peso de celulosa microcristalina.
3. El comprimido de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde la mezcla co-secada por atomización está en una cantidad de 10% a 20% en peso del peso total de la composición.
- 10 4. El comprimido de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde además comprende un disgregante en una cantidad de 5% a 15% en peso del peso total de la composición.
5. El comprimido de liberación inmediata de las reivindicaciones 3 y 4, en donde además comprende un deslizante y un lubricante.
6. El comprimido de liberación inmediata de la reivindicación 5, en donde el disgregante es crospovidona, el deslizante es dióxido de silicio coloidal y el lubricante es estearato de magnesio.
- 15 7. Un procedimiento para la preparación de un comprimido de liberación inmediata de darunavir propilenglicolato como el principio activo y una cantidad eficaz de una mezcla co-secada por atomización de lactosa y celulosa microcristalina y povidona en una cantidad de 1% a 5% en peso del peso total de la composición, en donde dicho procedimiento comprende las etapas de:
 - 20 - Mezclar el darunavir propilenglicolato con la mezcla co-secada por atomización de lactosa y celulosa microcristalina, un deslizante y un disgregante;
 - Diluir povidona en agua;
 - Amasar con la solución de povidona de la mezcla de la primera etapa y luego secar a 40°C;
 - Añadir un lubricante y mezclar durante 3 min;
 - Comprimir el gránulo en comprimidos y, opcionalmente, aplicar un recubrimiento con película.
- 25 8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde la mezcla co-secada por atomización consiste en 75% en peso de lactosa y 25% en peso de celulosa microcristalina.
9. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde la mezcla co-secada por atomización es una cantidad de 10% a 20% en peso del peso total de la composición.