



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 471**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03768857 .9**
86 Fecha de presentación : **07.11.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1567133**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas antivirales.**

30 Prioridad: **08.11.2002 US 425182 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

72 Inventor/es: **Goodson, Gary, Wayne;**
Floyd, Alison, Green y
Navy, Cecilia, Carpenter

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 286 471 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas antivirales.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que combinan los agentes 3'-azido-3'-desoxiti-
midina y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona en una única forma, útil en el
tratamiento de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH).

Antecedentes de la invención

10 Retrovir® (zidovudina), también conocido como 3'-azido-3'-desoxitimidina, está aprobado para el tratamiento de
infecciones por VIH en combinación con otros agentes retrovirales. También está indicado para la prevención de la
transmisión del VIH de la madre al feto como parte de un régimen que incluye zidovudina oral comenzando entre 14 y
15 34 semanas de gestación, zidovudina intravenosa durante el parto, y administración de jarabe de zidovudina al recién
nacido tras el nacimiento.

Se ha demostrado que el tratamiento con Retrovir® prolonga la supervivencia y disminuye la incidencia de infec-
ciones oportunistas en pacientes con la enfermedad del VIH avanzada y retrasa la progresión de la enfermedad en
20 pacientes infectados por VIH asintomáticos.

La dosis oral recomendada de Retrovir® es 600 mg al día en dosis divididas en combinación con otros agentes
antirretrovirales. La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 6 semanas a 12 años de edad es de 160 mg/m²
cada 8 horas en combinación con otros agentes antirretrovirales.

25 La zidovudina se absorbe y distribuye rápidamente, produciéndose las concentraciones en suero máximas en el
plazo de 0,5 y 1,5 horas. La eliminación es rápida con una semivida terminal de aproximadamente 1,5 - 2 horas. Se
elimina por vía renal mediante el metabolismo hepático.

30 La (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona, (también conocida como lamivu-
dina, EPIVIR®, 3TC®, -cis-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina, (-)2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) ha demos-
trado actividad antiviral frente al virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) y otros virus tales como hepatitis B. La
(2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona y su uso frente a VIH se describen en los
documentos EP 0382526 y WO91/17159. Las formas cristalinas de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-
5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona se describen en el documento WO92/21676. Las combinaciones de (2R,cis)-4-amino-1-(2-
35 hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona con otros inhibidores de la transcriptasa inversa se describen en
el documento WO92/20344.

El éxito de los tratamientos modernos de múltiples fármacos para el VIH requieren con frecuencia el cumplimiento
estricto con un régimen de tratamiento complejo que puede requerir la administración de muchos fármacos diferentes
40 al día, administrados a intervalos programados con precisión con atención cuidadosa a la dieta. El no cumplimiento del
paciente es un problema bien conocido que acompaña a tales regímenes de tratamiento complejo. El no cumplimiento
del paciente es un problema crítico en el tratamiento del VIH porque tal falta de cumplimiento puede conducir a la
aparición de cepas de VIH resistentes a múltiples fármacos.

45 La presente invención trata la cuestión del no cumplimiento formulando múltiples principios activos, 3'-azido-
3'-desoxitimidina y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona, en un único com-
primido para administración de una vez al día. Sin embargo, combinando sencillamente los dos fármacos, a dosis
terapéuticas para su administración una vez al día, en un único comprimido, daría como resultado un tamaño de
comprimido demasiado grande para tragarlo sin dificultad. Además, cuanto mayor es la cantidad de fármaco en la
50 formulación, más excipientes se necesitan con el fin de comprimir la mezcla en un comprimido. El aumento en las
cantidades de algunos excipientes puede tener efectos adversos sobre las propiedades del comprimido y puede condu-
cir a problemas, por ejemplo, de disolución, uniformidad del contenido, dureza y segregación.

Además, se pensaba que la corta semivida de 3'-azido-3'-desoxitimidina en la sangre y la absorción preferencial
55 del fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal impediría la dosificación de una vez al día.

Se ha descubierto una composición farmacéutica que comprende zidovudina y lamivudina que hace corresponder la
velocidad de absorción del organismo de zidovudina con la zona del tracto gastrointestinal, controlando así los niveles
60 en sangre de zidovudina y reduciendo los posibles efectos secundarios. Las composiciones de la presente invención
proporcionan una dosificación de una vez al día, tratando así el problema del no cumplimiento del paciente y la carga
de la píldora.

Sumario de la invención

65 Una característica de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los prin-
cipios activos 3'-azido-3'-desoxitimidina (zidovudina) y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-
pirimidin-2-ona (lamivudina), o derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma de un comprimido
que proporciona una liberación diferencial de los principios activos.

Otra característica de la presente invención es proporcionar un procedimiento para usar estas composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los principios activos 3'-azido-3'-desoxitimidina y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma de un comprimido que proporciona una liberación diferencial de los principios activos.

Otra característica de la presente invención es proporcionar un procedimiento para usar estas composiciones farmacéuticas.

La presente invención ofrece una composición farmacéutica que comprende una capa que contiene una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de zidovudina y una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de lamivudina; y una segunda capa que contiene una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de zidovudina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "cantidad segura y terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, significa una cantidad suficiente de un fármaco, compuesto, composición, producto o agente farmacéutico para mitigar o invertir o tratar una enfermedad en un ser humano u otro mamífero sin dañar gravemente los tejidos del mamífero al que se administra el fármaco o agente farmacéutico.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, tras su administración al receptor, puede proporcionar (directa o indirectamente) el principio activo deseado o cualquier residuo o metabolito activo del mismo.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable de zidovudina" tal como se usa en el presente documento, significa cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de zidovudina, o cualquier otro compuesto que, tras su administración al receptor, puede proporcionar (directa o indirectamente) zidovudina o cualquier residuo o metabolito activo de manera antiviral de la misma.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable de lamivudina" tal como se usa en el presente documento, significa cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de lamivudina, o cualquier otro compuesto que, tras su administración al receptor, puede proporcionar (directa o indirectamente) lamivudina o cualquier residuo o metabolito activo de manera antiviral de la misma. Los ejemplos de sales de lamivudina son clorhidrato y mesilato.

Preferiblemente se proporciona (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona sustancialmente libre del enantiómero (+) correspondiente. "Sustancialmente libre" tal como se usa en el presente documento, significa que está presente menos de aproximadamente el 10% p/p del enantiómero (+) en comparación con la cantidad de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona. Preferiblemente está presente menos de aproximadamente el 5% p/p del enantiómero (+) en comparación con la cantidad de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona.

La presente invención ofrece composiciones farmacéuticas que comprenden una formulación de liberación controlada de 3'-azido-3'-desoxitimidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y una formulación de liberación inmediata de 3'-azido-3'-desoxitimidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma. De manera ventajosa, las composiciones farmacéuticas comprenden una capa que contiene una formulación de liberación controlada de 3'-azido-3'-desoxitimidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma; y una segunda capa que contiene una formulación de liberación inmediata de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y 3'-azido-3'-desoxitimidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, las composiciones comprenden 3'-azido-3'-desoxitimidina y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona.

Las composiciones de la presente invención proporcionan una liberación inmediata de zidovudina y lamivudina durante el periodo de liberación inicial, garantizando así la seguridad en la administración de los fármacos seguido de una liberación controlada de zidovudina en el intestino delgado para maximizar la absorción en esa parte del tracto gastrointestinal, ya que la absorción en el colon de zidovudina es muy baja. Por tanto, con el fin de conseguir niveles terapéuticos del fármaco, la zidovudina se libera de manera ventajosa de la composición en el plazo de aproximadamente 3 - 6 horas, de la manera más ventajosa en el plazo de 4 - 5 horas. La formulación de liberación inmediata en combinación con una formulación de liberación controlada según la presente invención puede proporcionar la liberación del fármaco para conseguir niveles terapéuticos durante el periodo de tiempo más largo de absorción. La liberación total del fármaco puede estar en el intervalo de tiempo de 0 a 3 - 6 horas, preferiblemente de 0 a 4 - 5 horas. Las composiciones según la presente invención pueden proporcionar la liberación del fármaco durante las primeras y últimas horas de este intervalo.

ES 2 286 471 T3

Una realización de la presente invención es un comprimido bicapa. Es decir, una capa puede contener una formulación de liberación controlada de zidovudina y una segunda capa puede contener una formulación de liberación inmediata de zidovudina y lamivudina. Otras realizaciones incluyen un comprimido dentro de un comprimido, comprimidos de múltiples capas (es decir, más de dos capas), perlas de liberación controlada que contienen el fármaco, agentes osmóticos tales como en bombas osmóticas y recubrimientos de película que controlan la tasa. La parte de liberación inmediata de la composición puede contener los principios activos en forma amorfa, forma cristalina o una mezcla de las mismas, de manera ventajosa en forma cristalina micronizada o molida finamente. La tasa de liberación puede estar influenciada por la adición de componentes auxiliares con una buena solubilidad en agua y por la alteración de la distribución del tamaño de partícula del principio activo.

En general el 50% - 100% de zidovudina y el 50% - 100% de lamivudina en la parte de liberación inmediata de la composición puede liberarse en 0,5 - 2 horas o menos, de manera ventajosa en aproximadamente 5 - 30 minutos o menos. Las pruebas de disolución de lamivudina y zidovudina pueden realizarse usando un aparato II de la USP (paletas) a 75 rpm con medio de disolución de HCl 0,1 N, equilibrado previamente a 37°C.

La parte de liberación inmediata de la composición puede contener excipientes que pueden ayudar a aumentar la solubilidad y permeabilidad en el intestino delgado y en el intestino grueso, aumentando así la biodisponibilidad de esta parte de la composición. En general, los ejemplos de tales excipientes pueden incluir agentes de modificación del pH que modifican la solubilidad, agentes higroscópicos o deliquescentes para aumentar la disponibilidad del agua, componentes efervescentes para producir CO₂ y agua, hidratos para generar agua para la disolución, y/o co-disolventes para, por ejemplo, potenciar la solubilidad.

Si se emplea un principio activo amorfo en la parte de liberación inmediata de la composición, puede disolverse en agua o en un disolvente orgánico o mezcla de los mismos, junto con uno o más polímeros usando técnicas y polímeros conocidos por los expertos en la técnica.

Cuando se usan principios activos farmacéuticos cristalinos en la parte de liberación inmediata de la composición, puede ser deseable añadir componentes auxiliares fácilmente solubles en agua, por ejemplo, lactosa. La tasa de liberación puede acelerarse mediante el uso de disgregantes, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, o sustancias tensioactivas, por ejemplo, lauril sulfato de sodio.

La preparación de la parte de liberación inmediata de la composición puede realizarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En general, los componentes deseados, tales como el principio activo, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, pueden granularse en un granulador o compactadora de rodillo, opcionalmente con agua y/o agua que contiene un aglutinante, en una mezcla de polvo seco o granulación húmeda. La mezcla seca o la granulación húmeda pueden molerse y secarse una o varias veces hasta que pueda tamizarse o comprimirse. Alternativamente puede usarse un procedimiento de mezclado en seco, de compresión directa.

La parte de liberación controlada de la composición puede contener al menos un agente de liberación controlada seleccionado del grupo constituido por polímeros de formación de gel hidrófilo, polímeros permeables insolubles en agua y mezclas de los mismos. La parte de liberación controlada puede contener desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 70% en peso de tales polímeros. Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón modificado o sustancias de tipo celulosa, por ejemplo metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio. De manera ventajosa puede usarse hidroxipropilmetilcelulosa.

La presente invención ofrece una composición farmacéutica que comprende una formulación de liberación controlada de 3'-azido-3'-desoxitimidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, y una formulación de liberación inmediata de 3'-azido-3'-desoxitimidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma en la que la formulación de liberación controlada comprende una mezcla de polímeros. Los polímeros pueden seleccionarse por su viscosidad y propiedades hidrófilas e hidrófobas con el fin de conseguir una tasa de liberación de zidovudina de aproximadamente 4 a 6 horas, preferiblemente de 4 a 5 horas. De manera ventajosa, los polímeros están presentes en una cantidad desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 15% p/p de la parte de liberación controlada de la composición. Los polímeros están presentes en cantidades que permiten la liberación controlada del fármaco tal como se definió anteriormente mientras se mantiene la facilidad del tratamiento, la integridad de la matriz y el tamaño de comprimido razonable para su administración a pacientes. De manera ventajosa pueden usarse mezclas de hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidades diferentes.

La preparación de la parte de liberación controlada de la formulación puede realizarse mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica. Tales procedimientos se describen, por ejemplo, en Sheskey P.J., *et al.*, "Use of Roller Compaction in the Preparation of Controlled-Release Hydrophilic Matrix Tablets Containing Methylcellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Polymers", *Pharmaceutical Technology*, septiembre de 1994 y Sheskey P.J., *et al.*, "Comparison of Low-Shear and High-Shear Wet Granulation Techniques and the Influence of Percent Water Addition in the Preparation of a Controlled-Release Matrix Tablet Containing HPMC and a High-Dose, Highly Water-Soluble Drug", *Pharmaceutical Technology*, marzo de 1996.

ES 2 286 471 T3

En general, con el fin de preparar la parte de liberación controlada de la composición, se mezclan las partículas del principio activo farmacéutico, por ejemplo zidovudina, con un agente de liberación controlada, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y opcionalmente con celulosa microcristalina. Opcionalmente, se disuelve en agua un aglutinante, por ejemplo polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa, en agua para formar una disolución de granulación. A continuación, la disolución de granulación puede pulverizarse sobre los polvos mezclados, que entonces pueden secarse. Opcionalmente puede añadirse un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio y mezclarse con los polvos previamente mezclados sobre los que se seca la disolución de granulación. Otras cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, lactosa, almidón, y fosfato de calcio dibásico. Un estabilizador o aglutinante pueden estar ausentes de la parte de liberación tanto inmediata como controlada de la composición o puede usarse un estabilizador o aglutinante en cualquiera o tanto en la parte de liberación inmediata como en la de liberación controlada.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros componentes. Tales componentes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, materiales de recubrimiento, agentes osmóticos, diluyentes, excipientes, lubricantes, cargas, deslizantes, plastificantes, disgregantes y similares.

Los aglutinantes pueden incluir, pero no se limitan a, almidón modificado, gelatina, y otros polímeros. Los aglutinantes adecuados pueden incluir almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados, por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película en el exterior o recubiertos con película para separar las partes de liberación inmediata y de liberación controlada de la composición. Pueden emplearse recubrimientos entéricos, de identificación, de aspecto y enmascaradores del sabor así como recubrimientos que potencia la capacidad de liberación inmediata o liberación controlada. Puede aplicarse un recubrimiento mediante compresión o secado por pulverización. Secar por pulverización el recubrimiento exterior de un comprimido puede tener la ventaja añadida de producir un comprimido más pequeño y más fácil de tragar.

Los recubrimientos típicos pueden incluir, pero no se limitan a, éter de celulosa, etilcelulosa, éster de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, poli(alcohol vinílico). Otros materiales de recubrimiento pueden incluir, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua, por ejemplo, polietilenglicol, o polisacáridos tales como derivados de sorbato pueden usarse un recubrimiento de formación de película y pueden incluir éter de celulosa, tal como etilcelulosa.

Los agentes osmóticos pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de sodio, sulfato de litio, urea, inositol, sacarosa, lactosa, glucosa, sorbitol, fructosa, manitol, dextrosa, succinato de magnesio, fosfato ácido de potasio y similares.

Otros excipientes pueden incluir, pero no se limitan a, derivados de ácido acrílico, ceras tales como cera de carnauba, polímeros insolubles en agua - semipermeables al agua tales como metilcelulosa y celulosa microcristalina, polímeros insolubles en agua - dependientes del pH del agua, tales como combinaciones de ácido acrílico - éster acrílico y combinaciones de ácido metacrílico - éster metacrílico y similares.

Los lubricantes pueden incluir, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, gel de sílice syloid, aerosol coagulado de sílice sintética, Cab-o-sil® (Cabot Co.), o mezclas de los mismos.

Las cargas pueden incluir, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante/carga en composiciones farmacéuticas de la presente invención puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 5% hasta el 65% p/p de la composición.

Los deslizantes pueden incluir, pero no se limitan a, dióxido de silicio, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal.

Los plastificantes pueden incluir, pero no se limitan a, éster de citrato, aceite, por ejemplo aceite de ricino, polialquilenglicol por ejemplo polietilenglicol, ésteres de ftalato por ejemplo ftalato de dietilo, ésteres del ácido cítrico por ejemplo citrato de trietilo.

Los disgregantes pueden incluir, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de los mismos.

Otra característica de la presente invención es simplificar los regímenes de tratamiento para el VIH y otros virus con el objetivo de potenciar el cumplimiento del paciente proporcionando una forma de dosificación simplificada que contiene cantidades farmacéuticamente aceptables de 3'-azido-3'-desoximidina y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

ES 2 286 471 T3

La presente invención también ofrece un procedimiento para tratar, invertir, reducir o inhibir infecciones retrovirales, en particular infecciones por VIH en un mamífero, en particular un ser humano, procedimiento que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad segura y eficaz de una composición según la invención.

5 Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia en el presente documento a “tratamiento” se extiende tanto a la profilaxis como al tratamiento de una infección, enfermedad demostrada o sus síntomas.

10 Las composiciones de la presente invención pueden incluir desde el 0% hasta aproximadamente el 5% de estearato de magnesio; desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 10% de deslizante; desde el 0% hasta aproximadamente el 15% de glicolato sódico de almidón; y desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 60% de celulosa microcristalina.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente dióxido de silicio (SiO_2), también denominado sílice coloidal, dióxido de silicio pirogénico, sílice pirogénica, ácido silícico anhidro ligero, anhídrido silícico, AEROSIL™ o CAB-O-SIL™; talco libre de asbesto, aluminosilicato de sodio, silicato de calcio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, almidón de maíz, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, estearatos metálicos, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, stearrowet C, almidón, almidón 1500, lauril sulfato de magnesio, óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal en combinación con celulosa microcristalina o ProSolve™.

20 Procedimientos para la preparación de lamivudina se describe, entre otros, en los documentos WO 91/17159, WO 92/21676, WO 92/20669, WO 95/29174, incorporados al presente documento por referencia.

25 La zidovudina puede prepararse, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense 4.724.232, incorporada al presente documento por referencia a la misma. La zidovudina puede obtenerse también de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 53233, EE.UU.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención se presentan de manera ventajosa como composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral. Tales composiciones pueden presentarse convenientemente como unidades diferenciadas tales como comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas o cualquier otra forma adecuada para su administración oral y compatible con las composiciones de la presente invención, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de los principios activos. Puede prepararse una composición particularmente adecuada a partir de procedimientos de granulación o compresión directa. Tales composiciones pueden contener cantidades seguras y eficaces de excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes o disgregantes.

35 Los comprimidos también pueden recubrirse según cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica que no interfiera con las propiedades de liberación del comprimido o las otras características físicas o químicas de la presente invención. El recubrimiento de comprimidos se describe adicionalmente y se delinea por Remington, The Science & Practice of Pharmacy 19ª ed. 1995 incorporado al presente documento por referencia. Las composiciones pueden incluir también una cantidad segura y eficaz de otros principios activos, tales como agentes antimicrobianos o conservantes.

40 Estas composiciones de la presente invención son adecuadas para su administración a seres humanos u otros mamíferos particularmente mediante una vía de administración oral. Sin embargo, no se excluyen otras vías tales como las utilizadas por médicos y otros expertos en la técnica de la administración de dosificación farmacéutica tales como farmacéuticos y enfermeros.

50 Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad de principios activos requerida para su uso en tratamiento variará según una variedad de factores, incluyendo la naturaleza del estado que se está tratando y la edad y el estado del paciente, y será finalmente al criterio del profesional sanitario, veterinario o médico encargado.

55 La dosis oral actualmente recomendada de Epivir® (lamivudina) para adultos y adolescentes es de 150 mg dos veces al día administrada en combinación con otros agentes antirretrovirales. Para adultos con bajos pesos corporales (inferiores a 50 kg o 110 lb) la dosis oral actualmente recomendada de lamivudina es de 2 mg/kg dos veces al día administrada en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis oral recomendada de lamivudina en pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad es de 4 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 150 mg dos veces al día administrada en combinación con otros agentes antirretrovirales.

60 La dosis oral recomendada de Retrovir® (zidovudina) es de 600 mg al día en dosis divididas en combinación con otros agentes antirretrovirales. La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 6 semanas a 12 años de edad es de 160 mg/m² cada 8 horas en combinación con otros agentes antirretrovirales.

65 Las composiciones de la presente invención pueden contener del 20% - 60% p/p de zidovudina y del 20% - 60% p/p de lamivudina en una capa y del 40% - 80% p/p de zidovudina en la otra capa. De manera ventajosa, las composiciones pueden contener el 40% p/p de zidovudina y el 40% p/p de lamivudina en una capa y el 60% de zidovudina en la otra capa.

Las composiciones de la presente invención permiten a los pacientes una mayor libertad de regímenes de medicación de dosificación múltiple y facilitan la diligencia necesaria requerida para recordar los complejos programas y

horarios de dosificación diaria. Combinando zidovudina y lamivudina en una forma de dosificación única con tasas de liberación diferencial, pueden presentarse las dosis diarias deseadas en una dosis única. Las composiciones de la presente invención son particularmente adecuadas para su administración como una dosis única una vez al día. De manera ventajosa, las composiciones de la presente invención pueden administrarse una vez al día.

5 Las composiciones de la presente invención permiten convenientemente la administración de dos compuestos separados en una forma de dosificación unitaria que contiene, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 750 mg de zidovudina, particularmente desde aproximadamente 450 mg hasta aproximadamente 600 mg de zidovudina, y de la manera más particular aproximadamente 600 mg de zidovudina, y desde aproxima-
10 damente 50 mg hasta aproximadamente 450 mg de lamivudina, particularmente desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 mg de lamivudina y lo más particularmente 300 mg de lamivudina por forma de dosificación unitaria. La composición de la presente invención puede usarse en combinación con otras formulaciones farmacéuticas como un componente de un régimen de tratamiento de múltiples fármacos.

15 Las composiciones de la presente invención también pueden envasarse como artículos de fabricación que comprenden una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de zidovudina, o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma; y una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de lamivudina, o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Cualquiera de los diversos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para envasar comprimidos, comprimidos oblongos u otras formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral, que no degradarán los componentes de la presente invención, son adecuados para su uso en el envasado. Los comprimidos, compri-
25 midos oblongos u otras formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral pueden envasarse y estar contenidas en diversos materiales de envasado particularmente botellas de plástico y vidrio e incluyendo también envase tipo blister de dosis unitarias. El material de envasado también puede tener etiquetado e información relacionada con la composición farmacéutica impresa sobre el mismo. Adicionalmente, un artículo de fabricación puede contener un folleto, informe, aviso, panfleto u hoja de información que contiene la información del producto. Esta forma de información farmacéutica se denomina en la industria farmacéutica un "prospecto". Un prospecto puede estar unido a,
30 o incluido en, un artículo farmacéutico de fabricación. El prospecto y cualquier artículo de etiquetado de fabricación proporcionan información en relación a la composición farmacéutica. La información y el etiquetado proporcionan diversas formas de información utilizadas por los profesionales sanitarios y pacientes, describiendo la composición, su dosificación y otros parámetros diversos requeridos por las agencias normativas tales como las Food and Drug Agencies (agencias de alimentos y fármacos) de los Estados Unidos.

35 Las composiciones de la presente invención pueden formularse usando procedimientos y técnicas adecuadas para las características físicas y químicas de las composiciones y que se emplean comúnmente por los expertos en la técnica para preparar formas de dosificación orales utilizando procedimientos de granulación o comprensión directa. Remington, The Science & Practice of Pharmacy, págs. 1615-1623, 1625-1648, y otras secciones aplicables, 19ª ed. (1995).

40 Las composiciones de la presente invención en su aspecto de procedimiento se administran a un ser humano u otro mamífero en una cantidad segura y eficaz tal como se describe en el presente documento. Estas cantidades seguras y eficaces variarán según el tipo y el tamaño del mamífero que se está tratando y de los resultados deseados del tratamiento.

45 Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen y demuestran adicionalmente realizaciones particulares dentro del alcance de la presente invención.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 286 471 T3

Ejemplo 1

Fórmula de fabricación

5 *Material de liberación inmediata*

Material	Función	Cantidad unitaria (mg/comp.)	% p/p	Cantidad unitaria (kg/lote)
Capa de liberación inmediata				
Zidovudina	principio activo	300	35,29	1,41
Lamivudina	principio activo	300	35,29	1,41
Avicel PH 102	diluyente/aglutinante	215,65	25,37	1,01
Glicolato sódico de almidón	disgregante	25,50	3,0	0,12
Dióxido de silicio coloidal	deslizante	2,55	0,3	0,012
Estearato de magnesio	lubricante	6,38	0,75	0,03
Total		850	100	4,0

35 *Pesada y mezclado*

1. Se pesaron las cantidades apropiadas (véase la tabla anterior) de zidovudina, lamivudina, avicel, glicolato sódico de almidón, y dióxido de silicio coloidal y se registraron en la tabla anterior.
2. Se mezclaron juntos el dióxido de silicio coloidal y avicel para fines de tamizado.
3. Se tamizado los materiales en el siguiente orden: zidovudina, lamivudina, mezcla de avicel y dióxido de silicio coloidal, y glicolato sódico de almidón.
4. Los componentes tamizados de la etapa 3 anterior se añadieron a una mezcladora con tambor en V de 15,14 litros (16 cuartillos).
5. Se mezclaron los componentes durante 15 minutos.
6. Se pesó la cantidad apropiada de estearato de magnesio y se registró el peso en la tabla anterior.
7. Se tamizó el estearato de magnesio.
8. Se añadió el estearato de magnesio al material mezclado y se lubricó durante 2 minutos.

55

60

65

ES 2 286 471 T3

Fórmula de fabricación

Material de liberación controlada

Material	Función	Cantidad unitaria (mg/comp.)	% p/p	Cantidad unitaria (kg/lote)
Capa de liberación controlada				
Zidovudina	principio activo	300	60,0	3,0
HPMC K100LVP	liberación control	25	5	0,25
HPMC E4MP	liberación control	25	5	0,25
Avicel PH 102	diluyente/aglutinante	143,75	28,75	1,4375
Dióxido de silicio coloidal	deslizante	2,5	0,5	0,025
Estearato de magnesio	lubricante	3,75	0,75	0,0375
Total		500	100	5,00

Pesada y mezclado

9. Se pesaron las cantidades apropiadas (véase la tabla anterior) de zidovudina, K100LVP, E4M, avicel, y dióxido de silicio coloidal y se registraron en la tabla anterior.
10. Se mezclaron juntos el dióxido de silicio coloidal y el avicel para fines de tamizado.
11. Se tamizaron los materiales en el siguiente orden: zidovudina, K100LVP, E4M, y mezcla de avicel y dióxido de silicio coloidal.
12. Se añadieron los componentes tamizados de la etapa 10 anterior a una mezcladora con tambor en V de 15,14 litros (16 cuartillos).
13. Se mezclaron los componentes durante 15 minutos.
14. Se pesó la cantidad apropiada de estearato de magnesio y se registró el peso en la tabla anterior.
15. Se tamizó el estearato de magnesio.
16. Se añadió el estearato de magnesio al material mezclado y se mezcló durante 2 minutos.

Compresión

Se comprimieron la mezcla de comprimido de liberación inmediata y la mezcla de comprimido de liberación controlada usando una prensa de comprimidos bicapa o una prensa de comprimidos multicapa para producir los comprimidos finales.

Alternativamente, la capa de liberación inmediata o bien la capa de liberación controlada pueden tratarse mediante granulación en húmedo en la que los principios activos están en la mezcla de excipientes o disueltos o suspendidos en la disolución de aglutinante o disolvente de granulación. Alternativamente, la capa de liberación inmediata o bien la capa de liberación controlada pueden tratarse mediante compactación de rodillo en la que los excipientes y principios activos se compactan a diversas presiones para producir gránulos adecuados para la compresión de comprimidos. La compresión puede conseguirse en una prensa de comprimidos convencional o una prensa de comprimidos bicapa.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 i) una formulación de liberación controlada de 3'-azido-3'-desoxitimidina o cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 10 ii) una formulación de liberación inmediata de 3'-azido-3'-desoxitimidina o cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

- 15 i) una capa que contiene una formulación de liberación controlada de 3'-azido-3'-desoxitimidina o cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 20 ii) una segunda capa que contiene una formulación de liberación inmediata de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma y 3'-azido-3'-desoxitimidina o cualquier sal, solvato, éster, o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la formulación de liberación controlada libera 3'-azido-3'-desoxitimidina en el periodo de 3 - 6 horas.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en la que la formulación de liberación controlada comprende una mezcla de polímeros.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que los polímeros son hidroxipropilmetilcelulosa.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que la cantidad de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona es desde 150 hasta 450 mg por forma de dosificación unitaria.

7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que la cantidad de 3'-azido-3'-desoxitimidina es desde 100 hasta 750 mg forma de dosificación unitaria.

8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en la que se proporciona (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona sustancialmente libre del enantiómero (+) correspondiente.

9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en la que se proporciona (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona de modo que el enantiómero (+) correspondiente está presente en una cantidad no superior a aproximadamente el 5% p/p de la cantidad de (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, para su administración una vez al día.

11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en forma de un comprimido bicapa o comprimido multicapa.

12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en forma de un comprimido bicapa.

13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en forma de un comprimido dentro de un comprimido.

14. Uso de 3'-azido-3'-desoxitimidina o cualquier sal, solvato, éster o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma y (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona o cualquier sal, solvato, éster o sal de tal éster farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un mamífero.