



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 770**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

C07D 213/42 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08771565 .2**

96 Fecha de presentación : **20.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2178512**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54

Título: **Composiciones en comprimidos que contienen atazanavir.**

30

Prioridad: **22.06.2007 US 945691 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

73

Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 05843-4000, US

72

Inventor/es: **Koo, Otilia May Yue;**
Nikfar, Faranak y
Diaz, Steven

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 770 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 en comprimidos que contienen atazanavir

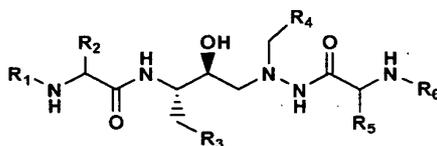
Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, procedimientos y procedimientos de tratamiento.

5 **Antecedentes de la invención**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una grave enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad de rechazar las infecciones oportunistas potencialmente mortales.

10 La patente de EE.UU. Nº 5.849.911 de Fässler y col. desvela una serie de azapéptidos inhibidores de la proteasa del VIH (que incluyen atazanavir) que tienen la estructura



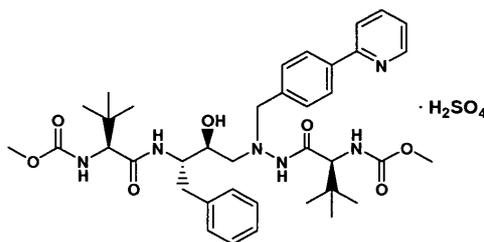
en la que

R₁ es un alcóxicarbonilo inferior,

R₂ es un alquilo inferior secundario o terciario o un alquiltio inferior-alquilo inferior,

15 R₃ es fenilo que no está sustituido o está sustituido por uno o más radicales alcoxi inferiores, o C₄-C₈ cicloalquilo, R₄ es fenilo o ciclohexilo, cada uno sustituido en la posición 4 por un heterociclillo saturado que está unido mediante un anillo de átomos de carbono, tiene entre 5 y 8 átomos en el anillo, contiene entre 1 y 4 heteroátomos elegidos de entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfonilo (-SO-) y sulfonilo (-SO₂-) y no está sustituido o está sustituido por un alquilo inferior o un bifenilo-alquilo inferior, R₅, independientemente de R₂, tiene uno de los significados mencionados para
20 R₂, y R₆, independientemente de R₁, es un alcóxicarbonilo inferior o una sal del mismo, siempre que haya presente al menos un grupo formador de sal que incluya varias sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del mismo.

La patente de EE.UU. Nº 6.087.383 de Singh y col. desvela la sal de bisulfato del azapéptido inhibidor de la proteasa del VIH conocido como atazanavir, que tiene la estructura



25 (denominado en lo sucesivo en el presente documento "bisulfato de atazanavir" o "sulfato de atazanavir").

La publicación de patente de EE.UU. Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, desvela procedimientos para preparar el inhibidor de la proteasa del VIH bisulfato de atazanavir y nuevas formas del mismo.

30 El atazanavir está disponible comercialmente como una medicina de prescripción en la compañía Bristol-Myers Squibb, Nueva York, con el nombre comercial REYATAZ® (sulfato de atazanavir) para el tratamiento del VIH. Aprobado en 2003 por la Food and Drug Administration de Estados Unidos, REYATAZ® (sulfato de atazanavir) está disponible actualmente en forma de cápsulas de 100 miligramos ("mg"), 150 mg, 200 mg y 300 mg. La demanda por parte de pacientes de REYATAZ® (sulfato de atazanavir) ha sido sustancial y continúa creciendo.

35 La combinación de atazanavir y abacavir en la terapia del VIH se desvela en: Protease Inhibitor-Based Regimes for HIV-therapy. S. Walmsley. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2007, 45 (suplemento 1): S5-S13.

Actualmente, el sulfato de atazanavir está disponible comercialmente en forma de comprimidos. Aunque a menudo se desea la administración de medicinas en forma de cápsulas, la administración en forma de comprimidos puede

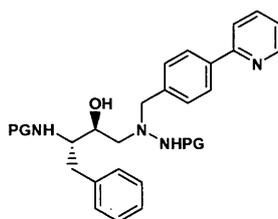
ser ventajosa. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionar: responsabilidad reducida ante la manipulación; facilidad de ingestión; dosis fácilmente divisibles; y la capacidad de combinar fármacos en una combinación de dosis fija en comprimidos de una única capa o de varias capas, por ejemplo, comprimidos en bicapa.

Sumario de la invención

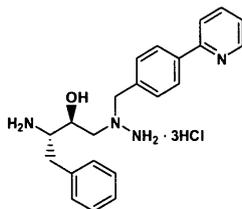
- 5 La invención engloba comprimidos que contienen comprimidos que comprenden sulfato de atazanavir, opcionalmente con otros agentes activos, por ejemplo, agentes anti-VIH. El sulfato de abacavir y los gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular que puede usarse para elaborar los comprimidos, las composiciones que comprenden una pluralidad de los gránulos, los procedimientos para elaborar los gránulos y los comprimidos, y los procedimientos para tratar el VIH.
- 10 Mediante la presente invención ahora es posible proporcionar comprimidos de atazanavir en forma de comprimidos. Según la presente invención, se combina un lubricante con sulfato de atazanavir durante la preparación de los gránulos. Bastante sorprendentemente, los comprimidos formados a partir de los gránulos pueden tener unas propiedades de disolución del comprimido deseables y unas propiedades de procesamiento deseables durante su elaboración.

Descripción detallada de la invención

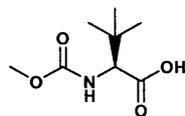
- Según la presente invención, el procedimiento con el que se prepara el sulfato de atazanavir no es crítico. Típicamente, el sulfato de atazanavir está presente como Forma A, Forma E3 o Patrón C, preferentemente en particular en una forma farmacéuticamente aceptable. A menudo, las formas cristalinas del atazanavir y las sales del mismo están en una forma sustancialmente pura. Estas formas se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. N^o US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005. El término "farmacéuticamente aceptable", según se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, en el ámbito de un juicio médico razonable, son adecuados para su contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otras complicaciones problemáticas proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. El término "sustancialmente puro" significa un compuesto con una pureza química de al menos aproximadamente el 90% en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 95% en peso, más preferentemente al menos aproximadamente el 98% en peso del compuesto, y menos de aproximadamente el 10% en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 5% en peso y más preferentemente menos de aproximadamente el 2% en peso de otros compuestos con una estructura química diferente a la del compuesto.
- 30 En un procedimiento adecuado puede prepararse atazanavir en forma de su base libre y tratando una disolución de una sal de triamina protegida, con la estructura



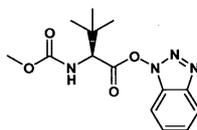
- (en la que PG representa un grupo protector tal como t-butiloxycarbonilo (Boc) o trifluoroacetilo, preferentemente Boc, con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico (cuando se usa Boc), o una base (cuando se usa trifluoroacetilo) en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o metanol, disolvente que preferentemente es cloruro de metileno, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 °C, preferentemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 40 °C, para formar la sal ácida de triamina, preferentemente la sal clorhídrica con la estructura



- 40 y sin aislar la sal ácida de triamina, haciendo reaccionar la sal ácida de triamina con un éster activo de un ácido con la estructura

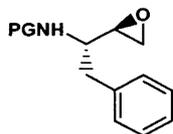


preferentemente el éster activo con la estructura

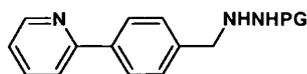


- 5 en presencia de una base tal como K_2HPO_4 , diisopropiletamina, N-metilmorfolino, carbonato sódico o carbonato potásico, preferentemente K_2HPO_4 en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, una mezcla de acetato de etilo y acetato de butilo, acetonitrilo o acetato de etilo, preferentemente cloruro de metileno, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 50 °C, preferentemente desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 40 °C, para formar la base libre de atazanavir.

El material de partida de la triamina protegida puede prepararse haciendo reaccionar el epóxido



- 10 en el que PG es preferentemente Boc tal como N-(terc-butiloxicarbonil)-2(S)-amino-1-fenil-3(R)-3,4-epoxi-butano, con el carbamato de la hidracina



en el que PG es preferentemente Boc en presencia de alcohol isopropílico u otro alcohol tal como etanol o butanol.

- 15 Un procedimiento adecuado para preparar los cristales de la Forma A de la sal de sulfato de atazanavir, se emplea una técnica de cristalización cúbica modificada en la que la base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico en el que el sulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble e incluye acetona, una mezcla de acetona y N-metilpirrolidona, etanol, una mezcla de etanol y acetona y similares, para proporcionar una disolución con una concentración de base libre de atazanavir en el intervalo de desde aproximadamente el 6,5 hasta aproximadamente el 9,7% en peso, preferentemente desde aproximadamente el 6,9 hasta aproximadamente el 8,1% en peso de base libre de atazanavir.

- 20 La disolución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 55 °C, preferentemente desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 50 °C, y se hace reaccionar con una cantidad de ácido sulfúrico concentrado (que contiene desde aproximadamente el 95 hasta aproximadamente el 100% de H_2SO_4) para que reaccione con menos de aproximadamente el 15%, preferentemente desde aproximadamente el 5 hasta menos de aproximadamente el 12%, más preferentemente desde aproximadamente el 8 hasta aproximadamente el 10% en peso de la base libre de atazanavir total. Por lo tanto, la disolución de partida de base libre de atazanavir se hará a reaccionar inicialmente con menos de aproximadamente el 15%, preferentemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 12%, en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico que se va a emplear. Durante la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 55 °C, preferentemente desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 50 °C.

La reacción se deja continuar durante un periodo de desde 12 hasta aproximadamente 60 minutos, preferentemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30 minutos.

- 35 La mezcla de reacción se siembra con cristales de la Forma A de sulfato de atazanavir empleando una cantidad de siembra en el intervalo de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 80% el peso, preferentemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 8% en peso, basado en el peso de la base libre de atazanavir remanente en la mezcla de reacción, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 55 °C, preferentemente desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 50 °C.

La reacción se deja continuar hasta que comienza la cristalización. A continuación se añade ácido sulfúrico en múltiples etapas a una tasa creciente según la ecuación cúbica según se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, para formar sulfato de atazanavir, que tras la cristalización produce cristales de la Forma A.

5 El tamaño y la morfología de la partícula cristalina de la sal de sulfato atazanavir formada son independientes de la tasa de adición del ácido sulfúrico, que determina la tasa de cristalización. Se ha averiguado que una técnica de cristalización "cúbica" modificada (ácido añadido a una tasa creciente según una ecuación cúbica) proporciona unos cristales de sulfato de atazanavir relativamente más grandes y mejor definidos, junto con un intervalo de tamaño de partícula más estrecho y menos finos, que una cristalización a una tasa de adición constante. Se ha demostrado que
10 la lenta tasa de flujo inicial de ácido favorece el crecimiento cristalino con respecto a una nucleación secundaria. Por lo tanto, según se incrementa el área superficial con el tamaño de partícula, el lecho de siembra es capaz de aceptar la creciente tasa de flujo ácido sin inducir una nucleación secundaria. La lenta tasa de adición inicial da tiempo para que los cristales crezcan mayores, incrementando el tamaño medio. La cristalización cúbica proporciona una torta de filtro menos compresible, que ayuda a una extracción y lavado eficaces de la torta, así como proporciona un
15 producto que se seca más fácilmente con menos masas sólidas que el producto cristalizado a una tasa de adición constante.

El material de Patrón C puede prepararse, por ejemplo, exponiendo los cristales de la Forma A a agua, seguido de secado. El material de Patrón C también puede formarse exponiendo los cristales de la Forma A a una elevada
20 humedad relativa, de más de aproximadamente el 95% de HR, preferentemente desde aproximadamente el 95 hasta aproximadamente el 100% de HR (vapor de agua), durante al menos 24 horas, preferentemente desde aproximadamente 24 hasta aproximadamente 48 horas. El material de Patrón C también puede prepararse mediante granulación en húmedo de la Forma A del sulfato de atazanavir para producir gránulos de sulfato de atazanavir, y secando después los gránulos.

La Forma E3 puede prepararse, por ejemplo, suspendiendo la base libre de atazanavir en etanol, tratando la
25 suspensión con ácido sulfúrico concentrado empleando una proporción molar entre el ácido y la base libre en el intervalo de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1,1:1, calentando la disolución resultante a desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 40 °C, sembrando la disolución con cristales humedecidos en etanol de E3 de sulfato de atazanavir, tratando la mezcla con heptano (u otro disolvente tal como hexano o tolueno),
30 filtrando y secando para rendir la Forma E3 del sulfato de atazanavir (solvato en trietanol). La etapa de siembra empleará una cantidad de siembras para efectuar la formación de cristales de E3, por ejemplo, una proporción molar entre las siembras de E-3 de sulfato de atazanavir y de la base libre en el intervalo de desde aproximadamente 0,02:1 hasta aproximadamente 0,04:1.

Los detalles adicionales concernientes a la preparación del sulfato de atazanavir adecuado para su uso según la
35 presente invención se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

La presente invención contempla el uso de cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, lubricantes, disgregantes, aglutinantes, materiales de relleno (también denominados "coadyuvantes de compresión"), tensioactivos, recubrimientos en película y disolventes. Algunos ejemplos de algunos de estos
40 ingredientes se establecen a continuación y se describen con más detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, segunda edición, Ed. A. Wade y P. J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra. La selección y las cantidades de dichos ingredientes que se van a usar según la presente invención no son críticas y las puede determinar el experto en la materia.

Algunos ejemplos de lubricantes adecuados para su uso según la invención, pero no limitados a, estearato magnésico, estearato de cinc, estearato cálcico, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato sódico, benzoato
45 sódico, lauril sulfato sódico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo; aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnaúba y polietilenglicol. Según la invención, se pretende que los ingredientes también conocidos como "deslizantes" estén incluidos en el ámbito de los lubricantes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio, silicato cálcico, fosfato cálcico y talco.

Algunos ejemplos de disgregantes adecuados para su uso según la invención, pero no limitados a, croscarmelosa
50 sódica, crospovidona, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, glucolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, metil celulosa, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica, ácido algínico, dióxido de silicio coloidal, goma guar, silicato aluminomagnésico, poliacrilina potásica y alginato sódico.

Algunos ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso según la invención, pero no limitados a, acacia,
55 carbómero, dextrina, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metil celulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, glucosa, lactosa, silicato aluminomagnésico, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, polivinilpirrolidona, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, ácido algínico, alginato sódico, ceína, cera de carnaúba, parafina, espermaceti, polietilenos y cera microcristalina.

Algunos ejemplos de materiales de relleno adecuados para su uso según la invención, pero no limitados a, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, dextratos, dextrina, manitol, fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato cálcico, carbonato magnésico, óxido magnésico, fosfato cálcico, fosfato dicálcico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles, azúcar de repostería, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, maltodextrina, polimetacrilatos, cloruro potásico, cloruro sódico, sacarosa, esferas de azúcar y talco.

Según la invención, cuando los ingredientes se incorporan antes de la granulación, se denominan "intragranulares", es decir, dentro del gránulo. Cuando los ingredientes se incorporan después de la granulación, se denominan "extragranulares".

Un aspecto de la invención proporciona un gránulo que comprende sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, teniendo dicho gránulo una sección interior y una superficie exterior, y en el que al menos una porción del lubricante intragranular está presente en la sección interior del gránulo, es decir, dentro del gránulo. La sección interior del gránulo está definida por un espacio con un volumen dentro del gránulo. Típicamente, el volumen del espacio es al menos el 10% del volumen total del gránulo, más típicamente al menos el 50% del volumen total del gránulo, e incluso más típicamente al menos el 80% del volumen total del gránulo. Con el propósito de clarificar, el espacio ocupado por la sección interna de gránulo no debe confundirse con espacio vacío. Está ocupado por el sulfato de atazanavir, el lubricante intragranular y opcionalmente otros ingredientes.

Típicamente, el gránulo comprende desde aproximadamente el 0,1 hasta el 15% del lubricante intragranular, más típicamente desde aproximadamente el 1 hasta el 5% del lubricante intragranular basado en el peso total del gránulo.

Típicamente, el gránulo comprende desde aproximadamente el 10 hasta el 99,9% del sulfato de atazanavir, más típicamente desde aproximadamente el 30 hasta el 90% del sulfato de atazanavir basado en el peso total del gránulo.

El gránulo puede comprender adicionalmente, por ejemplo, desde aproximadamente el 1 hasta el 20%, basado en el peso total del gránulo, de un disgregante.

El gránulo puede comprender opcionalmente, por ejemplo, desde aproximadamente el 0 hasta el 20%, basado en el peso total del gránulo, de un aglutinante.

El gránulo puede comprender adicionalmente, por ejemplo, desde aproximadamente el 1 hasta el 20%, basado en el peso total del gránulo, de un material de relleno.

La presente invención engloba adicionalmente una composición que comprende una pluralidad de los gránulos. Dicha composición puede existir en envases, por ejemplo, cuando los gránulos se preparan en un lugar de elaboración y se comprimen en otro lugar.

En un aspecto de la invención se prevé un comprimido que comprende gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, teniendo dichos gránulos una sección interior y una superficie exterior y en el que al menos una porción del lubricante intragranular está presente en la sección interior de los gránulos.

Típicamente, el comprimido comprende desde aproximadamente el 0,1 hasta el 10% del lubricante intragranular, más típicamente desde aproximadamente el 0,5 hasta el 8% del lubricante intragranular, basado en el peso total del comprimido.

Típicamente, el comprimido comprende aproximadamente el 10 hasta el 99,9% del sulfato de atazanavir, más típicamente desde aproximadamente el 30 hasta el 90% del sulfato de atazanavir, basado en el peso total del comprimido. El comprimido comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de atazanavir, presente como sulfato de atazanavir. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo a un paciente, por ejemplo, una reducción sostenida de la carga vírica. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga vírica, la restauración y la conservación de la función inmunológica, la mejora en la calidad de vida y la reducción en la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado individualmente, el término se refiere a ese ingrediente individualmente. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran combinados como sucesiva o simultáneamente. El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos. La dosis típica de atazanavir que se va a administrar a los pacientes, por ejemplo, seres humanos de aproximadamente 70 kilogramos ("kg") de peso corporal, es desde aproximadamente 3 miligramos ("mg") hasta aproximadamente 1,5 gramos ("g"), preferentemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1,25 g, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 600 mg por persona y día, divididos preferentemente en de 1 a 4 dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Habitualmente, los niños reciben la mitad de la dosis del adulto. La presente invención también engloba el tratamiento de una infección por VIH en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente eficaz de un comprimido de la invención.

Típicamente, el comprimido comprende desde aproximadamente el 1 hasta el 20%, más típicamente desde aproximadamente el 2 hasta el 12%, basado en el peso total del comprimido, de un disgregante.

5 Típicamente, el comprimido comprende desde aproximadamente el 0 hasta el 10%, más típicamente desde aproximadamente el 0,2 hasta el 6%, basado en el peso total del comprimido, de un aglutinante.

Típicamente, el comprimido comprende desde aproximadamente el 5 hasta el 90%, más típicamente desde aproximadamente el 15 hasta el 40%, basado en el peso total del comprimido, de un material de relleno.

Típicamente, el comprimido comprende desde aproximadamente el 0,1 hasta el 3%, más típicamente desde aproximadamente el 0,2 hasta el 1,5%, basado en el peso total del comprimido, de un lubricante extragranular.

10 Algunos ejemplos del lubricante intragranular en este aspecto se eligen de entre ácido esteárico, dióxido de silicio y mezclas de los mismos. Un ejemplo del lubricante extragranular es estearato magnésico.

15 Los comprimidos de la presente invención también pueden estar recubiertos con película. La concentración del recubrimiento en película puede variar hasta aproximadamente el 10% para complementar la cantidad de fármaco, y preferentemente aproximadamente del 2,5 hasta aproximadamente el 3,5%. Las suspensiones de recubrimiento en película típicas incluyen combinaciones de uno, dos o tres de los siguientes componentes: carboximetil celulosa sódica, cera de carnaúba, acetato ftalato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar de repostería, etil celulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metil celulosa, cera microcristalina, Opadry y Opadry II, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, goma laca, sacarosa, talco, dióxido de titanio y ceína.

20 En otro aspecto de la invención se incluyen uno o más de otros agentes con actividad anti-VIH en el comprimido. Según se usa en el presente documento, el término "actividad anti-VIH" significa que el agente es eficaz frente al virus del VIH. Pueden elegirse otros agentes, por ejemplo, del grupo formado por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la fijación del VIH, inhibidores del CCR5, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.

25 Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH elegido del grupo formado por didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una combinación preferida con atazanavir es cuando los otros agentes son fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina. Una dosis típica del fármaco Truvada™ (fumarato de emtricitabina - tenofovir disoproxilo) es 200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir, un comprimido una vez al día. Una dosis típica del fármaco Epzicom™ M (abacavir-lamivudina) es 600 mg de sulfato de abacavir y 300 mg de lamivudina. Las dosis adecuadas para la terapia de combinación con atazanavir pueden determinarlas los expertos en la materia.

30 Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH elegido del grupo formado por delavirdina, efavirenz, nevirapina y UK 4530C 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de la proteasa del VIH elegido del grupo formado por amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ritonavir es un fármaco preferido para usar en combinación con sulfato de atazanavir como otro agente con actividad anti-VIH. Sin embargo, ritonavir se usa más habitualmente como un agente potenciador para otro fármaco, por ejemplo, atazanavir. Cuando se administra potenciador del inhibidor de la proteasa, los intervalos de dosificación típicos varían entre 100-400 mg dos veces al día, o si se usa como una parte de un régimen administrado una vez al día, 100-200 mg una vez al día.

40 Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de la fusión del VIH elegido de entre enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor del CCR5 elegido del grupo formado por maraviroc, Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, PF-232798 y UK-427,857, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es el inhibidor del CXCR4 AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es el inhibidor de la gemación o la maduración PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro agente es el inhibidor de la integrasa raltegravir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El nombre químico de la sal potásica es sal monopotásica de N-[(4-fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-

5

[[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidincarboxamida. Raltegravir se describe en, por ejemplo, el documento WO 2003/035077 publicado el 1 de mayo de 2003, y en *Drugs of the Future* 2007, 32 (2): 118-122, Y Wang., y col. Las dosis típicas de raltegravir en monoterapia son 100, 200, 400 y 600 mg administrados dos veces al día. Las dosis adecuadas para la terapia de combinación con atazanavir pueden determinarlas los expertos en la materia.

La Tabla 1 incluye algunos agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH que pueden ser adecuados para su uso según la presente invención como los otros agentes con actividad anti-VIH, así como otros fármacos que pueden ser coadministrados.

TABLA 1. Antivíricos

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
097 (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa)	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, CRS
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de la proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
Acemanan	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen CA) (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH, CRS, SLA positivo en VIH, SIDA con SLA positivo en VIH, SIDA
Interferón alfa del VIH en combinación con Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa aberrante lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
Ar177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'1 Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ qui Novartis	SIDA por infección por VIH, SIDA, CRS
(CGP-61755) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus

10

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Sulfato de curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV retinitis por CMV
Citoven	Syntex	Riesgo de pérdida de visión
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis por CMV
Delaviridina (inhibidor de la TI)	pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, positivo en VIH asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
ddl Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de la proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS
Efavirenz (DMP 266) (-)6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE (inhibidor no nucleosídico de la TI)	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS
EL10	Ela) Corp, PLC GA) (Gainesville, GA)	Infección por VIH Infección por VIH
Emtricitabina (Emtriva®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Emory University	Infección por VIH, SIDA, CRS
GS 840 (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS
HBV097 (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa)	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, positivo en VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'1 Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
Lamivudina, 3TC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA CRS, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir (inhibidor de la proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, CRS
Nevirapina (inhibidor de la TI)	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, CRS
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor del VIH
Péptido T Octapéptido Secuencia	Labs Peninsula (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc. Products,	CMV retinitis, Infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690 (inhibidor de la proteasa)	pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS
Probucof	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir (inhibidor de la proteasa)	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS
Saquinavir (inhibidor de la proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS
Estavudina; d4T Dideshidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, CRS
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabine	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS, with AZT

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, Sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread [®]) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA
Combivir [®] (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
Succinato de abacavir (o Ziagen [®]) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtida, T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión vírica
Trizivir [®]		Infección por VIH, SIDA
Kaletra [®]	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS

INMUNOMODULADORES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	<i>Wveth-Averst</i>	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemanan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, Sarcoma de Kaposi
EL 10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con los linfocitos CD4+
Interferón Gamma	Genentech	CRS, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de las colonias de macrófagos granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de las colonias de macrófagos granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de las colonias de macrófagos granulocitos	Schering-Plough	SIDA en combinación con AZT
Inmunoestimulante del núcleo de la partícula de VIH	Rorer	Seropositivo para VIH
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, CRS, VIH, en combinación con AZT

(continuación)

INMUNOMODULADORES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
IL-2 Interleucina-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA, incremento en los recuentos de linfocitos CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, CRS, SLA
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, CRS, SLA
Dietilditiocarbamato de imutiol	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
MTP-PE Muramil-Tripéptido Factor estimulante de las colonias de granulocitos	Ciba-Geigy Corp. Amgen	SIDA con sarcoma de Kaposi, en combinación con AZT
Remune	Respuesta inmune	Inmunoterápico
rCD4 CD4 Recombinante Soluble Humano	Genentech	SIDA, CRS
rCD4-IgG híbridos		SIDA, CRS
CD4 Recombinante Soluble Humano	Biogen	CRS SIDA, CRS
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación con AZT	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS
SK&F106528 T4 Soluble	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	CRS, en combinación con interferón gamma

ANTI-INFECCIOSOS		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	NPP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla de Nistatina Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Dow	NPP
Pentamidina Isetionato (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de la NPP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de la NPP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la NPP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrea	Criptosporidia
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm	Histoplasmosis; Meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	NPP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina recombinante humana	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a la terapia con AZT
Hormona del crecimiento recombinante humana	Serono	Deterioro relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada con el SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Deterioro relacionado con el SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

5 El bisulfato de abacavir puede incluirse en la misma fase que el sulfato de atazanavir o su formulación, es decir, como un comprimido monolítico, o puede incluirse en otra fase, es decir, un comprimido en multicapa. Cuando se incluye en un comprimido monolítico, el sulfato de abacavir puede mezclarse intragranularmente con el sulfato de atazanavir o su formulación, o añadirse extragranularmente. Cuando se incluye en un comprimido en multicapa, el sulfato de atazanavir está en una capa y el sulfato de abacavir está en otra capa, por ejemplo, en bicapa. Alternativamente, cuando se combina más de uno de los otros agentes con actividad anti-VIH con el sulfato de atazanavir, por ejemplo, ritonavir, emtricitabina y tenofovir, en un comprimido en multicapa, puede ser deseable separar ciertos agentes incorporándolos en capas separadas.

10 Los gránulos pueden prepararse mediante un procedimiento para preparar gránulos que comprende:

- (a) mezclar el sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular para una primera mezcla;
- (b) granular (por ejemplo, mediante granulación en húmedo) la primera mezcla en presencia de un fluido (por ejemplo, agua, etanol, una disolución de hidroxipropil celulosa, espuma de hidroxipropil celulosa, una disolución de povidona) para formar gránulos húmedos;
- (c) eliminar al menos una porción del líquido de los gránulos húmedos para formar gránulos secos. Típicamente, el procedimiento comprende adicionalmente dimensionar (por ejemplo, moler) el granulado seco para formar

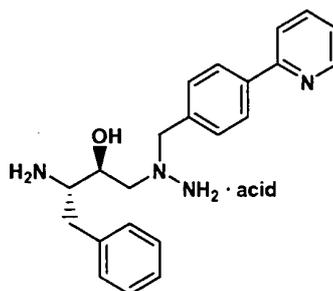
gránulos dimensionados, comprimiendo los gránulos dimensionados en un comprimido y recubriendo el comprimido con un recubrimiento en película para formar un comprimido recubierto.

- 5 La granulación en húmedo puede realizarse, por ejemplo, usando mezcladoras granuladoras, tales como una mezcladora granuladora Fielder 10 L de alto cizallamiento, una granuladora de bajo cizallamiento, de tambor o de cubeta, y una granuladora de lecho fluido. La granulación también puede conseguirse realizando la granulación en seco (sin fluido) usando un procedimiento de compactación con rodillo. Una técnica preferida para realizar la etapa de granulación según la presente invención es usar una espuma aireada acuosa tal como la descrita en la Patente de EE.UU. N° 7.011.702 concedida el 14 de marzo de 2006. La etapa de secado puede realizarse, por ejemplo, usando una secadora de lecho fluido Glatt WSG- 15 o una secadora de bandeja. La etapa de dimensionamiento (por ejemplo, la molienda) puede realizarse, por ejemplo, usando molinos tales como un molino Comil o Fitz. Las etapas de mezcla pueden realizarse con una mezcladora en V o una mezcladora de cinta. La etapa de compresión para formar el comprimido puede realizarse, por ejemplo, usando una variedad de prensas que incluyen una prensa beta, una prensa de estación única en F o una Korsh de 6 estaciones. El recubrimiento en película puede realizarse, por ejemplo, en una columna de recubrimiento Glatt o una Hi-coater más pequeña (cubeta de 9" 12").
- 10
- 15 Los siguientes ejemplos son ejemplos de referencia.

EJEMPLO de referencia 1

Sal del sulfato de 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxicarbonil)-L-tert-leucinil]amino}-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano, (Forma A) (sulfato de atazanavir -Forma A)

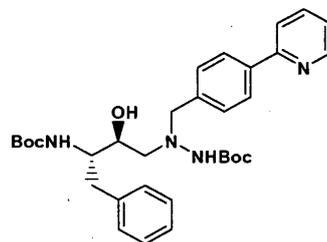
A.



20

(1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[terc-butiloxicarbonil]amino]-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano · 3 HCl (Sal de triamina · 3 HCl))

- 25 A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1000 ml equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura se le añadió la triamina protegida 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[terc-butiloxicarbonil]amino]-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano

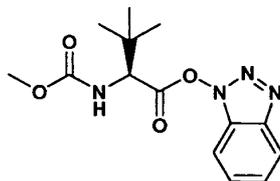
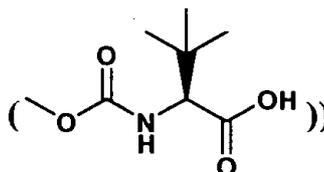


- 30 (100 g, 0,178 mol), y CH₂Cl₂ (500 ml; 5 ml/g de aporte de triamina protegida) (preparada según se describe en Z. Xu y col., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)) y la suspensión resultante se agitó mientras se mantenía la temperatura de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 22 °C.

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (68 ml, 0,82 mol, 4,6 equiv.) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 5 y 30 °C. La mezcla de reacción se calentó entre 30 y 40 °C y se agitó hasta que la reacción se consideró completa mediante el ensayo de HPLC.

- 35 Se añadió agua (70-210 ml, 0,7-2,1 ml/g de aporte de triamina protegida) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se dejaron separar las fases. El producto superior (sal de triamina · 3 HCl), un rico aceite acuoso, se transfirió a un embudo de adición.

B.

**(Éster activo de N-metoxicarbonil-L-terc-leucina**

- 5 A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3000 ml equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una entrada de nitrógeno y una sonda de temperatura se le añadieron N-metoxicarbonil-L-terc-leucina (77,2 g, 0,408 mol, 2,30 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (60,8 g, 0,450 mol, 2,53 equiv.), y N-etil N'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) (82,0 g, 0,430 mol, 2,42 equiv.), seguido de CH₂Cl₂ (880 ml; 8,8 ml/g de aporte de triamina protegida) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (18-25°C) hasta que se completó la formación del éster activo, valorada mediante HPLC.

C. 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano (base libre de atazanavir)

Se disolvió fosfato potásico dibásico anhidro (K₂HPO₄; 226 g, 1,30 mol, 7,30 equiv., con respecto a la triamina protegida) en 1130 ml de agua (11,3 ml/g de triamina protegida; 5 ml/g of K₂HPO₄).

- 15 La disolución de K₂HPO₄ se añadió a la disolución de éster activo preparada en la Parte B. A la mezcla agitada del éster activo/K₂HPO₄ acuoso se le añadió lentamente la sal clorhídrica de la disolución acuosa de la Parte A durante un periodo de 1,5 a 2,0 h manteniendo la agitación y una temperatura de la cuba de entre 5 y 20°C.

Una vez que se completó la adición de la disolución clorhídrica de la Parte A, la mezcla de reacción (reacción de acoplamiento) se calentó a 30-40°C y se agitó hasta que la reacción de acoplamiento se consideró completa mediante un ensayo de HPLC.

20 La mezcla de acoplamiento se enfrió hasta de 15 a 20°C y la fase orgánica inferior rica en productos se separó de la fase acuosa superior consumida.

25 La fase orgánica rica en producto se lavó con NaH₂PO₄ 1M (880 ml; pH = 1,5; 8,8 ml/g de aporte de triamina protegida; 5 mol equiv. con respecto a la triamina protegida), se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa consumida.

La fase orgánica rica en producto se agitó con NaOH 0,5 N (800 ml; 8 ml/g de aporte de triamina protegida) hasta que el ensayo de HPLC de la fase orgánica rica mostró que los ésteres activos estaban por debajo de 0,3 l.l. cada uno. Se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa consumida.

30 La fase orgánica rica se lavó con NaH₂PO₄ al 5% (450 ml, 4,5 ml/g de aporte de triamina protegida; pH = 4,3), se dejaron separar las fases y se eliminó la fase acuosa consumida.

La fase orgánica rica se lavó con NaCl al 10% p/v (475 ml, 4,75 ml/g de aporte de triamina protegida) y se eliminó la fase acuosa consumida.

La concentración de la base libre del título en la disolución era de 120 a 150 mg/ml, con un rendimiento del procedimiento calculado de 95-100 mol%.

35 D. Intercambio de disolvente desde CH₂Cl₂ hacia acetona/N-metilpirrolidona

A la rica disolución de base libre de la Parte C, en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3000 ml equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un condensador de destilación, se le añadió N-metilpirrolidona (148 ml; 1,25 ml/g de base libre de la Parte C basada en un ensayo de cuantificación durante el procedimiento). La disolución se concentró hasta aproximadamente 360 ml (2,5-3,5 ml/g de base libre de la Parte C) usando una funda térmica a 70°C o menos; se añadieron 500 ml de acetona (4-5 ml/g de base libre de la Parte C) a la disolución concentrada y la mezcla se destiló hasta un volumen de aproximadamente 400 ml o menos.

La adición de acetona y la destilación se repitieron hasta que el ensayo durante el procedimiento indicó que el nivel de CH_2Cl_2 había alcanzado el punto final objetivo. Al volumen de cristalización, el contenido en CH_2Cl_2 de la disolución orgánica rica era del 0,77% v/v. Se añadió acetona a la disolución de base libre concentrada para alcanzar una disolución total de 16 ml/g de base libre. La temperatura del baño se mantuvo a 40-50 °C para evitar la cristalización de la base libre. La disolución se filtró de residuos a través de un filtro de 10 micrómetros o más fino mientras se mantenía la temperatura a entre 40 y 50 °C. El filtro de residuos se lavó con acetona (125 ml, 1,0 ml/g de base libre) y el lavado se añadió a la disolución rica en base libre de acetona/N-metilpirrolidona, que se usó en la siguiente etapa.

E. Sal del sulfato de 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano

Se añadió aproximadamente el 10% (2 g) de la carga total de ácido sulfúrico concentrado (19 g, 1,10 equiv.) a la disolución de base libre de acetona/N-metilpirrolidona de la Parte D, mientras se mantenía la temperatura a 40-50 °C, mediante una adición subyacente.

La mezcla de reacción se sembró con un 5,0% en peso (con respecto a la base libre calculada en disolución) de la sal de sulfato. La mezcla de siembra se agitó a 40-50 °C durante al menos 30 minutos, tiempo durante el cual la sal de sulfato comenzó a cristalizar, según se evidenció por el incremento en la opacidad de la mezcla durante este tiempo.

El ácido sulfúrico remanente (17,8 g) se añadió durante aproximadamente 5 h en cinco etapas según el siguiente protocolo, definido por una ecuación cúbica, mientras se mantenía la temperatura a 40-50 °C. La tasa de cada etapa de adición se determinó según la ecuación cúbica descrita en la Publicación de Patente de EE.UU. N° US20050256202A1, publicada 17 de noviembre de 2005

Una vez completada la adición del H_2SO_4 , la suspensión se enfrió a 20-25 °C durante al menos 1 h con agitación. La suspensión se agitó a 20-25 °C durante al menos 1 h. La sal de sulfato se filtró y las aguas madres se reciclaron según fue necesario para efectuar la transferencia completa. La torta de filtro se lavó con acetona (5-10 ml/g de base libre; 1200 ml de acetona). La sal de sulfato se secó a NMT 55 °C a vacío hasta que la pérdida por secado fue <1% para producir un material cristalino.

Los detalles adicionales sobre la preparación y la caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de EE.UU. N° US20050256202A1, publicada 17 de noviembre de 2005.

EJEMPLO de referencia 2

Sulfato de atazanavir - Material de Patrón C

Procedimiento A:

Los cristales de la Forma A del sulfato de atazanavir (preparados según se describe en el Ejemplo 1) (25,33 g) se suspendieron en 200 ml de agua, y la mezcla se agitó mecánicamente para producir un gel espeso que se seca.

La mezcla seca se molió con una espátula para producir el material de Patrón C.

Los detalles adicionales sobre la preparación y la caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de EE.UU. N° US20050256202A1, publicada 17 de noviembre de 2005.

Procedimiento B:

Los cristales de la Forma A del sulfato de atazanavir se granularon en húmedo usando una cantidad suficiente de agua (aproximadamente el 40% p/p) en una mezcladora-granuladora adecuada. La masa húmeda se secó en un horno. El producto se dimensionó usando un tamiz adecuado.

Los detalles adicionales sobre la preparación y la caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de EE.UU. N° US20050256202A 1, publicada 17 de noviembre de 2005.

EJEMPLO de referencia 3

Sulfato de atazanavir - Forma E3 (Solvato en trietanol)

La base libre de atazanavir (preparada según se describe en el Ejemplo 1, Parte C) (3,0 g, 4,26 mmol) se suspendió en etanol seco de calidad 200 (20,25 ml, 6,75 ml/g de base libre) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición de líquidos igualador de la presión.

Se añadió H_2SO_4 concentrado (0,25 ml, 0,46 g, 4,69 mmol, 1,1 equiv.) a la suspensión de base libre de atazanavir, que se mantuvo a 20-25 °C. La disolución resultante (KF del 0,2 al 1,0% de agua) se filtró de residuos (papel

5 Whatman #1), el filtro se lavó con 2,25 ml de etanol absoluto y el lavado se añadió a la disolución filtrada. La disolución se calentó a 37°C y se sembró con 10 mg de sulfato de atazanavir amorfo derivado de los cristales de la Forma E3 (exponiendo los cristales de la Forma E3 a temperatura ambiente), y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió heptano (380 ml, 8,25 ml/g de base libre) durante 1 hora. La mezcla de cristalización resultante se agitó durante 8 h a 15-25°C. El sulfato de atazanavir cristalizado se filtró en un embudo Büchner. La torta del producto se lavó con 184 ml (4 ml/g de base libre) de etanol:heptano 1:1. La torta del producto se lavó con 46 ml (1 ml/g de base libre) de heptano. El producto resultante se secó a vacío a 40-50°C hasta que tuvo una pérdida por secado = 0,97%.

Los detalles adicionales sobre la preparación y la caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de EE.UU. Nº US20050256202A1, publicada 17 de noviembre de 2005.

10 EJEMPLO de referencia 4

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Para su uso en los ejemplos restantes se preparó sulfato de atazanavir siguiendo los procedimientos sustancialmente según se describe en los Ejemplos 1-3.

Se preparó un comprimido con una dosis de 300 mg (como base libre) con la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal de sulfato)	Intragranular	56,9
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,4
Glucolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,7
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glucolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato magnésico	0,75	
Recubrimiento: Opadry II, basado en un recubrimiento del 3%		

15 La preparación de los comprimidos de sulfato de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, en un procedimiento de 3 etapas. En primer lugar se mezcló una porción del sulfato de atazanavir (12% del peso total del sulfato de atazanavir) y el ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar se añadió el sulfato de atazanavir remanente y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar se añadieron la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona, y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

25 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo 65L Diosna o Glatt-Fuji. Se preparó una disolución de hidroxipropil celulosa ("HPC") y se transfirió a un generador de espuma (Dow Chemical Company) para elaborar espuma de HPC. La calidad de la espuma (expresada como: (volumen de aire - volumen de disolución de HPC)/(volumen de aire) X 100) era mayor del 70%. El peso de la HPC variaba entre el 0,5 - 3 % p/p del peso seco de la mezcla intragranular, el del agua para elaborar la disolución de HPC variaba entre el 30 - 38% p/p del peso seco de la mezcla intragranular. La granulación del polvo intragranular con la espuma de HPC se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad impulsora de 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alto cizallamiento), velocidad de trituración de 1300-1770 RPM. Una vez completada la adición de la cantidad calculada de disolución de HPC como espuma, se realizó un amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alto cizallamiento. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.

La granulación húmeda se transfirió a una secadora de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida por secado no era de más del 4,5% p/p.

La granulación seca se dimensionó a través de un tamiz de 1 milímetro ("mm").

35 La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular calculada, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona en una mezcladora de volteo durante 250 revoluciones. Entonces se añadió el estearato magnésico a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

La mezcla final resultante se comprimió entonces para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos). La mezcla final también puede usarse para elaborar cualquier otra forma de dosificación oral tal como cápsulas, polvos granulados o pellas.

5 Se preparó una suspensión de recubrimiento de Opadry II (18% p/p de sólidos) para recubrir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de recubrimiento. Se usó un recubridor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso por comprimido del 2 - 3,5 % p/p, que era suficiente.

10 Los comprimidos recubiertos con película de sulfato de atazanavir así formados tenían un excelente perfil de liberación, aproximadamente del 95% después de 45 minutos, que es similar a las cápsulas de Reyataz (sulfato de atazanavir), según los Capítulos Generales de la USP: <1092> EL PROCEDIMIENTO DE DISOLUCIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN, los perfiles de disolución *in vitro* de los productos de liberación inmediata mostraron típicamente un incremento gradual que alcanzaba del 85% al 100% a aproximadamente los 30 a 45 minutos.

Algunos procedimientos alternativos para elaborar los comprimidos incluyen, por ejemplo:

A) Procedimiento de mezcla de ingredientes intragranulares:

15 1. Un procedimiento de mezcla en dos etapas en una mezcladora de volteo. En primer lugar, se mezcló una porción del sulfato de atazanavir (50% del peso total del sulfato de atazanavir) y el ácido esteárico durante 5 - 15 min. En segundo lugar se añadieron todo el sulfato de atazanavir remanente, la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona a la mezcla de sulfato de atazanavir/ácido esteárico, y se mezclaron durante 10 min.

20 2. Un procedimiento de mezcla de alto cizallamiento. En primer lugar, se mezcló una porción del sulfato de atazanavir con el ácido esteárico en una mezcladora de alto cizallamiento del tamaño adecuado (velocidad impulsora de 50 - 350 RPM). Después se añadieron todo el sulfato de atazanavir remanente, la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona a la mezcla de sulfato de atazanavir/ácido esteárico, y se mezclaron. Alternativamente, todos los ingredientes se añadieron y se mezclaron en la
25 mezcladora de alto cizallamiento en 1 etapa.

B) Incorporación de la HPC

1. La HPC se añadió como polvos secos y se mezcló con los otros ingredientes en la mezcla intragranular. Durante la granulación se añadió agua en lugar de espuma de HPC.

2. La HPC se disolvió en agua, y la disolución de HPC se añadió durante la granulación.

30 C) La granulación también se secó usando un horno de bandejas.

EJEMPLO de referencia 5

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido con una dosis de 300 mg (como base libre) con la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranular	57,0
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,3
Glucolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		2,1
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina		Extragranular
Crospovidona	3,0	
Estearato magnésico	1,0	
Recubrimiento: Opadry II, basado en un recubrimiento del 3%		

5 La preparación de los comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, en un procedimiento en 3 etapas. En primer lugar, se mezclaron una porción del sulfato de atazanavir (12% del peso total del sulfato de atazanavir) y el ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar se añadió el sulfato de atazanavir remanente y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar se añadieron la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón, la crospovidona y la povidona, y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

10 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo, 65L Diosna o Glatt-Fuji. La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad impulsora de 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del norte y del tipo de mezcladora de alto cizallamiento), velocidad de trituración de 1300 - 1770 RPM. Una vez completada la adición de la cantidad calculada de agua, se realizó un amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alto cizallamiento. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.

La granulación húmeda se transfirió a una secadora de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida por secado no era de más del 4,5% p/p.

15 La granulación seca se dimensionó a través de un tamiz de 1 mm de tamaño.

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular calculada y la crospovidona en una mezcladora de volteo durante 250 revoluciones. Entonces se añadió el estearato magnésico a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

20 La mezcla final resultante se comprimió entonces para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

Se preparó una suspensión de recubrimiento de Opadry II (18% p/p de sólidos) para recubrir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de recubrimiento. Se usó un recubridor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso por comprimido del 2 - 3,5 % p/p, que era suficiente.

25 **EJEMPLO de referencia 6**

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido con una dosis de 300 mg (como base libre) con la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranular	48,8
Ácido esteárico		2,4
Celulosa microcristalina		6,4
Glucolato sódico de almidón		1,2
Crospovidona		1,2
HPC		0,6
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glucolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato magnésico	0,75	
Recubrimiento: Opadry II, basado en un recubrimiento del 3%		

30 La preparación de los comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, en un procedimiento en 3 etapas. En primer lugar, se mezclaron una porción del sulfato de atazanavir (12% del peso total del sulfato de atazanavir) y el ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar se añadió el sulfato de atazanavir remanente y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar se añadieron la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona, y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

35 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo, 65L Diosna o Glatt-Fuji. Se preparó una disolución de HPC y se transfirió a un generador de espuma (Dow Chemical Company) para elaborar

5 espuma de HPC. La calidad de la espuma (expresada como: (volumen de aire - volumen de disolución de HPC)/(volumen de aire) X 100) era mayor del 70%. El peso de la HPC variaba entre el 0,5 - 3 % p/p del peso seco de la mezcla intragranular, el del agua para elaborar la disolución de HPC variaba entre el 30 - 38% p/p del peso seco de la mezcla intragranular. La granulación del polvo intragranular con la espuma de HPC se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad impulsora de 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alto cizallamiento), velocidad de trituración de 1300-1770 RPM. Una vez completada la adición de la cantidad calculada de disolución de HPC como espuma, se realizó un amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alto cizallamiento. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.

10 La granulación húmeda se transfirió a una secadora de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida por secado no era de más del 4,5% p/p.

La granulación seca se dimensionó a través de un tamiz de 1 mm de tamaño.

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular calculada, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona en una mezcladora de volteo durante 250 revoluciones. Entonces se añadió el estearato magnésico a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

15 La mezcla final resultante se comprimió entonces para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

Se preparó una suspensión de recubrimiento de Opadry II (12-18% p/p de sólidos) para recubrir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de recubrimiento. Se usó un recubridor adecuado para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso por comprimido del 2 - 3,5 % p/p, que era suficiente.

20 **EJEMPLO de referencia 7**

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido con una dosis de 300 mg (como base libre) con la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranular	68,3
Ácido esteárico		3,4
Celulosa microcristalina		8,7
Glucolato sódico de almidón		1,7
Crospovidona		2,5
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina		Extragranular
Crospovidona	3,0	
Estearato magnésico	1,0	
Recubrimiento: Opadry II, basado en un recubrimiento del 3%		

25 La preparación de los comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, en un procedimiento en 3 etapas. En primer lugar, se mezclaron una porción del sulfato de atazanavir (12% del peso total del sulfato de atazanavir) y el ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar se añadió el sulfato de atazanavir remanente y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar se añadieron la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón, la crospovidona y la povidona, y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

30 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo, 65L Diosona o Glatt-Fuji. La granulación del polvo intragranular se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad impulsora de 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alto cizallamiento), velocidad de trituración de 1300-1770 RPM. Una vez completada la adición de la cantidad calculada de agua, se realizó un amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alto cizallamiento. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.

35 La granulación húmeda se transfirió a una secadora de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida por secado no era de más del 4,5% p/p.

La granulación seca se dimensionó a través de un tamiz de 1 mm de tamaño.

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular calculada y la crospovidona en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, durante 250 revoluciones. Entonces se añadió el estearato magnésico a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

5 La mezcla final resultante se comprimió entonces para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

Se preparó una suspensión de recubrimiento de Opadry II (18% p/p de sólidos) para recubrir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de recubrimiento. Se usó un recubridor adecuado para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso por comprimido del 2 - 3,5 % p/p, que era suficiente.

EJEMPLO de referencia 8

10 Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido con una dosis de 300 mg (como base libre) con la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranular	56,9
Dióxido de silicio		1,8
Celulosa microcristalina		8,8
Glucolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina	Extragranular	23,3
Glucolato sódico de almidón		3
Crospovidona		2
Estearato magnésico		1

15 La preparación de los comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares. En primer lugar, se mezclaron una porción del sulfato de atazanavir (34% del peso total del sulfato de atazanavir) y el dióxido de silicio en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, durante 2 minutos. La mezcla se transfirió a una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo, 65L Diosona o Glatt-Fuji, y se añadió la cantidad remanente de API, se mezcló durante 1 min (pala impulsora a 600 RPM, trituración a 1300 RPM). En segundo lugar se añadió el sulfato de atazanavir remanente y se mezcló durante otras 250 revoluciones. Se añadieron la celulosa microcristalina, el glucolato sódico de almidón, la crospovidona y la HPC, y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 2 minutos (pala impulsora a 600 RPM, trituración a 1300 RPM).

La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad impulsora de 400 RPM, velocidad de trituración de 1300 RPM. Una vez completada la adición de agua, se realizó un amasado en húmedo durante 2,5 minutos sin detener la mezcladora de alto cizallamiento.

La granulación húmeda se secó hasta un nivel en el que la pérdida por secado no era de más del 3% p/p.

25 La granulación seca se dimensionó a través de un tamiz de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular calculada, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona en una mezcladora de volteo durante 420 revoluciones. Entonces se añadió el estearato magnésico a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

30 La mezcla final resultante se comprimió entonces para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

EJEMPLO de referencia 9

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido con una dosis de 300 mg (como base libre) con la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranular	56,9
Celulosa microcristalina		10,6
Glucolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glucolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato magnésico	1	

5 La preparación de los comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares. Los ingredientes intragranulares se añadieron a una mezcladora de alto cizallamiento, por ejemplo, 65L Diosona o Glatt-Fuji, en el orden según la tabla y se mezclaron durante 2 minutos (pala impulsora a 600 RPM, trituración a 1200 RPM).

La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad impulsora de 300 RPM, velocidad de trituración de 1200 RPM. Una vez completada la adición de agua, se realizó un amasado en húmedo durante 0,5 minutos sin detener la mezcladora de alto cizallamiento.

10 La granulación húmeda se secó hasta un nivel en el que la pérdida por secado no era de más del 3% p/p.

La granulación seca se dimensionó a través de un tamiz de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular calculada, el glucolato sódico de almidón y la crospovidona en una mezcladora de volteo, por ejemplo, una mezcladora en V, durante 420 revoluciones. Entonces se añadió el estearato magnésico a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

15 La mezcla final resultante se comprimió entonces para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

EJEMPLO de referencia 10

Propiedades de disolución

20 Se ensayaron las propiedades de disolución de los comprimidos de los Ejemplos 4 y 9. El medio de disolución era tampón de citrato 50 milimolar ("mM"), pH 2,8, 1000 ml; las condiciones de disolución son velocidad de la pala de 50 RPM, 37°C.

La disolución se expresa como % disuelto de la afirmación de la etiqueta, que es un término habitual usado en la materia para definir el porcentaje de la dosis, por ejemplo 300 mg, que se ha disuelto en un tiempo dado, por ejemplo 60 min.

Tiempo, min.	Ejemplo Comparativo 9 % disuelto de la afirmación de la etiqueta	Ejemplo 1 % disuelto de la afirmación de la etiqueta
0	0	0
5	64	59
10	78	76
15	84	83
20	87	88
30	90	93
45	91	96
60	91	97

5 Bastante sorprendentemente, se encontró que incorporando intergranularmente un lubricante que mejorara la disolución se observaron las propiedades según avanzaba el tiempo de disolución. Por ejemplo, a unos tiempos de disolución de hasta aproximadamente 20 minutos, la tasa de disolución era esencialmente equivalente, mientras que a unos tiempos de disolución más largos, por ejemplo, de 45 y 60 minutos, la tasa de disolución del comprimido según la invención era significativamente mayor, por ejemplo, un 6,6% mayor a los 60 minutos. Adicionalmente, se encontró que la preparación de los gránulos según la presente invención era sustancialmente más eficiente cuando se incluía el lubricante intragranular. Se observó una adhesividad significativamente menor del material en el equipo de cizallamiento.

10 EJEMPLO de referencia 11

Comprimidos de combinación de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido en bicapa con una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) de 300 mg (como base libre) en una capa con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300mg) en otra capa, con la siguiente composición.

Ingrediente	% (p/p) de la capa de atazanavir	% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	56,9	27,3
Ácido esteárico	2,8	1,3
Celulosa microcristalina	31,05	14,9
Glucolato sódico de almidón	4,4	2,1
Crospovidona	3,4	1,6
HPC	0,7	0,3
Estearato magnésico	0,75	0,4
Formulación de Emtricitabina/tenofovir DF	-	52,1

15 Para elaborar el comprimido se siguió un procedimiento sustancialmente como el descrito en el Ejemplo 4. La formulación de sulfato de atazanavir se comprimó como una capa en un comprimido en bicapa con emtricitabina/tenofovir DF en otra capa, para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

20 Se preparó un comprimido monolítico con una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) de 300 mg (como base libre) en una capa con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300mg) con la composición anterior. Se siguió un procedimiento sustancialmente como el descrito en el Ejemplo 4 para elaborar el comprimido en el que se combinó emtricitabina/tenofovir DF con el atazanavir en la etapa de mezcla la inicial.

25 La formulación de sulfato de atazanavir/emtricitabina/tenofovir DF se comprimó como un comprimido de capa única para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (típico según los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad de Comprimidos).

30 Además, aunque los gránulos de la invención se describen en el contexto de comprimidos, son posibles otras formas de administración. Pueden obtenerse composiciones farmacéuticas para su administración por vía oral combinando el principio activo, por ejemplo, sulfato de atazanavir, con portadores sólidos, granulando la mezcla resultante y procesando la mezcla, si se desea o si fuera necesario, tras la adición de los excipientes apropiados, en comprimidos, núcleos de gageas, cápsulas o polvos para su uso oral.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende sulfato de abacavir y gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, teniendo dichos gránulos una sección interior y una superficie exterior, y en el que al menos una porción del lubricante intragranular está presente en la sección interior de los gránulos.
- 5 2. Un comprimido según la reivindicación 1 que comprende del 0,1 al 10% del lubricante intragranular basado en el peso total del comprimido.
3. Un comprimido según la reivindicación 1 que comprende del 0,5 al 8% del lubricante intragranular basado en el peso total del comprimido.
- 10 4. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el lubricante intragranular se selecciona del grupo que consiste en estearato magnésico, estearato de cinc, estearato cálcico, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato sódico, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo; aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnaúba, polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 15 5. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente del 1 al 20%, basado en el peso total del comprimido, de un disgregante.
6. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente del 0,1 al 10%, basado en el peso total del comprimido, de un aglutinante.
7. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente del 5 al 90%, basado en el peso total del comprimido, de un material de relleno.
- 20 8. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente del 0,1 al 3%, basado en el peso total del comprimido, de un lubricante extragranular.
9. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente lamivudina.
- 25 10. Un comprimido según la reivindicación 9 que comprende sulfato de abacavir, lamivudina, sulfato de atazanavir, un lubricante intragranular y un lubricante extragranular, en el que dicho comprimido se prepara a través de una granulación en húmedo en la que se mezclan intragranularmente el sulfato de atazanavir y el lubricante intragranular, y el lubricante extragranular se añade extragranularmente.
11. Un comprimido según la reivindicación 10 en forma de un comprimido en multicapa en el que el sulfato de atazanavir está en una capa y al menos uno de entre sulfato de abacavir o lamivudina está en otra capa.
- 30 12. Un comprimido según la reivindicación 9 en forma de un comprimido monolítico en el que el sulfato de atazanavir, el sulfato de abacavir y la lamivudina y el otro agente están en la misma capa.
13. Un comprimido según la reivindicación 9 en el que dicho comprimido se prepara a través de una granulación en húmedo en la que (i) al menos uno de entre sulfato de abacavir o lamivudina, (ii) el sulfato de atazanavir y (iii) el lubricante intragranular, se mezclan intragranularmente.
- 35 14. Un comprimido según la reivindicación 9 en el que dicho comprimido se prepara a través de una granulación en húmedo en la que el sulfato de atazanavir y el lubricante intragranular se mezclan intragranularmente y al menos uno de entre sulfato de abacavir o lamivudina se añade extragranularmente.
15. Un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH.

40