



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 796**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 213/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08771569 .4**
96 Fecha de presentación : **20.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2178513**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

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

30 Prioridad: **22.06.2007 US 945694 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

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 2 361 796 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

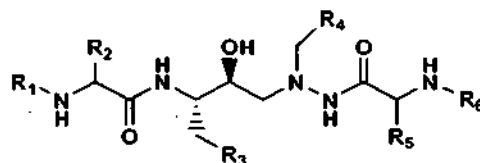
Campo de la invención

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

5 **Antecedentes de la invención**

Se ha identificado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad grave caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la incapacidad de combatir infecciones oportunistas potencialmente mortales.

10 El documento de patente de Estados Unidos N° 5.849.911 de Fässler y col. da a conocer una serie de azapéptidos inhibidores de la proteasa del VIH (que incluyen atazanavir) que tienen la estructura



en la que

R₁ es alcoxicarbonilo inferior,

R₂ es alquilo inferior secundario o terciario o alquilitio inferior-alquilo inferior,

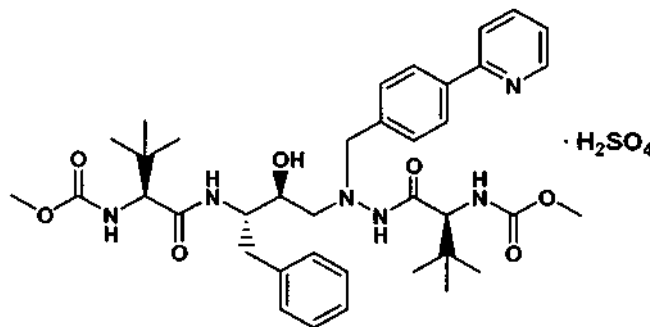
15 R₃ es fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios radicales alcoxi inferiores, o cicloalquilo C₄-C₈,

R₄ es fenilo o ciclohexilo, cada uno sustituido en la posición 4 con un heterociclo insaturado que está unido por medio de un átomo de carbono anular, tiene de 5 a 8 átomos anulares, contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfinilo (-SO-) y sulfonilo (-SO₂-) y está no sustituido o sustituido con alquilo inferior o con fenilo-alquilo inferior,

20 R₅, independientemente de R₂, tiene uno de los significados mencionados para R₂, y

R₆, independientemente de R₁, es alcoxicarbonilo inferior o una sal del mismo, siempre que esté presente, al menos, un grupo formador de sal que incluye diversas sales de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptables.

El documento de patente de Estados Unidos N° 6.087.383 de Singh y col., da a conocer la sal bisulfato del azapéptido inhibidor de la proteasa del VIH conocido como atazanavir, que tiene la estructura



25

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

La publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, da a conocer procedimientos para preparar el inhibidor de la proteasa del VIH bisulfato de atazanavir y formas novedosas del mismo.

30 El atazanavir está comercialmente disponible como medicamento de venta con receta de Bristol-Myers Squibb Company, Nueva York, Estados Unidos, con el nombre comercial REYATAZ[®] (sulfato de atazanavir) para el tratamiento del VIH. Autorizado en 2003 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, el REYATAZ[®] (sulfato de atazanavir) está disponible actualmente en forma de cápsulas de 100 miligramos ("mg"), 150 mg, 200 mg y 300 mg. La demanda de REYATAZ[®] (sulfato de atazanavir) por parte de pacientes ha sido sustancial y continua

creciendo. La combinación de ritonavir y atazanavir para el tratamiento del VIH se da a conocer en:

Atazanavir/ritonavir: a valuable once-daily HIV protease inhibitor with little impact on lipid profile. N.Gianotti y A. Lazzarin. Future Virol. 2007, 2(2):131-143

5 Actualmente, el sulfato de atazanavir no está disponible comercialmente en forma de comprimido. Aunque frecuentemente se desea la administración de medicinas en forma de cápsula, la administración en forma de comprimido puede suponer una ventaja. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionar: reducción de la propensión a la compactación; facilidad de deglución; dosis fácilmente divisibles; y la capacidad de combinar fármacos en una combinación de dosis fija en comprimidos de una sola capa o de varias capas, por ejemplo, comprimidos de dos capas.

10 Sumario de la invención

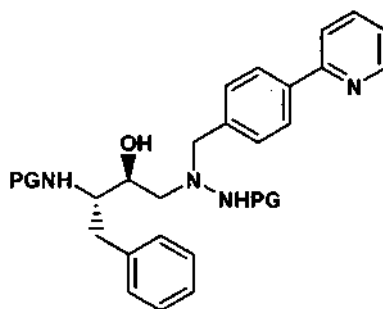
La presente invención abarca comprimidos que contienen ritonavir y sulfato de atazanavir, opcionalmente con otros agentes activos, por ejemplo, agentes contra el VIH. Los comprimidos comprenden gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular que puede usarse para fabricar comprimidos, composiciones que comprenden una pluralidad de gránulos, procedimientos para fabricar los gránulos y comprimidos y procedimientos de tratamiento del VIH.

15 Mediante la presente invención, es posible, ahora, proporcionar comprimidos de atazanavir en forma de comprimidos. De acuerdo con la presente invención, se combina un lubricante con sulfato de atazanavir durante la preparación de los gránulos. De forma bastante sorprendente, los comprimidos fabricados a partir de los gránulos pueden tener propiedades deseables de disolución de comprimido y propiedades deseables de procesamiento durante la fabricación.

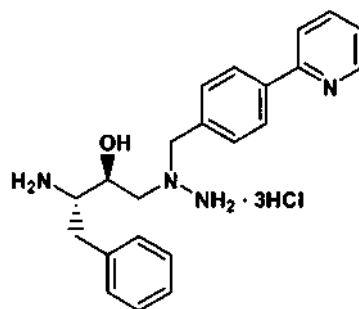
20 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento en el que se prepara sulfato de atazanavir no es crítico. Típicamente, el sulfato de atazanavir está presente como forma A, forma E3 o configuración C, preferentemente, en particular, en una forma farmacéuticamente aceptable. Frecuentemente, las formas cristalinas de atazanavir y sus sales están en forma sustancialmente pura. Estas formas se describen en la publicación de patente de Estados Unidos N° 25 US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005. La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance de un juicio médico cabal, adecuadas para poner en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas que correspondan a una relación razonable entre beneficio y riesgo. La expresión "sustancialmente puro" significa un compuesto que tiene una pureza química de al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente de al menos aproximadamente el 95 % en peso, preferentemente de 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 que tengan una estructura química diferente al compuesto.

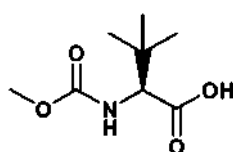
35 En un procedimiento adecuado, puede prepararse atazanavir en forma de su base libre tratando una solución de una sal de triamina protegida de la estructura



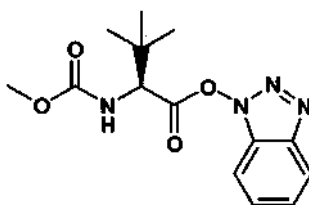
40 (en la que PG representa un grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo (Boc) o trifluoroacetilo, preferentemente Boc, con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico, (en cuyo caso se usa Boc), o una base (en cuyo caso se usa trifluoroacetilo), en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o metanol, siendo preferentemente el disolvente cloruro de metileno, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 °C, formando la sal de ácido triamínico, preferentemente la sal de cloruro de hidrógeno de la estructura



y sin aislar la sal de ácido triamínico, haciendo reaccionar la sal de ácido triamínico con un éster activo de un ácido de la estructura

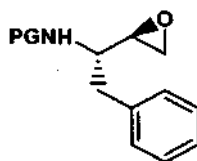


5 preferentemente el éster activo de la estructura

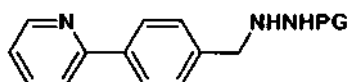


10 en presencia de una base tal como K_2HPO_4 , diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sodio o carbonato de potasio, preferentemente K_2HPO_4 , en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, una mezcla de acetato de etilo y acetato de butilo, acetonitrilo o acetato de etilo, preferentemente cloruro de metileno, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 °C, formando la base libre de atazanavir.

La triamina protegida del material de partida puede prepararse haciendo reaccionar el epóxido



15 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 hidrazina



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

20 Un procedimiento adecuado para preparar los cristales de la forma A de sal de sulfato de atazanavir, es en el que se usa una técnica de cristalización cúbica modificada en la que la base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico en el que la sal de sulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble e incluye acetona, una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona, etanol, una mezcla de etanol y acetona y similares, proporcionando una solución que tiene una concentración de base libre de atazanavir dentro del intervalo de aproximadamente el 6,5 a aproximadamente el 9,7 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 6,9 a aproximadamente el 8,1 % en

5 peso de base libre de atazanavir. La solución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C, y se hace reaccionar con una cantidad de ácido sulfúrico concentrado (que contiene de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 100 % de H₂SO₄) para reaccionar con menos de aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 12 %, más preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente el 10 % en peso del total de la base libre de atazanavir. De este modo, la solución inicial de base libre de atazanavir se hará reaccionar inicialmente con menos de aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 12 %, en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico que se usa. Durante la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C.

10 Esta reacción se deja continuar durante un periodo de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 minutos, preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos.

15 La mezcla de reacción se siembra con cristales de la forma A de sulfato de atazanavir usando una cantidad de semillas dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 80 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 8 % en peso, sobre la base del peso de la base libre de atazanavir remanente en la mezcla de reacción mientras se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C.

20 La reacción se deja continuar hasta que comienza la cristalización. Después se añade ácido sulfúrico en varias etapas a una velocidad creciente de acuerdo con la ecuación cúbica tal como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, obteniendo sulfato de atazanavir que después del secado produce cristales de la forma A.

25 El tamaño y la morfología de las partículas cristalinas de la sal de sulfato de atazanavir dependen de la velocidad de adición de ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se ha encontrado que una técnica de cristalización "cúbica" modificada (adición de ácido a una velocidad creciente de acuerdo con una ecuación cúbica) proporciona unos cristales de sulfato de atazanavir relativamente más grandes, mejor definidos, además de un intervalo de tamaño de partícula más estrecho y pocas partículas finas, que una cristalización con una velocidad de adición constante. Se ha demostrado que una velocidad de flujo de ácido inicial lenta favorece el crecimiento cristalino sobre la nucleación secundaria. De este modo, al aumentar el área superficial con el tamaño de partícula, el lecho de semillas se capaz de aceptar la velocidad de flujo de ácido creciente sin nucleación secundaria inducida. Una velocidad de adición inicial lenta deja tiempo para que los cristales se desarrollen más grandes, aumentando el tamaño medio. La cristalización cúbica proporciona una torta de filtro menos compresible, lo que favorece una eliminación de disolvente y un lavado eficaces de la torta, a la vez que proporciona un producto que se seca más fácilmente con menos grumos duros que un producto cristalizado con una velocidad de adición constante.

35 El material de configuración C puede prepararse, por ejemplo, exponiendo los cristales de forma A a agua y secando a continuación. El material de configuración C también puede prepararse exponiendo cristales de la forma A a una humedad relativa alta, superior a aproximadamente el 95 % de HR, preferentemente de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 100 % de HR (vapor de agua), durante al menos 24 horas, preferentemente de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas. El material de configuración C también puede prepararse granulando en húmedo la forma A de sulfato de atazanavir para producir gránulos de sulfato de atazanavir, y secando después los gránulos.

40 La forma E3 puede prepararse, por ejemplo, suspendiendo la base libre de atazanavir en etanol, tratando la suspensión con ácido sulfúrico concentrado usando una relación molar de ácido: base libre con el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,1:1, calentando la solución resultante a de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 °C, sembrando la solución con cristales E3 de sulfato de atazanavir humedecidos con etano, tratando la mezcla con heptano (u otro disolvente tal como hexano o tolueno, filtrando y secando, proporcionando la forma E3 de sulfato de atazanavir (solvato de trietanol). La etapa de siembra usará una cantidad de semillas para efectuar la formación de cristales E3, por ejemplo, una relación molar de semillas E3:base libre de sulfato de atazanavir dentro del intervalo de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 0,04:1.

45 50 En la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A 1, publicada el 17 de noviembre de 2005, se describen más detalles con relación a la preparación de sulfato de atazanavir adecuado para su uso de acuerdo con la presente invención.

55 La presente invención contempla el uso de cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, lubricantes, disgregantes, aglutinantes, cargas (también denominadas "coadyuvantes de compresión"), tensoactivos, recubrimientos de película y disolventes. Más adelante se exponen ejemplos de algunos de estos ingredientes y se describen con más detalle en el manual Handbook of Pharmaceutical Excipients, segunda edición, Ed. A. Wade and P. J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra. La selección y cantidades de dichos ingredientes que se usan de acuerdo con la presente invención no es crítica y puede determinarla un experto en la técnica.

5 Ejemplos de lubricantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención son, entre otros, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, ácido steárico, ácido palmítico, fumarato de estearilo, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnauba y polietelenglicol. De acuerdo con la invención, se pretende que los ingredientes denominados también “deslizantes” estén incluidos dentro del ámbito de los lubricantes. Los ejemplos incluyen, entre otros, dióxido de silicio, silicato de calcio, fosfato de calcio y talco.

10 Ejemplos de disgregantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención son, entre otros, croscarmelosa sodio, crospovidona, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa sodio, ácido algínico, dióxido de silicio coloidal, goma guar, silicato de magnesio y aluminio, poliacrilina potasio y alginato de sodio. Ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención son, entre otros, acacia, carbómero, dextrina, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio, glucosa, lactosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, polivinil pirrolidona, almidón de 15 maíz, almidón pregelatinizado, ácido algínico, alginato de sodio, zeína, cera de carnauba, parafina, espermaceti, polietilenos y cera microcristalina.

20 Ejemplos de ceras adecuadas para su uso de acuerdo con la invención son, entre otras, 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 de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles, azúcar de confección, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, maltodextrina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sacarosa, esferas de azúcar y talco.

25 De acuerdo con 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”.

30 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 que tiene 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. A modo de aclaración, el espacio que ocupa la sección interna del gránulo no debe confundirse con un espacio vacío. Está ocupado por el sulfato de atazanavir, lubricante intragranular y, opcionalmente, otros ingredientes.

35 Típicamente, el gránulo comprende de aproximadamente el 0,1 al 15 % del lubricante intragranular, más típicamente de aproximadamente el 1 al 5 % del lubricante intragranular sobre la base del peso total del gránulo.

Típicamente, el gránulo comprende de aproximadamente el 10 al 99,9 % de sulfato de atazanavir, más típicamente de aproximadamente el 30 al 90 % de sulfato de atazanavir sobre la base del peso total del gránulo.

40 El gránulo puede comprender además, por ejemplo, de aproximadamente el 1 al 20 %, sobre la base del peso total del gránulo, de un disgregante.

El gránulo puede comprender opcionalmente además, por ejemplo, de aproximadamente el 0 al 20 %, sobre la base del peso total del gránulo, de un aglutinante.

El gránulo puede comprender además, por ejemplo, de aproximadamente el 1 al 20 %, sobre la base del peso total del gránulo, de una carga.

45 La presente invención incluye además una composición que comprende una pluralidad de los gránulos. Dicha composición puede estar presente en recipientes, por ejemplo, cuando los gránulos se preparan en una ubicación de fabricación y se comprimen en otra ubicación.

50 En un aspecto de la invención se proporciona un comprimido que comprende gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, teniendo dicho gránulo una sección interna y una superficie externa, y en el que al menos una porción del lubricante intragranular está presente en la sección interior de los gránulos.

Típicamente, el comprimido comprende de aproximadamente el 0,1 al 10 % del lubricante intragranular, más típicamente de aproximadamente el 0,5 al 8 % del lubricante intragranular, sobre la base del peso total del comprimido.

55 Típicamente, el comprimido comprende de aproximadamente el 10 al 99,9 % de sulfato de atazanavir, más típicamente de aproximadamente el 30 al 90 % de sulfato de atazanavir, sobre la base del 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 sea suficiente para mostrar un beneficio del paciente significativo, por ejemplo, una reducción mantenida de la carga vírica. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga vírica, la restauración y conservación de la función inmunológica, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la morbimortalidad relacionada con el VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplican a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. El término “paciente” incluye seres humanos y otros mamíferos. La dosis típica de atazanavir que hay que administrar a pacientes, por ejemplo a seres humanos de aproximadamente 70 kilogramos (“kg”) de peso corporal, es de aproximadamente 3 miligramos (“mg”) a aproximadamente 1,5 gramos (“g”), preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,25 g, por ejemplo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg por persona y día, divididos preferentemente en 1 a 4 dosis individuales que pueden, por ejemplo, ser de la misma medida. Habitualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de los adultos. La presente invención también incluye tratar 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 de aproximadamente el 1 al 20 %, más típicamente de aproximadamente el 2 al 12%, sobre la base del peso total del comprimido, de un disgregante.

Típicamente, el comprimido comprende de aproximadamente el 0 al 10 %, más típicamente de aproximadamente el 0,2 al 6 %, sobre la base del peso total del comprimido, de un aglutinante.

Típicamente, el comprimido comprende de aproximadamente el 5 al 90 %, más típicamente de aproximadamente el 15 al 40 %, sobre la base del peso total del comprimido, de una carga.

Típicamente, el comprimido comprende de aproximadamente el 0,1 al 3 %, más típicamente de aproximadamente el 0,2 al 1,5 %, sobre la base del peso total del comprimido, de un lubricante extragranular.

Los ejemplos del lubricante intragranular en este aspecto se seleccionan de entre ácido esteárico, dióxido de silicio y mezclas de los mismos. Un ejemplo de lubricante extragranular es estearato de magnesio.

El comprimido de la presente invención también puede estar recubierto con una película. La concentración del recubrimiento de película puede variar hasta aproximadamente el 10 % para complementar la cantidad de fármaco, y preferentemente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente el 3,5 %. Las suspensiones de recubrimiento de película incluyen combinaciones de uno, dos o tres de los componentes siguientes: carboximetilcelulosa sódica, cera de carnauba, acetato ftalato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar de confección, etilcelulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metil celulosa, cera microcristalina, Opadry y Opadry II, polimetacrilatos, alcohol de polivinilo, goma laca (shellac), sacarosa, talco, dióxido de titanio y zeína.

En otro aspecto de la invención, se incluyen en el comprimido uno o varios agentes que tengan actividad contra el VIH. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “actividad contra el VIH” significa que el agente tiene un efecto contra el virus del VIH. Pueden seleccionarse otros agentes, por ejemplo, del grupo constituido por inhibidores de transcriptasa inversa del VIH nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa del VIH no nucleosídicos, inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de unión del VIH, inhibidores del CCR5, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gemación y la maduración del VIH e inhibidores de integración de VIH.

Otro aspecto de la presente invención es un comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de transcriptasa inversa del VIH nucleosídico seleccionado del grupo constituido por abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una combinación preferente con atazanavir es en la que los otros agentes son fumarato de tenofovir y disoproxilo y emtricitabina. Una dosis típica para el fármaco Truvada™ (emtricitabina – fumarato de tenofovir y disoproxilo) es de 200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir en un comprimido una vez al día. Una dosis típica para el fármaco Epzicom™ (abacavir – lamivudina) es de 600 mg de sulfato de abacavir y 300 mg de lamivudina. Las dosis adecuadas para la terapia de combinación con atazanavir puede determinarlas un experto en la técnica. Otro aspecto de la invención es un comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de transcriptasa inversa del VIH no nucleosídico seleccionado del grupo constituido por delavirdina, efavirenz, nevirapina y UK 453061 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de proteasa de VIH seleccionado del grupo constituido por amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir y fosamprenavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El ritonavir es un fármaco preferente para usar en combinación con sulfato de atazanavir como otro agente que tiene actividad contra el VIH. No obstante, el ritonavir se usa de forma más común como agente de refuerzo para otros fármacos, por ejemplo, atazanavir. Cuando se administra como refuerzo inhibidor de proteasa, la dosis varía típicamente de 100-400 mg dos veces al día o, si se usa como parte de un régimen en dosis única diaria, de 100-200 mg en dosis única diaria.

Otro aspecto de la presente invención es un comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de fusión del VIH

seleccionado de entre enfuvirtida T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 5 Otro aspecto de la presente invención es un 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 presente invención es un 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.

- 10 Otro agente es el inhibidor de integrasa raltegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El nombre químico de la sal de potasio es la sal de monopotasio de N-[(4-fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[[[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidincarboxamida. El raltegravir se describe, por ejemplo, en 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 administradas dos veces al día. Las dosis adecuadas para terapia de combinación con atazanavir puede determinarlas los expertos en la técnica.
- 15

La tabla 1 incluye algunos agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH que pueden ser adecuados para usar de acuerdo con la presente invención como los otros agentes que tienen actividad contra el VIH, así como otros fármacos que pueden coadministrarse.

Tabla 1

ANTIVIRALES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
097 (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
Abacavir(1592U89) GW 1592 (inhibidor de transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs TX) (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems ARC	Infección por VIH, SIDA
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA	Infección por VIH, ARC, PGL, positivo a VIH, SIDA
Interferón alfa contra el VIH en combinación con retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH, Estados Unidos) Erbamont (Stamford, CT, Estados Unidos)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el interferón aberrante alfa sensible a pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD, Estados Unidos)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA

(continuación)

ANTIVIRALES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
idofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, virus del papiloma
Curdlan sulfato	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citovene	Syntex	Riesgo para la vista
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis por CMV
Delaviridina (inhibidor de transcriptasa inversa)	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	AIDS, ARC, positivo a HIV asintomático
ddC Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl Dideoximosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC, combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de proteasa)	AVID (Camden, NJ, Estados Unidos)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3, 1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC
EL 10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA, Estados Unidos)	Infección por VIH
Emtricitabina (Emtriva®) (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC
GS 840 (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC
HBY097 (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC
Hipericina	VIMR Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC

ES 2 361 796 T3

(continuación)

ANTIVIRALES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Interferón alfa-M3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, positivo a VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV
Nelfinavir (inhibidor de proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC
Nevirapina (inhibidor de transcriptasa inversa)	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH, Estados Unidos)	Inhibidor de VIH
Secuencia del octapéptido péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Astra fosfonoformato de trisodio	Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-40690 (inhibidor de proteasa)	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC
Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (inhibidor de proteasa)	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC
SAquinavir (inhibidor de proteasa)	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC
Estavudina; d4T didehidrodeoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Virazol ribavirin	Viratek/ICN., (Costa Mesa, CA)	Positivo a VIH asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias

(continuacion)

ANTIVIRALES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Tenofovir disoproxil, sal de fumarato (Viread [®]) (inhibidor de transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, SIDA
Combivir [®] (inhibidor de transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, SIDA
Succinato de abacavir (o bien Ziagen [®]) (inhibidor de 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, ARC
INMUNOMODULADORES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Averst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia-Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Fusión de bloques de VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de la partículas del núcleo del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA, aumento en el recuento de células CD4

ES 2 361 796 T3

(continuación)

INMUNOMODULADORES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Inmunoglobulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol ditiocarbamato de dietilo	Merieux Institute AIDS,	ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido Factor estimulante de las colonias de granulocitos	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 recombinante soluble humana	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 recombinante soluble humana	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación con AZT	sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC
SK&F106528 T4 soluble	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech A	ARC, en combinación con interferón gamma
ANTINFECCIOSOS		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con primaquina	Pharmacia-Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptococal, candidiasis
Pastilla Nistatina Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano

(continuación)

ANTINFECCIOSOS		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Ithone-Poulenc diarrhea	Criptosporidiano
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptococal
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina recombinante humana	ORTHO Pharm.	Anemia grave asoc. corp. con terapia de AZT
Hormona del crecimiento recombinante humana	Serono	Deterioro progresivo relacionado con SIDA, cachexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada Con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Deterioro progresivo relacionado con SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

- 5 El ritonavir puede estar incluido en la misma fase que el sulfato de atazanavir o su formulación, es decir, en forma de un comprimido monolítico, o puede estar incluido en otra fase, es decir, un comprimido de varias capas. Si está incluido en un comprimido monolítico, el ritonavir puede mezclarse intragranularmente con el sulfato de atazanavir o su formulación o añadirse extragranularmente. Si esta incluido en un comprimido de varias capas, el sulfato de atazanavir está en una capa y el ritonavir está en otra capa, por ejemplo, un comprimido de dos capas. Alternativamente, si más de uno de otros agentes con actividad contra el VIH se combina con sulfato de atazanavir, por ejemplo, ritonavir, emtricitabina y tenofovir, en un comprimido de varias capas, puede ser deseable separar determinados agentes incorporándolos en capas separadas.
- 10 Los gránulos pueden prepararse mediante un procedimiento para preparar gránulos que comprende:
- (a) mezclar sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular formando una primera mezcla;
 - (b) granular (por ejemplo, mediante granulación húmeda) la primera mezcla en presencia de un fluido (por ejemplo, agua, etanol, solución de hidroxipropilcelulosa, espuma de hidroxipropilcelulosa, solución de povidona) formando gránulos húmedos;
 - (c) eliminar al menos una porción del líquido de los gránulos húmedos formando gránulos secos. Típicamente, el procedimiento comprende el dimensionamiento (por ejemplo, el molido) de los gránulos secos para formar gránulos dimensionados, prensando los gránulos dando un comprimido y recubriendo el comprimido con un recubrimiento de película formando un comprimido recubierto.
- 20 La granulación húmeda puede realizarse, por ejemplo, usando mezcladores granuladores, tales como un mezclador granulador de alto cizallamiento Fielder de 10 l, un cizallamiento bajo, granulador de tambor o de bandeja y un granulador de lecho fluido. La granulación también puede lograrse realizando una granulación seca (sin fluido) usando un procedimiento de compactación con rodillo. Una técnica preferente para realizar la etapa de granulación de acuerdo con la presente invención es usar una espuma de aire acuosa tal como se describe en el documento de patente de Estados Unidos N° 7.011.702, publicado el 14 de marzo de 2006. La etapa de secado puede realizarse, por ejemplo, usando un secador de lecho fluido Glatt WSG-15 o un secador de bandeja. La etapa de dimensionamiento (por ejemplo, molido) puede realizarse, por ejemplo, usando molinos tales como un molino Comil o un molino Fitz. Las etapas de mezclado pueden realizarse en un mezclador V o un mezclador de cinta. La etapa de compresión para formar el comprimido puede realizarse, por ejemplo, usando una variedad de prensas que incluye una prensa beta, una prensa F de estación única o una Korsh de 6 estaciones. El recubrimiento de película puede realizarse, por
- 25

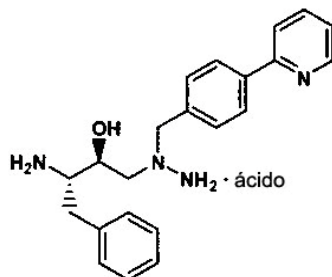
ejemplo, en un recubridor Glatt Column o un recubridor Hi más pequeño (9" 12" (22,8 x 30,5 cm) de bandeja).

Los ejemplos siguientes son ejemplos de referencia.

Ejemplo de referencia 1

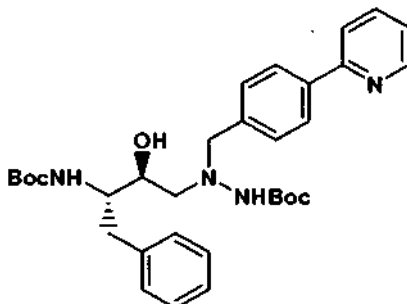
5 **1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[[N-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino]-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano, sal de sulfato (forma A) (sulfato de atazanavir - Form A)**

A.



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

10 A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1.000 ml equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno y sonda de temperatura se añade la triamina protegida 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[terc-butiloxicarbonil]amino]-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano

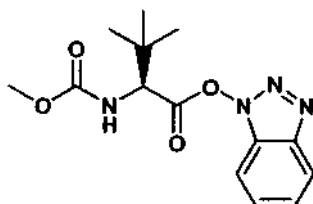


15 (100 g, 0,178 mol) y CH₂Cl₂ (500 ml; 5 ml/g de alimentación de triamina protegida) (preparada tal como se describe en Z. Xu y col., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)) y la suspensión resultante se agita mientras se mantiene la temperatura a de aproximadamente 5 a aproximadamente 22 °C.

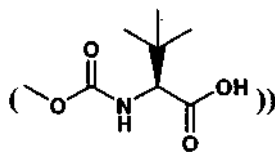
20 Se añade ácido clorhídrico concentrado (68 ml, 0,82 mol, 4,6 eq.) a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca entre 5 y 30 °C. La mezcla de reacción se calienta a 30 a 40 °C y se agita hasta que se considera que la reacción se ha completado mediante ensayo HPLC.

Se añade agua (70-210 ml, 0,7-2,1 ml/g de alimentación de triamina protegida) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y se dejan separar las fases. La superior, aceite acuoso rico en producto (sal de triamina.3HCl) se transfiere a un embudo de adición.

B.



25

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

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3.000 ml equipado con agitador mecánico, embudo de adición, entrada de nitrógeno y sonda de temperatura se añade N-metoxicarbonil-L-terc-leucina (77,2 g, 0,408 mol, 2,30 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (60,8 g, 0,450 mol, 2,53 eq.) y N-etil N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDAC) (82,0 g, 0,430 mol, 2,42 eq.) y, a continuación, CH₂Cl₂ (880 ml; 8,8 ml/g de alimentación de amina protegida) y la mezcla se agita a temperatura ambiente (18-25 °C) hasta que se considera mediante HPLC que la formación del éster activo se ha completado.

C. 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4-(S)-hidroxi-6-fenil2-azahecano, (base libre de atazanavir)

Se disuelve fosfato de potasio dibásico anhidro (K₂HPO₄; 226 g., 1,30 mol, 7,30 eq. con referencia a la triamina protegida) en 1.130 ml de agua (11,3 ml/g de amina protegida; 5 ml/g de K₂HPO₄).

La solución de K₂HPO₄ se añade a la solución de éster activo preparada en la Parte B. A la mezcla agitada de éster activo/K₂HPO₄ acuoso se añade lentamente la solución acuosa de la sal de cloruro de hidrógeno de la Parte A durante un periodo de 1,5 a 2,0 h mientras se mantiene la agitación y a una temperatura del recipiente de entre 5 y 20 °C.

Después de completar la adición de la solución de la sal de cloruro de hidrógeno de la Parte A, la mezcla de reacción (reacción de acoplamiento) se calienta a 30-40 °C y se agita hasta que se considera mediante ensayo HPLC que la reacción de acoplamiento se ha completado.

La mezcla de acoplamiento se enfría a 15 a 20 °C y la fase orgánica inferior, rica en producto, se separa de la fase acuosa agotada superior.

La fase orgánica rica en producto se lava con NaH₂PO₄ 1 M (880 ml; pH=1,5; 8,8 ml/g de alimentación de amina protegida; 5 eq. molares con referencia a la triamina protegida), las fases se dejan separar y la fase acuosa agotada se elimina.

La fase orgánica rica en producto lavada se agita con NaOH 0,5 N (800 ml; 8 ml/g de alimentación de amina protegida) hasta que el ensayo HPLC de la fase orgánica rica mostró que los ésteres activos estaban por debajo de 0,3 I.I. cada uno. Las fases se dejan separar y la fase acuosa agotada se elimina.

La fase orgánica rica en producto se lava con NaH₂PO₄ al 5 % (450 ml, 4,5 ml/g de alimentación de amino protegida; pH=4,3), las fases se dejan separar y la fase acuosa agotada se elimina.

La fase orgánica rica se lava con NaCl al 10 % p/V (475 ml, 4,75 ml/g de alimentación de amina protegida) y la fase acuosa agotada se elimina.

La concentración de la base libre del título en solución es de 120 a 150 mg/ml con un rendimiento calculado durante el proceso del 95-100 %.

D. Intercambio de disolvente de CH₂Cl₂ a acetona/N-metilpirrolidona

A la solución de base libre rica de la Parte C en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3.000 ml, equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura y condensador de destilación, se añade N-metilpirrolidona (148 ml; 1,25 ml/g de base libre de la Parte C sobre la base de un ensayo de cuantificación durante el proceso). La solución se concentra hasta aproximadamente 360 ml (2,5-3,5 ml/g de base libre de la Parte C) usando una temperatura de camisa de 70 °C o inferior; se añaden 500 ml de acetona (4-5 ml/g de base libre de la Parte C) a la solución concentrada y la mezcla se destila hasta un volumen de aproximadamente 400 ml o inferior.

La adición de acetona y la destilación se repitieron hasta que el ensayo durante el proceso indicó que el nivel de CH₂Cl₂ había alcanzado el punto final objetivo. En volumen de cristalización, el contenido de CH₂Cl₂ en la solución orgánica rica es del 0,77 % V/V. Se añade acetona a la solución de base libre concentrada para alcanzar una solución total de 16 ml/g de base libre. La temperatura del baño se mantiene a 40-50 °C para evitar la cristalización de base libre. La solución se refina por filtración a través de un filtro de 10 micrómetros o más fino mientras se mantiene la temperatura a de 40 a 50 °C. El refinamiento por filtración se enjuaga con acetona (125 ml, 1,0 mg/l de base libre) y el enjuague se añade a la solución de acetona/N-metilpirrolidona rica en base libre que se usa en la etapa siguiente.

E. 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[[N-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino]-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano, sal de sulfato

5 Aproximadamente el 10 % (2 g) de la carga total de ácido sulfúrico concentrado (19 g, 1,10 eq.) se añade a la solución de acetona/N-metilpirrolidona de base libre de la Parte D, mientras se mantiene la temperatura a 40-50 °C, mediante adición subsuperficial.

10 La mezcla de reacción se siembra con el 5,0 % en peso (con referencia a la base libre en solución calculada) de sal de sulfato. La mezcla sembrada se agita a 40-50 °C durante al menos 30 minutos, durante los cuales comienza la cristalización de la sal de sulfato como se observa mediante el aumento de opacidad de la mezcla durante este periodo.

El ácido sulfúrico restante (17,8 g) se añade durante aproximadamente 5 h en cinco etapas de acuerdo con el protocolo siguiente, definido mediante una ecuación cúbica, mientras se mantiene la temperatura a 40-50 °C.

La velocidad de cada etapa de adición se determina usando la ecuación cúbica descrita en la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

15 Después de completar la adición de H₂SO₄, la suspensión se enfría hasta 20-25 °C durante al menos 1 h con agitación. La suspensión se agita a 20-25 °C durante al menos 1 h. La sal de sulfato se filtra y el licor madre se recicla del modo necesario para efectuar la transferencia completa. La torta de filtro se lava con acetona (5-10 ml/g de base libre; 1200 ml de acetona). La sal de sulfato se seca en un NMT a 55 °C al vacío hasta que el LDD < 1 %, produciendo un material cristalino.

20 En la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, se dan a conocer más detalles sobre la preparación y caracterización de este compuesto.

Ejemplo de referencia 2**Sulfato de atazanavir – Material de Configuración C****Procedimiento A:**

25 Se suspendieron cristales de la forma A de sulfato de atazanavir (preparados tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) (25,33 g) en 200 ml de agua y la mezcla se agitó mecánicamente para producir un gel espeso que se secó.

La mezcla secada se muele con una espátula para producir el material de configuración C

En la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, se dan a conocer más detalles sobre la preparación y caracterización de este compuesto.

30 Procedimiento B:

Los cristales de la forma A de sulfato de atazanavir se granulan en húmedo usando una cantidad suficiente de agua (aproximadamente el 40 % p/p) en un granulador mezclador adecuado. La masa húmeda se seca en un horno. El producto se dimensiona usando un tamiz adecuado.

35 En la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, se dan a conocer más detalles sobre la preparación y caracterización de este compuesto.

Ejemplo de referencia 3**Sulfato de atazanavir- Forma E3 (solvato de trietanol)**

40 Se suspende base libre de atazanavir (preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, Parte C) (3,0 g, 4,26 mmol) en etanol de ensayo 200 (20,25 ml, 6,75 ml/g de base libre) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura y un embudo de adición de líquidos de eculización de presión.

45 Se añade H₂SO₄ concentrado (0,25 ml, 0,46 g, 4,69 mmol, 1,1 eq.) a la suspensión de base libre de atazanavir, que se mantiene a 20-25 °C. La solución resultante (KF del 0,2 al 1,0 % de agua) se refina por filtración (Whatman papel N° 1), el filtro se enjuaga con 2,25 de etanol absoluto y el enjuague se añade a la solución filtrada. La solución se calienta a 37 °C y se siembra con 10 mg de sulfato de atazanavir amorfo derivado de los cristales de la forma E3 (exponiendo los cristales de forma E3 a temperatura ambiente) y la mezcla se agita durante 15 minutos. Se añade heptano (380 ml, 8,25 ml/g de base libre) durante 1 hora. La mezcla de cristalización resultante se agita durante 8 h a 15-25 °C. El sulfato de atazanavir cristalizado se filtra en un embudo Büchner. La torta de producto se lava con 184 ml (4 ml/g de base libre) de 1:1 etanol: heptano. La torta de producto se lava con 46 ml (1 ml/g de base libre) de heptano.
50 El producto resultante se seca al vacío a 40-50 °C hasta que tenga un LDD = 0,97 %.

En la publicación de patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, se dan a conocer más detalles sobre la preparación y caracterización de este compuesto.

Ejemplo de referencia 4

Comprimidos de sulfato de atazanavir

5 Para su uso en los Ejemplos restantes, el sulfato de atazanavir se preparó siguiendo los procedimientos sustancialmente tal como se describe en los Ejemplos 1-3.

Se preparó un comprimido que tenía una dosis de 300 mg (en forma de base libre) que tenía la composición siguiente:

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	56,9
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,4
Glicolato de sodio almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,7
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glicolato de sodio almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	0,75	
Recubrimiento: Opadry II, sobre la base de un recubrimiento al 3 %		

10 La preparación de comprimidos de sulfato de atazanavir se inició mezclando los ingredientes intragranulares en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, en un procedimiento de 3 etapas. Primeramente, se mezclaron una porción de sulfato de atazanavir (12 % del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar, se añadió el sulfato de atazanavir restante y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, se añadieron celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

15 La mezcla intragranular se transfirió a un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, Diosna de 65 l o Glatt-Fuji. Se preparó una solución de hidroxipropilcelulosa ("HPC") y se transfirió a un generador de espuma (Dow Chemical Company) para fabricar espuma de HPC. La calidad de la espuma (expresada como: (volumen de aire - volumen de solución de HPC)/(volumen de aire)X 100) fue superior al 70 %.

20 El peso de HPC varió del 0,5 al 3 % p/p del peso seco de la mezcla intragranular, el agua para fabricar la solución de HPC varió del 30 al 38 % p/p del peso seco de la mezcla intragranular. La granulación del polvo intragranular con espuma de HPC se realizó a las velocidades de mezcla siguientes: 90 - 200 RPM de velocidad de la rueda de paletas (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezclador de alto cizallamiento), 1300 - 1770 RPM de velocidad del cortador. Después de completar la adición de la cantidad calculada de solución de HPC en forma de espuma, se realizó el amasado en húmedo sin detener el mezclador de alto cizallamiento. El tiempo del amasado húmedo varió de 25 0,5 a 2 min.

La granulación húmeda se transfirió a un secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado no fue superior al 4,5 % p/p.

La granulación secada se dimensionó a través de un tamiz de 1 milímetros ("mm") de tamaño.

30 La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular, el almidón glicolato de sodio y la crospovidona calculados en un mezclador de tipo giratorio durante 250 revoluciones. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

A continuación, se comprimó la mezcla final resultante, obteniendo el peso y dureza de comprimido deseados (de forma típica de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability).. La mezcla final también puede usarse para fabricar cualquier otra forma farmacéutica oral tal como cápsulas, polvos granulados o pellas.

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 proceso de recubrimiento. Se usó un recubridor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso del comprimido del 2 – 3,5 % p/p, lo que era suficiente.

5 Los comprimidos con recubrimiento de película de sulfato de atazanavir formados de esta manera tuvieron un perfil de liberación excelente, de aproximadamente el 95 % después de 45 minutos, que es similar al de las cápsulas Revataz (sulfato de atazanavir), de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1092> THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION, los perfiles de disolución in vitro de productos de liberación inmediata muestran típicamente un aumento gradual que alcanza del 85 % al 100 % en aproximadamente 30 a 45 minutos.

Los procedimientos alternativos para fabricar comprimidos incluyen, por ejemplo:

A) Procedimiento de mezcla de ingredientes intragranulares:

1. Un procedimiento de mezcla de 2 etapas en un mezclador de tipo giratorio. Primeramente, se mezclaron una porción de sulfato de atazanavir (50 % del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico durante 5 - 15 min. En segundo lugar, se añadieron todo el sulfato de atazanavir restante, celulosa microcristalina, glicolato de estearato de sodio y crospovidona a la mezcla sulfato de atazanavir/ácido esteárico y se mezclaron durante 10 min.

2. Un procedimiento de mezclado de alto cizallamiento. Primeramente, se mezcló una porción de sulfato de atazanavir con ácido esteárico en un mezclador de alto cizallamiento de tamaño adecuado (50 - 350 RPM de velocidad de la rueda de paletas). A continuación, se añadió todo el sulfato de atazanavir, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona a la mezcla de sulfato de atazanavir/ácido esteárico y se mezclaron. Alternativamente, todos los ingredientes se añadieron y mezclaron en un mezclador de alto cizallamiento en 1 etapa.

B) Incorporación de HPC

1. Se añadió HPC en forma de polvo seco y se mezcló con otros ingredientes en la mezcla intragranular. Durante la granulación se añadió agua, en vez de espuma de HPC.

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

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

Ejemplo de referencia 5

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido que tenía una dosis de 300 mg (en forma de base libre) que tenía la composición siguiente:

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranular	57,0
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,3
Glicolato de sodio almidón		1,4
Crospovidona		2,1
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina		Extragranular
Crospovidona	3,0	
Estearato de magnesio	1,0	
Recubrimiento: Opadry II, sobre la base de un recubrimiento al 3 %		

La preparación de comprimidos de atazanavir se inició mezclando los ingredientes intragranulares en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, en un procedimiento de 3 etapas. Primeramente, se mezclaron una porción de sulfato de atazanavir (12 % del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar, se añadió el sulfato de atazanavir restante y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, se añadieron celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y povidona y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

5 La mezcla intragranular se transfirió a un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, Diosna de 65 l o Glatt-Fuji. La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las velocidades de mezcla siguientes: 90 - 200 RPM de velocidad de la rueda de paletas (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezclador de alto cizallamiento), 1300 - 1770 RPM de velocidad del cortador. Después de completar la adición de la cantidad calculada de agua, se realizó el amasado en húmedo sin detener el mezclador de alto cizallamiento. El tiempo del amasado en húmedo varió de 0,5 a 2 min.

La granulación húmeda se transfirió a un secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado no fue superior al 4,5 % p/p.

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

10 La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular y la crospovidona calculadas en un mezclador de tipo giratorio durante 250 revoluciones. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

A continuación, se comprimió la mezcla final resultante, obteniendo el peso y dureza de comprimido deseados (de forma típica de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability)..

15 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 proceso de recubrimiento. Se usó un recubridor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso del comprimido del 2 – 3,5 % p/p, lo que era suficiente.

Ejemplo de referencia 6

20 Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido que tenía una dosis de 300 mg (en forma de base libre) que tenía la composición siguiente:

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	48,8
Ácido esteárico		2,4
Celulosa microcristalina		6,4
Glicolato de sodio almidón		1,2
Crospovidona		1,2
HPC		0,6
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glicolato de sodio almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	0,75	
Recubrimiento: Opadry II, sobre la base de un recubrimiento al 3 %		

25 La preparación de comprimidos de atazanavir se inició mezclando los ingredientes intragranulares en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, en un procedimiento de 3 etapas. Primeramente, se mezclaron una porción de sulfato de atazanavir (12 % del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar, se añadió el sulfato de atazanavir restante y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, se añadieron celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

30 La mezcla intragranular se transfirió a un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, Diosna de 65 l o Glatt-Fuji. Se preparó una solución de HPC y se transfirió a un generador de espuma (Dow Chemical Company) para fabricar espuma de HPC. La calidad de la espuma (expresada como: (volumen de aire - volumen de solución de HPC)/(volumen de aire)X 100) fue superior al 70 %. El peso de HPC varió del 0,5 al 3 % p/p del peso seco de la mezcla intragranular, el agua para fabricar la solución de HPC varió del 30 al 38 % p/p del peso seco de la mezcla intragranular. La granulación del polvo intragranular con espuma de HPC se realizó a las velocidades de mezcla siguientes: 90 - 200

RPM de velocidad de la rueda de paletas (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezclador de alto cizallamiento), 1300 - 1770 RPM de velocidad del cortador. Después de completar la adición de la cantidad calculada de solución de HPC en forma de espuma, se realizó el amasado en húmedo sin detener el mezclador de alto cizallamiento. El tiempo del amasado húmedo varió de 0,5 a 2 min.

5 La granulación húmeda se transfirió a un secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado no fue superior al 4,5 % p/p.

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

10 La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular, el almidón glicolato de sodio y la crospovidona calculados en un mezclador de tipo giratorio durante 250 revoluciones. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

A continuación, se comprimió la mezcla final resultante, obteniendo el peso y dureza de comprimido deseados (de forma típica de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability)..

15 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 proceso de recubrimiento. Se usó un recubrimiento adecuado para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso de comprimido del 2 – 3,5 % p/p, lo que era suficiente.

Ejemplo de referencia 7

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido que tenía una dosis de 300 mg (en forma de base libre) que tenía la composición siguiente:

Ingrediente		% (p/p) en la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	68,3
Ácido esteárico		3,4
Celulosa microcristalina		8,7
Glicolato de sodio almidón		1,7
Crospovidona		2,5
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina	Extragranular	11,2
Crospovidona		3,0
Estearato de magnesio		1,0
Recubrimiento: Opadry II, sobre la base de un recubrimiento al 3 %		

20 La preparación de comprimidos de atazanavir se inició mezclando los ingredientes intragranulares en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, en un procedimiento de 3 etapas. Primeramente, se mezclaron una porción de sulfato de atazanavir (12 % del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico durante 125 revoluciones. En segundo lugar, se añadió el sulfato de atazanavir restante y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, se añadieron celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y povidona y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

25 La mezcla intragranular se transfirió a un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, Diosna de 65 l o Glatt-Fuji. La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las velocidades de mezcla siguientes: 90 - 200 RPM de velocidad de la rueda de paletas (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezclador de alto cizallamiento), 1300 - 1770 RPM de velocidad del cortador. Después de completar la adición de la cantidad calculada de agua, se realiza el amasado en húmedo sin detener el mezclador de alto cizallamiento. El tiempo del amasado en húmedo varió de 0,5 a 2 min.

30 La granulación húmeda se transfirió a un secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado era superior al 4,5 % p/p.

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

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular y la crospovidona calculadas en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, durante 250 revoluciones. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

5 A continuación, se comprimió la mezcla final resultante, obteniendo el peso y dureza de comprimido deseados (de forma típica de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability)..

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 proceso de recubrimiento. Se usó un recubridor adecuado para recubrir los comprimidos hasta una ganancia de peso de comprimido del 2 – 3,5 % p/p, lo que era suficiente.

Ejemplo de referencia 8

10 **Comprimidos de sulfato de atazanavir**

Se preparó un comprimido que tenía una dosis de 300 mg (en forma de base libre) que tenía la composición siguiente:

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	56,9
Dióxido de silicio		1,8
Celulosa de línea microcristalina		8,8
Glicolato de sodio almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glicolato de sodio almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	1	

15 La preparación de comprimidos de atazanavir se inició mezclando los ingredientes intragranulares. Primeramente, se mezclaron una porción de sulfato de atazanavir (34 % del peso total de sulfato de atazanavir) y dióxido de silicio en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, durante 2 minutos. La mezcla se transfirió a un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, Diosna de 65 l o Glatt-Fuji y se añadió la cantidad restante de ingrediente activo farmacéutico (paleta de la rueda de paletas a 600 RPM, cortador a 1300 RPM). Se añadieron celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, crospovidona y HPC, y se mezclaron adicionalmente durante 2 minutos (paleta de la rueda de paletas a 600 RPM, cortador a 1300 RPM).

20 La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las velocidades de mezcla siguientes: 400 RPM de velocidad de la rueda de paletas, 1300 RPM de velocidad del cortador. Después de completar la adición de agua, se realizó el amasado húmedo durante 2,5 minutos sin detener el mezclador de alto cizallamiento.

La granulación húmeda se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado no fue superior al 3 % p/p.

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

25 La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular, el almidón glicolato de sodio y la crospovidona calculados en un mezclador de tipo giratorio durante 420 revoluciones. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

A continuación, se comprimió la mezcla final resultante, obteniendo el peso y dureza de comprimido deseados (de forma típica de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability)..

30 **Ejemplo comparativo 9**

Comprimidos de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido que tenía una dosis de 300 mg (en forma de base libre) que tenía la composición siguiente:

Ingrediente		% (p/p) en la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	56,9
Celulosa microcristalina		10,6
Glicolato de sodio almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glicolato de sodio almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	1	

5 La preparación de comprimidos de atazanavir se inició mezclando los ingredientes intragranulares. Los ingredientes intragranulares se alimentaron a un mezclador de alto cizallamiento, por ejemplo, Diosna de 65 l o Glatt-Fuji, en el orden que se muestra en la tabla y se mezclaron durante 2 minutos (paleta de la rueda de paletas a 600 RPM, cortador a 1200 RPM).

La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las velocidades de mezcla siguientes: 300 RPM de velocidad de la rueda de paletas, 1200 RPM de velocidad del cortador. Después de completar la adición de agua, se realizó el amasado en húmedo durante 0,5 minutos sin detener el mezclador de alto cizallamiento.

La granulación húmeda se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado no fue superior al 3 % p/p.

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

La granulación molida se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular, almidón glicolato de sodio y la crospovidona calculadas en un mezclador de tipo giratorio, por ejemplo, un mezclador V, durante 420 revoluciones. A continuación, se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

15 A continuación, se comprimió la mezcla final resultante, obteniendo el peso y dureza de comprimido deseados (de forma típica de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability)..

Ejemplo de Referencia 10:

Propiedades de disolución

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

La disolución se expresó como % disuelto según declara la etiqueta, que es un término común que se usa en la técnica para definir el porcentaje de la dosis, por ejemplo, 300 mg, que se ha disuelto en un tiempo determinado, 60 min.

Tiempo (min)	<u>Ejemplo comparativo 9:</u> % disuelto según declara la etiqueta	<u>Ejemplo 1:</u> % disuelto según declara 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 De forma bastante sorprendente, se encontró que mediante la incorporación de un lubricante intragranular que potenció las propiedades de disolución se observó como mejoró el tiempo de disolución. Por ejemplo, en tiempos de disolución de hasta aproximadamente 20 minutos, la velocidad de disolución fue esencialmente equivalente, mientras que en tiempos de disolución más prolongados, por ejemplo, 45 y 60 minutos, la velocidad de disolución del comprimido de acuerdo con la invención fue significativamente superior, por ejemplo, un 6,6 % superior en 60 minutos. Además, se encontró que la preparación de los gránulos de acuerdo con la presente invención fue sustancialmente más eficaz cuando se incluyó el lubricante intragranular. Se observó una adherencia del material en el equipo de corte significativamente inferior.

Ejemplo de referencia 11

10 Comprimidos de combinación de sulfato de atazanavir

Se preparó un comprimido de dos capas prensado que tenía una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) de 300 mg (en forma de base libre) en una capa con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300 mg) en otra capa que presentaba la composición siguiente.

Ingrediente	% (p/p) de la capa de atazanavir	% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	56,9	27,3
Ácido esteárico	2,8	1,3
Celulosa microcristalina	31,05	14,9
Glicolato de sodio almidón	4,4	2,1
Crospovidona	3,4	1,6
HPC	0,7	0,3
Estearato de magnesio	0,75	0,4
Formulación de emtricitabina/tenofovir DF	-	52,1

- 15 Para fabricar el comprimido se siguió un procedimiento tal como se describe, sustancialmente, en el Ejemplo 4. La formulación de sulfato de atazanavir se comprimó como una capa en un comprimido de dos capas con emtricitabina/tenofovir DF en otra capa, obteniendo el peso y la dureza de comprimido deseados (típicamente de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability)..

- 20 Se preparó un comprimido monolítico que tenía una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) de 300 mg (en forma de base libre) con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300 mg) que presentaba la composición anterior. Para fabricar el comprimido se siguió un procedimiento tal como se describe, sustancialmente, en el Ejemplo 4, en el que se combinó la emtricitabina/tenofovir DF con el atazanavir en la etapa inicial de mezclado.

- 25 El sulfato de atazanavir/emtricitabina/tenofovir DF se comprimó en forma de un comprimido de capa única, obteniendo el comprimido de peso y dureza deseadas (típicamente de acuerdo con Los capítulos generales de la USP: <1216> Tablet Friability).. Además, aunque los gránulos de la invención se describen en el contexto de comprimidos, son posibles otras formas de administración. Pueden obtenerse composiciones para administración oral combinando los ingredientes activos, por ejemplo, sulfato de atazanavir, con vehículos sólidos, granulando la mezcla resultante y procesando la mezcla, si se desea o si es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en comprimidos, núcleos de grageas o polvos para uso oral.

30

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende ritonavir y gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, teniendo dicho gránulo una sección interna y una superficie externa, y en el que al menos una porción del lubricante intragranular está presente en la sección interna de los gránulos.
- 5 2. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende del 0,1 al 10 % de lubricante intragranular sobre la base del peso total del comprimido.
3. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende del 0,5 al 8 % de lubricante intragranular sobre la base del peso total del comprimido.
- 10 4. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el lubricante intragranular se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, ácido estearico, ácido palmítico, fumarato de estearilo de sodio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnauba, polietelenglicol y sus mezclas.
- 15 5. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende del 1 al 20 %, en base al peso total del comprimido, de un disgregante.
6. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende del 0,1 al 10 %, en base al peso total del comprimido, de un aglutinante.
7. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende del 5 al 90 %, en base al peso total del comprimido, de una carga.
- 20 8. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende del 0,1 al 3 %, en base al peso total del comprimido, de un lubricante extragranular.
9. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la forma de un comprimido de varias capas en el que el sulfato de atazanavir está en una capa y el ritonavir en otra capa.
- 25 10. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de un comprimido monolítico en el que el sulfato de atazanavir y el ritonavir están en la misma capa.
11. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho comprimido se prepara mediante granulación húmeda, en el que el ritonavir, el sulfato de atazanavir y el lubricante intragranular se mezclan intragranularmente.
- 30 12. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho comprimido se prepara mediante granulación húmeda, en el que el sulfato de atazanavir y el lubricante intragranular se mezclan intragranularmente y el ritonavir se añade extragranularmente.
13. Un comprimido recubierto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en un procedimiento de tratamiento de una infección por el VIH.